

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

**Effekte von pulsatiler Gabe von Kortisol auf die
Hormonsekretion und das Schlaf-EEG bei Patienten mit
Depression**

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dagmar Schmid

aus Neuburg/Donau

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. F. Holsboer

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. S. Noachtar
Prof. Dr. M. Albus
Prof. Dr. R. Engel

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: Dr. E. Frieß

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 6. März 2003

MEINER FAMILIE

INHALTSVERZEICHNIS

I	Einleitung	1
I.1	Die Depression	1
I.1.1	Epidemiologie depressiver Erkrankungen	1
I.1.2	Pathogenese der Depression - Neurotransmitterhypothesen	2
I.1.2.1	Theorie der cholinerg-aminergen Imbalance	2
I.1.2.2	Die Serotoninhypothese	3
I.1.2.3	γ -Aminobuttersäure (GABA)	3
I.1.2.4	Streßhypothese	4
I.1.2.5	CRH-Hypothese	5
I.1.2.6	Genetische Prädisposition	6
I.1.3	Kortikosteroidrezeptoren	6
I.1.3.1	Kortikosteroidrezeptoren unter physiologischen Bedingungen	6
I.1.3.2	Kortikosteroidrezeptoren unter pathophysiologischen Bedingungen	9
I.2	Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse	11
I.2.1	Komponenten der HPA-Achse	13
I.3	Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon (HPS)- Achse	14
I.4	Der Dexamethason-Corticotropin-Releasing Hormon (DEX/CRH) Test	14
I.5	Schlaf	20
I.5.1	Allgemeines	20
I.5.2	Die physiologische Schlafstruktur	21
I.5.3	Hypothetische Modelle der Schlaf-Wachregulation	21
I.5.3.1	Theorie schlafinduzierender Substanzen	21
I.5.3.2	Das reziproke Interaktionsmodell der NonREM/REM Schlaf Regulation	22
I.5.3.3	Das Zwei-Prozeß-Modell	25
I.5.3.4	Chronobiologische Modelle	27
I.5.4	Elektrophysiologische Aspekte der Schlafregulation	28
I.5.5	Schlafassoziierte hormonelle Sekretion	34
I.5.6	Schlafentzugseffekte auf Schlafstruktur und Hormonsekretion	37
I.6	Schlaf und Depression	39
I.6.1	Epidemiologie und Komorbidität von Schlafstörungen und Depression	39
I.6.2	Schlafstruktur bei Depression	40
I.6.3	Hypothetische Modelle	43
I.6.4	Nächtlicher Hormonverlauf bei Depression	47
I.6.5	Vulnerabilitätsmarker	49
I.7	Fragestellung	52
II	METHODEN	53
II.1	Untersuchungsablauf	53
II.2	Datenerhebung	54
II.2.1	Patientenrekrutierung	54
II.2.2	Schlaf	54
II.2.2.1	subjektive Schlafqualität und Befindlichkeit	55
II.2.2.2	Polysomnografie	55
II.2.2.2.1	Schlafstrukturanalyse	56
II.2.3	Neuroendokrine Parameter	56
II.2.4	Dexamethason-Corticotropin-Releasing Hormon (DEX/CRH)-Test	58
II.3	Datenauswertung	59
II.3.1	Schlafparameter	59

II.3.2	Visuelle Auswertung der EEG-Daten	61
II.3.3	Quantitative EEG-Analyse	62
II.3.4	Hormonbestimmungen	68
II.3.5	Statistische Auswertung	68
III	ERGEBNISSE	69
III.1	Demographische Daten	69
III.2	Subjektive Schlafqualität	70
III.3	Schlafstruktur unter pulsatiler Kortisol-Gabe	71
III.3.1	Visuelle Auswertung	71
III.3.2	Quantitative EEG-Analyse: EEG Powerspektrum	75
III.4	Hormonelle Sekretion unter pulsatiler Kortisol-Gabe	82
III.4.1	Kortisol	82
III.4.2	Wachstumshormon	83
III.5	Dexamethason-Corticotropin-Releasing Hormon (DEX/CRH)-Test	86
III.6	Bedeutung des HPA-Status	89
III.6.1	Schlafparameter	89
III.6.1.1	Visuelle Auswertung	89
III.6.1.2	spektralanalytische Auswertung	90
III.6.2	Hormone	90
III.6.2.1	Kortisol	91
III.6.2.2	Wachstumshormon	93
IV	DISKUSSION	94
IV.1	Kortisoleffekt auf die subjektive Schlafqualität	94
IV.2.1	Kortisoleffekt auf die Schlafarchitektur	94
IV.2.2	Kortisoleffekt auf die quantitative EEG-Analyse	94
IV.3	Parallelen zwischen Kortisol-Effekten und Schlafentzugseffekten	97
IV.4	Kortisol-Effekte auf die GH-Sekretion	101
IV.5	EEG/ Hormon-Effekte in Abhängigkeit von der HPA-Achse	102
IV.5.1	Allgemeine Bedeutung der HPA-Überaktivität und Bedeutung für die zelluläre Steroidregulation	102
IV.5.2	Schlaf-EEG und HPA-Status	104
IV.5.3	Hormone und HPA-Status	106
IV.5.4	Hormone und EEG-Aktivität	107
IV.5.4.1	Hormone und NonREM-Schlaf	108
IV.5.4.2	Hormone und REM-Schlaf	111
IV.6	Methodische Aspekte	113
IV.7	Andere Einflußgrößen	113
IV.8	Therapeutische Implikation	113
V	ZUSAMMENFASSUNG	114
VI	ABKÜRZUNGEN	117
VII	LITERATUR	119

I Einleitung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage des Einflusses von exogen appliziertem Kortisol, einem körpereigenem Stresshormon, auf das Schlaf-EEG und die nächtliche Wachstumshormonsekretion bei depressiven Patienten. Hierbei wird insbesondere auf den Einfluß der Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse auf den Kortisoleffekt eingegangen. Als Modell für eine hyperaktive HPA-Achse wurde die Erkrankung der Depression gewählt, bei der in einem hohen Prozentsatz eine Veränderung der Streßhormonachse, in Form einer Hyperaktivität, gefunden wird. Zunächst soll auf die depressive Erkrankung und deren endokrinologische Veränderungen näher eingegangen werden.

I.1 Die Depression

I.1.1 Epidemiologie depressiver Erkrankungen

Depressive Erkrankungen weisen gemeinsam mit Angsterkrankungen in Deutschland die höchste Prävalenz aller Erkrankungen des Zentralnervensystems auf. In einer von Wittchen et al. (2001) in Allgemeinarztpraxen durchgeführten Studie lag die Punktprävalenz depressiver Störungen nach ICD-10 bei 11,3%, was den Ergebnissen von 10,4% einer in 12 europäischen Ländern von Ustün und Sartorius (1995) durchgeführten WHO-Studie entspricht. Die Lebenszeitprävalenz liegt in verschiedenen Studien zwischen 15 und 18% (Wacker et al. 1992; Angst 1997). Der Häufigkeitsgipfel der Erstmanifestationen liegt etwa im 30. Lebensjahr. In westlichen Industrienationen ist die Prävalenz für monopolare Depression etwa 3,2 % bei Männern und 4,5-9,3% bei Frauen, für die bipolare Depression (manische und depressive) bei Männern und Frauen etwa gleich hoch mit 0,5%.

I.1.2 Pathogenese der Depression - Neurotransmitterhypothesen

I.1.2.1 Theorie der cholinerg-aminergen Imbalance

Das Modell der cholinerg-aminergen Imbalance wurde von Janowsky (1972) zur neurobiologischen Erklärung der Genese der affektiven Erkrankungen entwickelt. Es geht davon aus, daß es beim depressiven Syndrom zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen cholinerg (im gigantozellulären Feld der Brückenhaube) und aminerg (noradrenerge Neurone im Locus coeruleus und serotonerge Neurone in den Raphe -Kernen) zugunsten der cholinergen Transmission im Gehirn kommt. Die noradrenergen Neurone projizieren in den Thalamus, den Kortex, die Amygdalakerne, den Hippokampus und den Hypothalamus. Unter chronischen Stressbedingungen ist die Funktion des Locus coeruleus desynchronisiert, zentrale Gebiete, die auch in die Schlafregulierung involviert sind. Sowohl durch die Hemmung des aminergen Systems, durch Reserpin in den 50er Jahren in der Bluthochdrucktherapie eingesetzt, wie auch durch Stimulation des cholinergen Systems, durch Cholinomimetika können depressive Zustandsbilder hervorgerufen werden. Cholinomimetika induzieren bei depressiven Patienten charakteristische depressionstypische Veränderungen der Schlafstruktur, vor allem den REM-Schlaf (Riemann et al., 1992) stärker als bei Kontrollen.

Basierend auf der Idee, daß für die depressive Erkrankung abnorm niedrige Monoamin-Spiegel verantwortlich seien, stellte Schildkraut in den 60er Jahren die Katecholamin-Hypothese auf, derer zufolge bei der Depression zu wenig, bei der Manie zu viel Noradrenalin, in bestimmten neuronalen Schaltkreisen vorliege (Schildkraut JJ, 1965).

Kritik erfährt die Theorie durch neuere, z.B. serotonerge antidepressive Substanzklassen, die durch effiziente Wirkung eine Erweiterung des oben erwähnten hypothetischen Modelles fordern.

I.1.2.2. Die Serotoninhypothese

Ein weiterer im Blickfeld stehender Neurotransmitter ist das Serotonin. Die Hypothese, daß eine Serotonin-Erschöpfung ein Absinken der Noradrenalinmenge ermöglichen geht auf die Arbeiten von Prange jr und Coppen (England, 60er Jahre) zurück. Serotoninerzeugende Neurone ziehen von den Raphe-Kernen des Hirnstamms unter anderem zu Nervenzellen, die Noradrenalin ausschütten oder seine Freisetzung kontrollieren. Weitere Zielorte sind der Mandelkern (Emotionen), der Hypothalamus (Appetit, Libido, Schlaf) und Gebiete der Hirnrinde (Kognition), so daß eine Involvierung auch anderer Neurone wahrscheinlich ist. Im Liquor cerebrospinalis depressiver Patienten hat man erniedrigte Spiegel eines Hauptabbauprodukts von Serotonin (5-Hydroxyindolessigsäure, 5HIAA) gemessen, was auf eine verminderte Ausschüttung des Transmitters im Gehirn schließen läßt. In postmortem Hirngewebsuntersuchungen zeigte sich eine höhere Dichte des Serotonin Rezeptors Typ 2 was möglicherweise, basierend auf dem Transmittermangel im synaptischen Spalt, auf einen kompensatorischen Mechanismus schließen läßt. Aufschlußreich sind ferner die bemerkenswerten therapeutischen Erfolge mit den sogenannten selektiven Serotonin-Wiederaufnahme –Inhibitoren (SSRI's). Beobachtet wird bei depressiv Erkrankten auch eine reduzierte Transportfähigkeit der Thrombozyten für Serotonin, die wahrscheinlich kausal mit Komorbiditäten wie Herzinfarkt oder Schlaganfall in Verbindung steht. Diese erhöhte Sensibilität auf Aktivierungssignale der Blutgerinnung ist durch Paroxetin, einem SSRI, reversibel (Musselman et al., 1996; 2000; Heßlinger et al., 2002).

Ein dualistischer Effekt von einerseits cholinerg und andererseits noradrenerg-serotinerger Neurotransmission konnte von McCarley und Hobson (1975) auch auf die Schlafregulation nachgewiesen werden. Es wird darauf an entsprechender Stelle (in Kap I.5.1) gesondert eingegangen.

I.1.2.3 γ - Aminobuttersäure (GABA)

GABA ist der am weitesten verbreitete inhibitorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem. Seine Wirkung bezieht sich auf die Öffnung des Ionenkanals (GABA_A- Rezeptor) damit Chloridionen in das Zellinnere eintreten können. Hierdurch

wird die Hyperpolarisation ermöglicht, die das Neuron gegenüber exzitatorischen Einflüssen unempfindlich macht. Daten von Petty et al. (1994) zeigen eine erniedrigte GABA-Konzentration in der Liquorflüssigkeit von depressiven Patienten und tierexperimentelle Daten von Bartholini et al. (1985) beobachten eine Zunahme der GABA_B-Rezeptor-Kapazität durch Antidepressiva. Wagner et al. (1997) konnten zeigen, daß die Neurone im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im Hypothalamus tageszeitabhängig von GABA aktiviert werden. Der SCN ist an der Generierung der zirkadianen Rhythmik beteiligt und so ist GABA_A möglicherweise in die von Papoušek postulierte chronobiologische Hypothese der Depression involviert. Einige Neurosteroiden binden an den GABA_A-Rezeptor und zeigen ähnliche elektrophysiologische und Verhaltenseffekte wie Benzodiazepine oder deren Antagonisten (Lancel et al., 1994) und sind auch in der Regulierung des Schlafes ein wichtiger Aspekt (Friess et al. 1994, 1997).

I.1.2.4 Streßhypothese

Neuere epidemiologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Risiko an einer Depression zu erkranken seit dem zweiten Weltkrieg ansteigt. Diese Beobachtung entspricht Hinweisen aus der Literatur zum Zusammenhang von stressvollen Ereignissen und dem Auftreten einer depressiven Erkrankung (Heim et al., 2001). Vor allem frühkindliche Traumata können Veränderungen im Streßsystem hervorrufen, die bis in das Erwachsenenalter persistieren (Yehuda et al., 1995). Vor allem bis zu einem Alter von drei Monaten scheint die Kortisolantwort auf Stressoren besonders empfindlich zu sein, während sie im Verlauf dann abnimmt. Daten von Tierexperimenten deuten auf eine eingeschränkte Funktionstüchtigkeit der Kortikoidrezeptoren bei neugeborenen Ratten hin, die durch eine frühe Trennung von dem Muttertier noch weiter beeinträchtigt wurde (Van Oers et al. 1997). Auch bei adulten Ratten ließen sich durch Stressoren wie dem sozialen Streß (Bohus et al. 1987) oder nach Einzelbehandlungen mit nichtausweichbarem Fußschock (Van Dijken et al. 1993) eine über mehrere Wochen anhaltende Blockade der negativen Rückkoppelung beobachten. Klinische neuroendokrine Studien deuten auf akute bedrohliche Lebensereignisse, chronische Stressoren, z.B. am Arbeitsplatz oder in

der Partnerschaft sowie Mißbrauch in der Kindheit als Vulnerabilitätsfaktoren hin (Bremne, 2001).

Die Beobachtung einer stressresponsiblen, veränderten Kortikoidrezeptorfunktion führte zu der Annahme, daß eine stressinduzierte Überaktivität der HPA-Achse ursächlich an der Entstehung der depressiven Erkrankung beteiligt ist, bei der eine vermehrte Sekretion von Stresshormonen, wie Kortisol und CRH beobachtet wird.

I.1.2.5 CRH-Hypothese

Im Liquor cerebrospinalis, wie auch im Plasma depressiver Patienten, werden erhöhte Werte für CRH gefunden (Holsboer et al., 2000). Die Gruppe um Dick Swaab bestätigten die gemeinsame Überexpression von CRH und AVP im hypothalamischen parvocellulären Neuronen von depressiven Patienten (Raadsheer et al. 1994; Purba et al. 1996). Dies führt zu einer vermehrten Stimulation von ACTH und Kortisol- Sekretion. In der Folge kommt es dann zu einer Herabregulierung der hypophysären CRH- Rezeptoren und damit auch verringerten Kapazität der ACTH- Freisetzung. Durch den bestehenden Hyperkortisolismus wird die hypophysäre ACTH- Freisetzung zusätzlich gehemmt (Holsboer, 1992). Nach CRH- Applikation kommt es bei depressiven Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu einer abgeschwächten ACTH- Antwort, die Kortisolsekretion aber bleibt unverändert. Somit läßt sich der Hyperkortisolismus bei depressiven Patienten als suprahypophysäre Störung benennen (Holsboer et al., 2000, 2001). Das gestörte negative Feedback führt über eine Desensitivierung der Kortikoidrezeptoren zu einer Erhöhung der Kortisol und CRH-konzentration in Liquor und Blut und somit einer Entkopplung der HPA-Achse. Neuroendokrinologisch ist das Dopaminsystem eng mit der HPA-Achse verknüpft. Unter chronischem Streß reagiert das mesolimbische dopaminerge System mit einer reduzierten Freisetzung von Dopamin aus dem Nucleus accumbens, entsprechend einer neuronalen Adaptation. Auf Verhaltensebene entstehen depressionsähnliche Symptome. Antidepressiva erhöhen die dopaminerge Transmission (Delini-Stula et al., 1988) und das tuberoinfundibuläre Dopaminsystem inhibiert Prolaktin und Wachstumshormon (GH) (Übersicht: Holsboer 1995). Der Uebersichtlichkeit halber wird auf dieses Transmittersystem im Zusammenhang mit der Depression nicht weiter eingegangen (Naranjo et al., 2001)

I.1.2.6 Genetische Prädisposition

Unabhängig von den oben beschriebenen Neurotransmitter-Modellen zur Genese der Depression hat sich bereits früh die Annahme entwickelt, daß den verschiedenen Funktionsstörungen des Nervensystems eine genetische Disposition

zugrunde liegt. Auffallend ist die familiäre Häufung der Erkrankung bei nahen Blutsverwandten, vor allem gestützt durch die Zwillingsforschung. So fanden sich inzwischen Hinweise auf mehrere, prädisponierende, Gene auf Chromosom 11, 18 und 21, eine Bestätigung dafür steht aber noch aus. Erst kürzlich wurde von der Gruppe um Morissette und Barden (1999) eine Beteiligung des Chromosoms 12q23-24 an der bipolaren affektiven Erkrankung postuliert. Ob eine genetische Disposition sich aber tatsächlich in Form einer Depression manifest, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Aktuelle Forschungskonzepte berücksichtigen z.B. Umwelteinflüsse, wie Stressoren („gene-environment-interaction“)(siehe Kap. I.1.2.5).

I.1.3 Kortikosteroidrezeptoren

Im Folgenden soll auf die Bedeutung der HPA-Achse für die neurobiologische Grundlage der Depression näher eingegangen werden.

I.1.3.1 Kortikosteroidrezeptoren unter physiologischen Bedingungen

Der autoregulatorische Rückkoppelungsmechanismus (engl.: negative feedback), der die komplexe HPA-Achsenaktivität kontrolliert, wird durch zirkulierende Glukokortikoide über zwei verschiedene Steroidrezeptortypen vermittelt (Reul und De Kloet 1985; De Kloet und Reul 1987): den Mineralokortikoidrezeptor (MR oder Typ1) und den Glukokortikoidrezeptor (GR oder Typ 2). Beide Rezeptortypen kommen im Gehirn und in verschiedenen andere Organsystemen, wie der Niere (MR) und der Leber (GR) vor (McEwen et al. 1986).

Kortikosteroide sind in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, und binden im Gehirn intrazellulär an beide Rezeptortypen. Der MR ist vor allem in limbischen Strukturen, wie dem Hippokampus, dem Septum, dem septohippokampalen Kern und dem Mandelkern lokalisiert, von wo aus die basale Aktivität des HPA-Systems gesteuert wird. Die Glukokortikoidrezeptoren werden ebenfalls im limbischen System (Hippokampus und Septum) gefunden, sowie in parvozellulären Neuronen des paraventriculären Kern (PVN) und in einer relativ hohen Dichte in den aufsteigenden monoaminergen Neuronen des Hirnstammes, wodurch eine Potenzierung von

Streßeffekten auf die HPA-Achse durch Kortikosteroide vermutet werden kann (DeKloet und Reul, 1987). Die Mineralokortikoidrezeptoren weisen eine ungefähr 10 mal höhere Affinität zu Kortikosteroiden auf als die Glukokortikoidrezeptoren (Joels und DeKloet, 1992). Deshalb sind sie während niedriger Kortikoidkonzentrationen, wie z.B. morgens oder in stressfreien Situationen im Gegensatz zu den Glukokortikoidrezeptoren, bereits vollständig besetzt. Der GR dagegen erfährt seine Bedeutung hauptsächlich in der Regulierung der Antwort auf stressinduzierende Faktoren, bei Vorliegen hoher endogener Glukokortikoidkonzentrationen (DeKloet et al., 1998). GR abhängige Regulationen können durch den MR wiederum moduliert werden. GR vermittelte regulatorische Prozesse sind in ihrer Sensitivität abhängig von der Lokalisation des Rezeptors im Körper. So sind beispielsweise Rezeptoren im Hippokampus für Kortikosteron sensibler als die Rezeptoren im Hypothalamus oder Kleinhirn (Spencer et al., 1991).

In vitro und *in vivo* Studien konnte gezeigt werden, daß Kortikosteroidhormone durch direkten Einfluß auf die Zelle in der Lage sind Membranpotentialverhältnisse zu beeinflussen. Im allgemeinen vermitteln an Mineralokortikoidrezeptoren bindende Steroide eine Erhöhung der neuronalen Exzitabilität, während die Aktivierung von Glukokortikoidrezeptoren für eine zeitlich begrenzte Supprimierung der neuronalen Aktivität sorgt (Joels et al., 1992). Limbische beziehungsweise hippokampale MR's vermitteln die durch Kortikosteroide unterhaltene basale HPA-Achsen-Aktivität und sind von großer Bedeutung in Bezug auf die Empfindlichkeit und den Schwellenwert des zentralen Mechanismus der Stressantwort. Wahrscheinlich wird über einen ständigen inhibitorischen, GABAerg vermittelten, Einfluß vom Hippokampus ausgehend, hemmend auf die Neurone im PVN eingewirkt. Dabei fungieren colokalisierte GR's als Antagonisten. Inwieweit diese steroidvermittelte Kontrolle der neuronalen Aktivität eine Bedeutung für die Informationsverarbeitung im Gehirn hat, ist bisher nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, daß Steroide direkt oder indirekt die Kaliumleitfähigkeit erhöhen, die ebenfalls von einer Vielzahl anderer Amine und Peptide beeinflusst wird. Sie binden an intrazelluläre Kortikosteroidrezeptoren und, wie jüngst an Amphibien nachgewiesen, auch zu einem geringen Anteil an membranständige Glukokortikoidrezeptoren (Evans et al. 2000; Orchinik et al. 1991). Nicht berücksichtigt ist dabei, daß die verschiedenen synthetischen und natürlichen Steroide unterschiedliche intrazelluläre Signalwege aktivieren und die unterschiedlichen Effekte nicht allein verschiedenen Dosierungen,

sondern auch unterschiedlicher Wirkung der Aktivierung von GR- und MR- Homo- und Heterodimeren zugerechnet werden könnten (Holsboer, 1999). So können beispielsweise durch Kortikosteroidbindung GR und MR zu Transkriptionsfaktoren werden, die bei Homodimerisierung andere Gene aktivieren als bei Heterodimerisierung (Trapp et al. 1994). Intrazelluläre Prozesse treten, im Gegensatz zu den schnell auftretenden membranär vermittelten Steroideffekten mit einer zeitlichen Verzögerung auf und halten lange an. Bevor die Kortikosteroide an ihre Rezeptoren binden können, müssen diese in eine hormonbindungsfähige Konformation gefaltet werden. Diese Konformationsänderung erfolgt durch ein komplexes Zusammenspiel von Chaperonen, zu denen auch die Hitze Schock Proteine (Hsp) gehören. Die Bindung eines Liganden an seinen Rezeptor führt zur Konformationsänderung des Proteinkomplexes und zur Dissoziation der Hsps und Immunophilinen. Nach der Hormonbindung an die Rezeptoren dissoziieren die Chaperone ab und machen so die Dimerisierung der Rezeptoren und damit nukleäre Translokation und Wechselwirkung mit der DNS beziehungsweise anderen Proteinen und Transkriptionsfaktoren möglich. Neuere Ergebnisse zeigen, daß Chaperone auch nukleäre Funktionen wahrnehmen. Für Hsp90 konnte kürzlich nachgewiesen werden, dass es an der Kerntranslokation der Kortikosteroidrezeptoren beteiligt ist (Kang et al., 1999). Nach Translokation in den Zellkern können durch Ligandenbindung aktivierte Rezeptoren die Regulation der Gentranskription durch mindestens drei verschiedenen Mechanismen (Homodimerisation/Transaktivierung, die Heterodimerisation und die Transrepression) beeinflussen (Übersicht bei DeKloet et al. 1998; Beato und Sanchez-Pacheco 1996).

I.1.3.2 Kortikosteroidrezeptoren unter pathophysiologischen Bedingungen

Wie in I.1.3.1 bereits erwähnt, ist die gestörte Rückkopplung über endogene Glukokortikoide ein wesentlicher Bestandteil der Pathophysiologie der Depression und maßgeblich involviert in die Wirkungsmechanismen einer antidepressiven Pharmakotherapie (Holsboer und Barden, 1996).

Die Wirkung von Hormonen und Neurotransmittern, die an zellmembranständige Rezeptoren binden, erfolgt über eine Modulation der

transsynaptischen Signalübertragung. Noch nicht gesicherte Ergebnisse weisen darauf hin, dass es auch in der synaptischen Plasmamembran rezeptorähnliche Strukturen gibt, die als Transporter der Kortikosteroide dienen könnten (Alléra und Wildt 1992a; Lackner et al., 1998). Diese Rezeptoren reagieren nach einer Liganden-induzierten Aktivierung nicht direkt mit den second-messenger-Systemen sondern nutzen ein Effektorsystem. Diese sogenannten G-Proteine nehmen eine zentrale Rolle ein bei der Weiterleitung in das Zellinnere von von außen auf die Zelle einwirkenden Signalen.

Steroidantagonisten führen zu einer Stabilisierung des Komplexes aus Hsp und GR wodurch die Konformationsänderung des aktivierten Rezeptors behindert beziehungsweise verlangsamt werden kann (Segnitz und Gehring 1997). Eine verminderte Funktion der Chaperone führt daher auch zu einer Inhibition des Signaltransduktionsweges von Steroiden (Rosenhagen et al. 2001). Wie schon seit einiger Zeit bekannt, können die Steroidrezeptoreffekte durch eine veränderte Funktion der Chaperone modifiziert werden (Hendrick und Hartl 1993). Die Bedeutung der Chaperone im Signaltransduktionsweg der Kortikosteroide konnte an einer bestimmten Affenspezies („squirrel monkeys“) verdeutlicht werden. Diese Affen haben vielfach erhöhte Kortisolkonzentrationen ohne die typischen Syndrome der Cushing Krankheit zu tragen (Cassorla et al., 1982). Neuerdings konnte nachgewiesen werden, dass die Überexpression des Immunophilins FKBP51 im Verhältnis zu FKBP52 zu einer verminderten Affinität des Glucocorticoid Rezeptors zu Kortisol führt (Wochnik et al., 2002).

Die sogenannte Kaskaden-Hypothese, erstmals postuliert von Sapolsky et al. (1986), geht davon aus, daß hippokampale Glukokortikoidrezeptoren (GR) über eine Downregulierung für die Entkoppelung des negativen Feedback-Mechanismus sorgen. Wie neuere Untersuchungen zeigen konnten, scheint aber in Bezug auf die Regelkreise im Hippokampus, die neuronale Erregbarkeit, Streßantwort und Verhaltensaktivität steuern, das Gleichgewicht von Glukokortikoid- zu Mineralokortikoidrezeptor der weitaus wichtigere Faktor zu sein (Joels und DeKloet 1992). So sind erhöhte Kortikoidkonzentrationen über die hippokampalen GR als Gegenspieler zu MR vermittelten Effekten zu betrachten, die für eine Destabilisierung und letztlich Desinhibierung des negativen Feedback-Mechanismus verantwortlich sind, ähnlich einer Abnahme der Mineralokortikoidrezeptoren, die dem normalen Alterungsprozess unterliegt (DeKloet et al. 1998). In der Depression verändert sich

auch die Verteilung der beiden verschiedenen Rezeptortypen für Kortikoidsteroid vor allem im Hypothalamus, Die Dichte der MR nimmt ab, während die GR vor allem in ihrer Funktion beeinträchtigt sind (Joels und DeKloet 1992), wobei eindeutige Hinweise für eine reduzierte Expressierung des GR fehlen. Eine Reduktion in der GR-Anzahl bei depressiven Patienten im Vergleich zu anderen psychiatrischen Erkrankungen fanden Yehuda et al. (1986). Sallee et al. (1995) fanden bei jugendlichen depressiven Patienten eine reduzierte Bindungskapazität der GR, deren Ausgangswert (vor Therapie) zusätzlich mit dem Ansprechen auf eine antidepressive Therapie (Sertralin) negativ korrelierte, während eine erfolgreiche Pharmakotherapie mit einem Ansteigen der Bindungskapazität verbunden war. Deuschle et al. (1996) fand keine Erniedrigung des Corticosteroid-Binding Globulins (CBG) in einer akuten depressiven Phase. Für eine tatsächliche Veränderung in der Affinität des GR liegen keine eindeutigen Daten vor.

Befunde einer, durch Dexamethason, nicht supprimierbaren Kortisolkonzentration und überschießenden Kortisolsekretion nach Stimulation mit Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) (=Nonsuppression) im kombinierten DEX/CRH-Test (I.5) belegen einen gestörten Rückkopplungsmechanismus auf hypophysärer Ebene (DeKloet et al., 1998). Eine veränderte Antwort auf Hydrokortison spricht auch für eine zentrale Rückkopplungsstörung (Young et al.1991). Eine Behandlung mit Reserpin, das depressionstypische Symptome sowie eine Nonsuppression der HPA-Achse nach Dexamethason-Gabe bei Ratten hervorrufen kann, reduziert beispielsweise die GR-Aktivität im Hippokampus, frontalen Kortex und der Hypophyse sowie in Lymphozyten und der Milz (Lowy, 1990). Spencer et al. (1991) beschrieben in Tierexperimenten eine Herabregulierung der GR-Aktivität nach chronischer Kortikosteronbehandlung.

Gormley et al. (1985) and Lowy et al. (1988) fanden eine Reduktion in der GR-Bindungskapazität nur bei depressiven Patienten mit einer nach Dexamethason supprimierbaren Kortisolsekretion, entsprechend einer Suppression der HPA-Achse, nicht aber bei Vorliegen einer Nonsuppression.

Im Hinblick auf die Glukokortikoidrezeptor-Resistenz beziehungsweise Subsensitivität werden im Wesentlichen drei Mechanismen diskutiert (GR-Herabregulierung, sekundär nach persistierendem Hyperkortisolismus; primäre Veränderung in genetischen Strukturen des GR; Reduktion der GR-Funktion,

sekundär nach liganden-unabhängigen Mechanismen, die in die Regulation des GR involviert sind) (Bamberger et al., 1998).

I.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse

Nach Erläuterung der Pathophysiologie der Kortikosteroidrezeptoren soll im Folgenden auf die endokrinologischen Aspekte der HPA-Achsenfunktion eingegangen werden.

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HPA) Achse ist das endokrine Regulationssystem, dessen Veränderungen bei Patienten mit Depression bisher am ausführlichsten untersucht wurden. Die HPA-Achse unterliegt einem komplexen Regulationsgefüge und dient der Koordination der Kortisol- und Kortikosteronsekretion unter Streß- und Ruhebedingungen. Beim Menschen handelt es sich bei den sezernierten Glukokortikoiden zu 95% um das Kortisol und zu 5% um das Kortikosteron. Die hormonelle Sekretion der Nebennierenrinde unterliegt dabei einem zirkadianen Rhythmus. In diesem Regelkreis nimmt die negative Rückkoppelung durch Kortisol/Kortikosteron mittels Kortikosteroidrezeptoren eine wichtig Stellung ein.

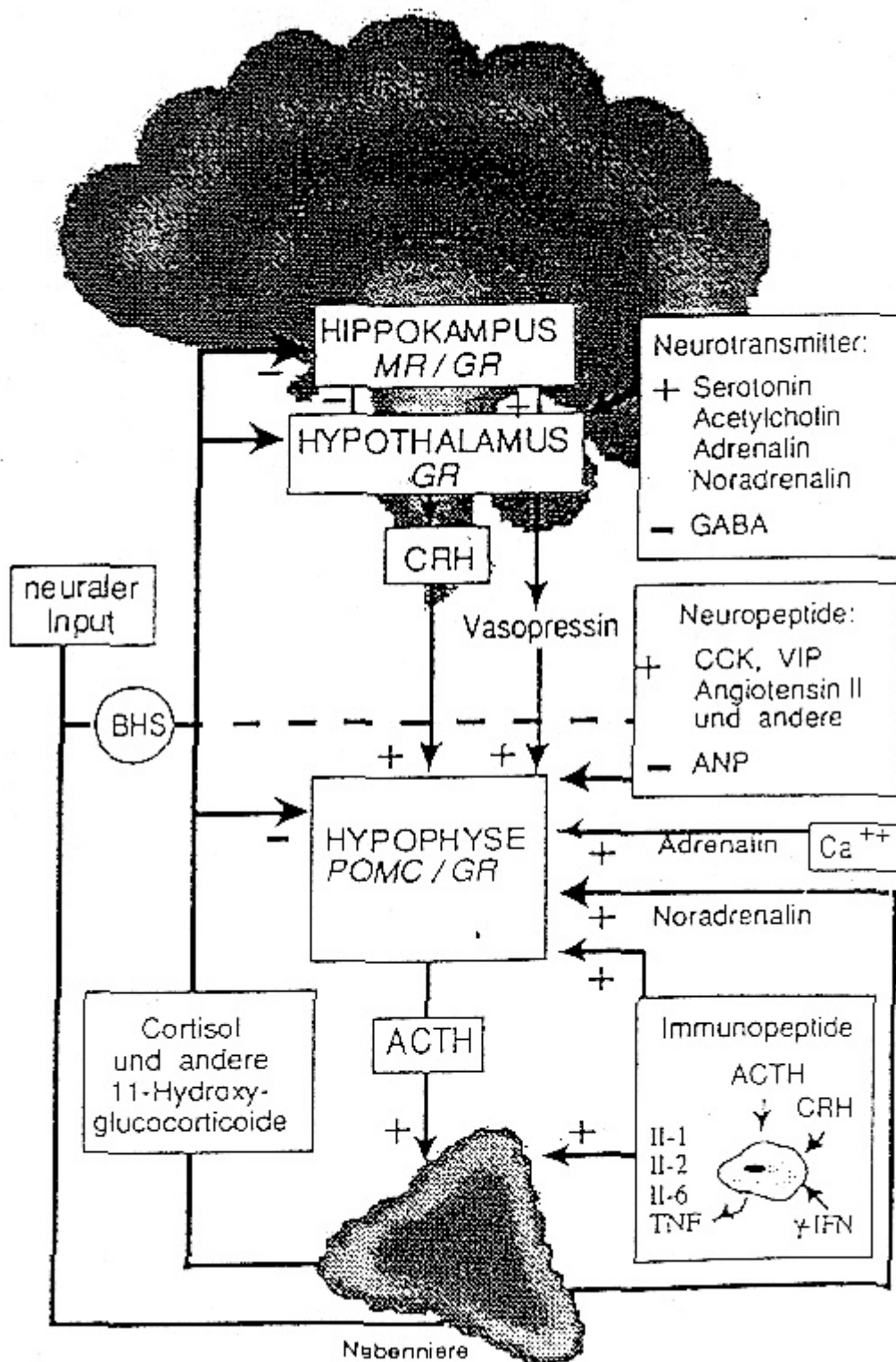


Abb. 1.2: Schematische Darstellung der HPA-Achse: Beteiligung von Neurotransmittern, Neuropeptiden, Innervation und Rückkopplungsmechanismen an der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Sekretion. BHS: Blut-Hirn-Schranke. (Holsboer 1989)

I.2.1 Komponenten der HPA-Achse

Neuroendokrine Faktoren spielen eine entscheidende Rolle für die unspezifische Stressantwort. 1955 bereits lieferte die Gruppe um Guillemin den ersten Anhalt dafür, den Hypothalamus als Verbindungselement zwischen Nervensystem und Endokriniem anzusehen. Es gelang ihnen 1973 eine Adrenokortikotropin (ACTH)- freisetzende Komponente zu extrahieren, zunächst Corticotropin-releasing Factor (CRF) genannt, jetzt als Corticotropin-releasing Hormone (CRH) bezeichnet (Rivier et al., 1973). Nach der Identifizierung des bovinen CRH und der damit möglichen Synthetisierung des Peptides durch Vale et al. (1981), war es möglich, es in der klinischen Forschung einzusetzen. Wenig später konnte die Aminosäuresequenz für humanes CRH (kodiert auf Chromosom 8) bestimmt werden (Furutani et al. 1983).

Kortisol unterliegt physiologisch einem stabilen Sekretionsmuster mit einer typischen zirkadianen Rhythmik (Hellmann et al., 1973), die zum einen von der individuellen endogenen Zykluslänge und zum anderen dem Muster der exogenen 24 Stunden-Periodik abhängig ist, was wiederum genetisch determiniert ist.

Die tägliche Produktionsmenge von Kortisol beträgt ungefähr $27,3 \pm 8 \mu\text{mol/l}$ (Esteban et al., 1991). Die Plasmahalbwertszeit von Kortisol liegt bei Menschen bei 70 bis 90 Minuten und unterliegt der Rate der metabolischen Inaktivierung und der Plasmaproteinbindung. Kortisol bindet hauptsächlich an Kortikosteroid-bindendes Globulin (CBG). Unter basalen Bedingungen sind ungefähr 75% des Kortisols an CBG gebunden, nur ca. 2-5% der Glukokortikoide zirkulieren frei, und der Rest ist an Albumin gebunden. Die Plasmakonzentration an freiem, biologisch aktivem Kortisol ist ungefähr $1 \mu\text{g/dl}$, und es ist dieses freie Kortisol, welches durch ACTH reguliert wird (Tyrell et al., 1986). Das CBG wird in der Leber produziert und bindet Kortisol mit einer Bindungskapazität von ungefähr $25 \mu\text{g/dl}$. Andere endogene Steroide beeinflussen die Kortisolbindungskapazität von CBG unter normalen Bedingungen nicht wesentlich. Synthetische Steroide, wie z.B. Dexamethason, binden nicht an CBG, mit Ausnahme von Prednisolon. Glukokortikoide und Stress bewirken eine Abnahme der CBG-Synthese (Smith und Hammond 1992). Auch die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für Glukokortikoide wird durch deren Bindung an CBG stark

eingeschränkt. Ein weiterer Faktor, der die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für synthetische Steroide wie Dexamethason einschränkt, ist das MDR 1a P-Glykoprotein (Flens et al. 1996). Das P-Glykoprotein wird in den apikalen Endothelzellmembranen der Blut-Hirn-Schranke exprimiert und transportiert energieabhängig xenobiotische Substanzen aus der Zelle in das Gefäßlumen aktiv zurück (Cordon-Cardo 1989; Uhr et al., 2000).

I.3 Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon (HPS)- Achse

Auch für das Wachstumshormon (engl. growth hormone, GH) wurden im Hinblick auf Sekretions- und Stimulationsmuster in der Depression verschiedene pathologische Veränderungen beschrieben. So kommt es während der Wachphasen bei depressiven Patienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, zu einer vermehrten Sekretion (Mendlewicz et al., 1985). Dagegen ist die GH-Freisetzung nach Stimulation mit D-Amphetamin, Arginin oder Clonidin, sowie durch eine insulininduzierte Hypoglykämie, beispielsweise reduziert (Langer et al., 1976; Muggeo et al., 1975; Matussek et al., 1980 Gruen et al., 1975). Die durch GHRH (Growth hormone releasing hormone), einem hypothalamischen Steuerhormon, stimulierte GH-Freisetzung in der Depression ergab widersprüchliche Ergebnisse. So fanden Lesch et al. (1987) eine ebenfalls erniedrigte GH-Sekretion und Thomas et al. (1989) keinen Unterschied in der GHRH-stimulierten GH-Antwort zwischen gesunden Kontrollprobanden und depressiven Patienten. Auf die nächtlichen Veränderungen in der GH-Sekretion wird unter I.6.4 eingegangen

I.4 Der Dexamethason-Corticotropin-Releasing Hormon (DEX/CRH)-Test

Zur Diagnostik des Funktionsniveaus der HPA-Achse kommen derzeit zwei Funktionstests zur Anwendung, der Dexamethason-Suppressions-Test (DST) und der kombinierte Dexamethason-CRH-Stimulations-Test (DEX-CRH-Test). Die Gruppe um Stokes (1984) beschrieb erstmals eine ausbleibende Supprimierbarkeit der Kortisolsekretion nach einmaliger Gabe von Dexamethason, einem synthetischen Glukokortikoid, bei einem hohen Anteil der depressiv Erkrankten. Die Durchführung repetitiver DSTs im zeitlichen Verlauf bei depressiven Patienten (Holsboer et al., 1984) lieferten einen ersten wichtigen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen gestörter HPA-Regulation und Psychopathologie. Aber auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie etwa bei Schizophrenie, schizoaffektiven Psychosen, Manie, Zwangserkrankungen, Anorexia Nervosa, Bulimie, Alkoholkrankheit sowie auch bei gesunden älteren Kontrollpersonen läßt sich eine Nicht-Supprimierbarkeit (Nonsuppression) im DST nachweisen (Übersicht bei Holsboer und Benkert, 1985, Berger et al. 1988) und widerlegt somit eine zunächst vermutete Spezifität dieser endokrinologischen Veränderung für die endogene Depression. Eine Erweiterung des ursprünglichen DST stellt die bezüglich HPA-Regulationsstörungen sensitivere Methode (über 80%) der Kombination von Suppression des HPA-Systems mit anschließender Stimulation durch Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) dar (Heuser et al., 1994). Arbeiten von Von Bardeleben und Holsboer (1988) zeigten eine, bei depressiven Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden, deutlich höhere CRH-induzierte Kortisolsekretion nach Suppression durch Dexamethason. Während gesunde Probanden eine Dexamethason-dosisabhängige Reduktion der nach CRH-Stimulation sezernierten ACTH- und Kortisolmenge zeigen, reagieren depressive Patienten paradox mit einer vermehrten Ausschüttung dieser beiden Hormone. Eine mögliche Erklärung liegt darin, daß Dexamethason, nicht an das Corticosteroid- bindende- Globulin (CBG) bindet. Dadurch resultiert die HPA-Supprimierung vor allem auf hypophysärer Ebene, das hypothalamische CRH und Vasopressin weniger effektiv supprimiert, als durch endogene Kortikosteroide (Keck et al., 2002). Es entwickelt sich eine transiente

Desensibilisierung der Kortikosteroidrezeptoren (Holsboer et al., 1994; Modell et al., 1997). Dagegen wird die Vasopressinsekretion, die im Vergleich zu CRH, empfindlicher auf Änderungen der Glukokortikoidkonzentrationen reagiert, durch zirkulierende Kortikoide in geringerem Maße supprimiert als CRH (Mueller et al., 2000; Keck et Holsboer, 2001). So trifft die CRH-Stimulation bei depressiven Patienten, aufgrund ungenügender Supprimierung durch Dexamethason, auf höhere Vasopressinkonzentrationen, die synergistisch die CRH-Effekte verstärken (Purba et al., 1996). Unterstützung erfährt diese Hypothese auch durch präklinische Studien von Tilders et al. (1993), der zeigen konnte, daß, zur Eminentia media projizierende, CRH-Neurone, sogenannte "multimessenger" Neurone, auch AVP in Neuronen produzieren können, die normalerweise zu den nicht AVP-produzierenden CRH-Phenotypen gehören. So steigt das Verhältnis von AVP zu CRH, und dominiert die Supprimierung durch Dexamethason auf Hypophysenebene, was die gestörte negative Rückkopplung bei diesen Patienten verursacht (Holsboer et al. 1994). Wie von Von Bardeleben (1985) beschrieben, führt die kombinierte Anwendung von CRH und AVP zu einer synergistischen Wirkung an kortikotropen Zellen und zur völligen Aufhebung der durch Dexamethason induzierten ACTH- und Kortisolsuppression. Bei depressiven Patienten dagegen, bei denen eine HPA-Achsen-Überaktivität vorliegt, kann CRH alleine diese Wirkung entfalten. Daraus resultiert die Folgerung, daß in der Depression nicht nur CRH, sondern auch AVP vermehrt in den parvozellulären Neuronen des Hypothalamus synthetisiert wird (Von Bardeleben et al., 1989). Unter physiologischen Bedingungen wird AVP vor allem in den magnozellanen Neuronen gebildet und gelangt von dort über axoplasmatischen Transport in den Hypophysenhinterlappen. Nach chronischem Streß aber, in Tierexperimenten, findet sich eine vermehrte AVP- Expression in CRH-Neuronen des PVN.

Modell et al. (1997) applizierte Dexamethason in drei verschiedenen Dosierungen vor Stimulation mit CRH und konnte damit zeigen, daß die Dosis-Wirkungs-Kurve sich systematisch in eine Richtung verschob, die am Besten mit einer Funktionsabnahme der Kortikosteroidrezeptoren zu erklären ist. Als aussagekräftige Dosis zur Detektion von HPA-Achsen-Funktionsstörungen wurden 1,5 mg Dexamethason etabliert.

Im Verlauf einer suffizienten antidepressiven Therapie normalisiert sich die überschüssige Kortisolantwort auf CRH-Stimulation meist vor Eintreten der

klinischen Remission (Zobel et al., 2001). Die prognostische Bedeutung einer persistenten pathologischer Kortisolsekretion im DEX/CRH-Test ist im folgenden Abschnitt beschrieben.

I.4.1 Vulnerabilität und Prädiktionsmarker

Nicht nur in der experimentellen Anwendung sondern auch in der klinischen Verlaufsbeobachtung und prognostischen Einschätzung hat der DEX/CRH-Funktionstest als sensibler Parameter Bedeutung erlangt (Holsboer et al., 1989; Heuser et al., 1992). So konnten Zobel et al. (1999) in einer Follow-Up Studie zeigen, daß Patienten, die auch nach erfolgter klinischer Remission der Depression unter medikamentöser antidepressiver Therapie eine noch überaktive HPA-Achse aufwiesen oder im Verlauf eine Pathologie entwickelt hatten ein deutlich höheres Rückfallrisiko der Erkrankung aufwiesen als diejenigen Patienten, die nach Remission der depressiven Symptomatik eine Normalisierung der HPA-Funktion, gemessen an der Kortisolsekretion, zeigten. Nach neuesten Korrelationsmessungen kommt vor allem dem Verhältnis von basalem Kortisolwert um 15:00 (vor der CRH-Stimulation) zum Kortisol-Peak während des Stimulationstestes ein prognostischer Wert zu. Dabei wird ein Faktor unter drei für eine günstige Rezidivprognose angesehen (unveröffentlichte Daten).

Der Frage ob die "relative Resistenz" gegenüber Dexamethason ein Sekundärphänomen bestehender oder remittierter früherer depressiver Phasen im Zusammenhang mit dem begleitenden Hyperkortisolismus oder ein primäres genetisch determiniertes Funktionsdefizit der Kortikosteroidrezeptoren darstellt, wurde in einer Studie an Angehörigen ersten Grades depressiv Erkrankter nachgegangen (Holsboer et al. 1995). Diese Probanden waren selbst noch nie psychisch erkrankt, stammten aber aus Familien mit vermutlich hoher genetischer Belastung für Depression. Im Vergleich zu Probanden aus gesunden Familien wiesen die Hochrisikoprobanden zu einem erheblichen Anteil pathologische DEX/CRH-Testergebnisse auf, die auch im zeitlichen Verlauf bei einer Nachuntersuchung stabil waren, woraus eine genetische Prädisposition vermutet werden kann.

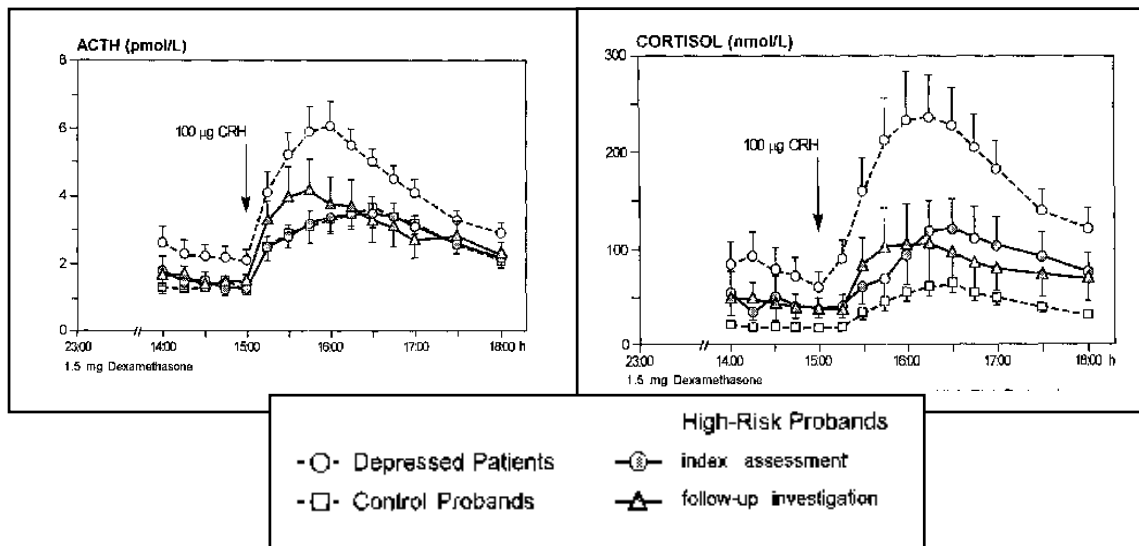


Abb. I.4: Konzentrationen von ACTH (linke Grafik) und Kortisol (rechte Grafik) im Verlauf des kombinierten Dexamethason-Corticotropin-Releasing Hormon (DEX/CRH)-Testes. Die Kurvenverläufe sind dargestellt für gesunde Kontrollen (Rechtecke); depressive Patienten (offene Kreise); Angehörige ersten Grades von depressiv erkrankten Patienten (=high risk probands) zum ersten Untersuchungszeitpunkt (=index assessment: gefüllte Kreise) und im Verlauf von wenigen Jahren (=follow-up investigation: Dreiecke).

Aus: Modell et al., 1998, Neuropsychopharmacology 18 (4):p256

Weitere Prädiktoren für eine Rezidivneigung bzw. für Vulnerabilität für Depression werden in den entsprechenden Kapiteln (Schlaf und Schlaf und Depression) ausgeführt. Hierbei sind vor allem das Persistieren reduzierter schlafassoziierter GH-Sekretion (Jarrett et al.1990) nach Remission einer depressiven Episode, eine abgeschwächte GH-Antwort auf GHRH-Stimulation (Watson et al. 2002) oder der basal erhöhten GH-Gesamtsekretion (Coplan et al. 2000) sowie Veränderungen in der Schlafarchitektur, z.B. der sogenannten "Delta Sleep Ratio" (Kupfer et al. 1990) zu nennen.

I.5 Schlaf

I.5.1 Allgemeines

Der Ursprung der systematischen Erforschung des Phänomens Schlaf reicht bis in das Jahr 1860 zurück doch bis in das 20. Jahrhundert wurde dem Schlaf ein passiver Zustand zugrundegelegt. Erst mit der Entwicklung des EEG's durch Berger (1929) war es möglich geworden, die Aktivität des Gehirns, die sich in zentralnervösen elektrischen Entladungen widerspiegelt, aufzuzeichnen und Anhaltspunkte über die Funktionsweise zentralnervöser Strukturen zu gewinnen. Er war es auch der 1933 erstmals das Graphoelement der Schlafspindeln beschrieb. 1937 gelang es dann Loomis, Harvey und Hobart erstmalig elektroencephalographische Aufzeichnungen der menschlichen Gehirnaktivität im Schlaf aufzuzeichnen, die eindeutige Hinweise für einen aktiven Verhaltenszustand, geprägt durch funktionelle Charakteristika des zentralen Nervensystems erbrachten.

Der Schlaf als ein Zustand zentralnervöser Aktivität unterscheidet sich jedoch damit klar vom Wachzustand und ist seinerseits von zwei Entitäten geprägt, dem polymorpheren NonREM-Schlaf und dem relativ einheitlichen REM-Schlaf (Aserinsky und Kleitmann, 1953).

I.5.2 Die physiologische Schlafstruktur

Der NonREM-Schlaf ist nach dem Klassifikationssystem von Rechtschaffen und Kales (1968) heute in vier Schlafstadien unterteilt. Stadium 1 und 2, auch als Leichtschlaf bezeichnet, 3 und 4 dementsprechend als Tiefschlaf (engl. Slow wave sleep: SWS). Neben Kriterien zur Bestimmung des NonREM-Schlafes sind bei Rechtschaffen und Kales auch Merkmale des REM-Schlafes und Kriterien zur Abgrenzung beider Stadien vom Wachzustand zu finden.

I.5.3 Hypothetische Modelle der Schlaf-Wachregulation

Aus der Kenntnis der Schlafstruktur bei Gesunden, sowie der Schlafstörungen bei unterschiedlichen Krankheiten, insbesondere bei der Depression, die in Kapitel I.6 näher beschrieben sind, wurden Modelle über die Grundlagen der Schlaf-Wach-Regulation entwickelt. Im folgenden wird nur ein kurzer Überblick über die verschiedenen theoretischen Überlegungen, die nicht in unmittelbarem Bezug zur aktuellen Fragestellung stehen, gegeben. Die folgenden Kapitel umfassen Schlafregulationsmodelle, Neuroanatomie, EEG-Aktivität, Chronobiologie, Hormonsekretion und den Schlafentzug, der aufgrund ähnlicher Veränderungen auf elektrophysiologischer und endokrinologischer Ebene für die Fragestellung von Relevanz erscheint.

I.5.3.1 Theorie der schlafinduzierenden Substanzen

Sie stützt sich auf Beobachtungen, daß durch Schlafentzug in verschiedenen Körperflüssigkeiten Substanzen akkumulieren, die in der Lage sind Schlaf zu induzieren, sogenannte Schlaffaktoren oder Hypnotoxine, wie z.B. Kohlendioxyd. Extrahiert aus Hirngeweben, Liquor cerebrospinalis und Blut schlafdeprivierter Hunde waren diese Substanzen in der Lage bei gesunden wachen Hunden in unerwartetem Ausmaß Schlaf oder einen schlafähnlichen Zustand hervorzurufen. Monnier gelang es 1977 ein neues Nonapeptid, das Delta-Schlafinduzierende Peptid (DSIP) zu identifizieren und Pappenheimer et al. (1982) isolierten aus dem Liquor schlafdeprivierter Schafe eine Substanz, Faktor S, die als Muramyl-Peptid identifiziert, über die Stimulation von Interleukin 1 wirksam sein könnte. Diskutiert werden außerdem Prostaglandin 2, Hormone wie z.B. das TSH (Obál, 1986) oder eine oxidierte Form des Glutathion (GSSG), das im Gehirn von Säugern hauptsächlich in Form von GSH vorliegt und möglicherweise über eine Modulation der Neurotransmission auf synaptischer Ebene des GABA A-Uridin-Rezeptor-Komplexes und des Glutamat Rezeptors geregelt wird (Komoda et al.,1990). So würde der Schlaf, induziert über die beiden reziproken Haupttransmittersysteme, dem inhibierenden GABAergen und dem exzitatorischen glutamatergen, die auf komplementäre Weise die neuronale Aktivität unterschiedlich modulieren, reguliert.

Bisher sind über 30 Substanzen isoliert worden, die potentiell den Schlaf initiieren. Neben klassischen Neurotransmittern sind dies auch Peptide, Vitamine, Immunmediatoren, wie z.B. die Zytokine und Hormone. Auf die Hormone, speziell des HPA- und HPS-Systems wird noch näher eingegangen. Es kann heute davon ausgegangen werden, daß schlafinduzierende und -aufrechterhaltende Mechanismen auf verschiedenen Ebenen parallel agieren oder Teil einer Kaskade von Ereignissen darstellen (Krueger und Obál 1993). Auch die autonomen Systeme weisen neben vom Schlaf unabhängigen, zirkadianen Schwankungen eine mit der zyklischen Non-REM- und REM-Schlaf-Abfolge korrelierende Aktivität auf, worauf an dieser Stelle nicht weiter eingegangen wird.

I.5.3.2 Das reziproke (cholinerg-aminerg) Interaktionsmodell der Non-REM /REM Schlaf Regulation

Ein dualistischer Effekt von einerseits cholinerg und andererseits noradrener-serotinerger Neurotransmission konnte von Hobson und McCarley (Hobson et al, 1983; McCarley und Hobson 1975) auch auf die Schlafregulation nachgewiesen werden. Das Modell liefert Interpretationsmöglichkeiten der schlaf-internen Regulation der zyklischen Abfolge von NonREM- und REM-Perioden. Es geht von einer cholinerg-REM-Schlaf produzierenden und einer serotonerg-aminerg Tiefschlaf produzierenden Komponente aus. Die Theorie der cholinerg- aminergen (damals noch nicht serotonergen) Imbalance, eine Erweiterung der von Schildkraut (1965) formulierten Aminmangelhypothese, wurde ursprünglich von Janowsky et al. (1972) zur neurobiologischen Erklärung der Genese affektiver Erkrankungen entwickelt (s. Kap.1). Eine wichtige Rolle kommt bei dieser Theorie dem Stammhirn zu, von dem aus ein Zusammenspiel von cholinergen, exzitatorischen und aminergen, inhibierenden Neuronenverbänden den Schlafzyklus beeinflussen. Für das Auftreten von REM-Schlaf sind nach diesem Modell die, im gigantozellulären Feld der Brückenhaube lokalisierten cholinergen Neurone verantwortlich, während die im Locus coeruleus befindlichen noradrenergen und in den Raphe-Kernen liegenden serotonergen Neurone, beides hemmende Neuronenverbände, den REM-Schlaf unterdrücken. Auf eine Mitbeteiligung cholinergischer Neurone in den dorsolateralen (LDT) und peduncolopontinen (PPT) Kernen des Tegmentum weist

eine überarbeitete Version des Modells von Hobson (McCarley et al., 1986) hin. Wie Hobson und McCarley zeigen konnten, weisen aminerge (noradrenerge und serotonerge) Neurone, die einen autoinhibitorischen und einen hemmenden Einfluß auf die REM-Schlaf induzierenden cholinergen Neurone besitzen, ihre höchste Entladungsrate im Wachzustand auf. Im Zuge des NonREM-Schlaf nimmt sie ab, um mit dem Beginn der REM-Phase ganz zu erlöschen. Inhibitorische Feedback-Mechanismen werden für die Modulation der beschriebenen Abnahme der Entladungsrate angenommen. Aufgrund eines daraus resultierenden reduzierten hemmenden Einflusses auf die cholinergen Neurone der Brückenhaube kommt es zur REM-Schlaf-Induktion. Die maximale Erregung der sogenannten „REM-ON“-Neurone führt aber gleichzeitig zu einer Aktivitätszunahme der aminergen REM-OFF-Neurone, die durch zunehmende Inhibition der cholinergen REM-Schlaf stimulierenden Neurone schließlich die Dominanz übernehmen, die REM-Phase terminieren und den Übergang in die nächste NonREM-Periode festlegen. Durch etwa 90-120 minütige Oszillationen der reziproken, sinusförmigen Aktivitätsmuster von cholinergen „REM-ON“ - und aminergen „REM-OFF“- Neuronen kommt es im Verlauf des Schlafes zur zyklischen Abfolge von NonREM- und REM-Schlafphasen.

Auch experimentell konnte durch cholinerge Stimulation z.B. mit Carbachol (Silbermann et al., 1980) und aminerger Blockade mit dem Beta-Blocker Propanolol (Vivaldi et al., 1980) die aufgrund der oben beschriebenen Theorie zu erwartenden REM-Schlaf-Veränderungen erzielt werden. Die Annahme einer Interaktion, anatomisch exakt lokalisierter, Neurone mußte allerdings aufgrund neuerer Forschungsergebnisse revidiert und auf weiter verzweigte cholinerge und aminerge Netzwerke ausgedehnt werden. Die Steuerzentren des REM-Schlafes werden jetzt auch in übergeordneten Hirnarealen, wie etwa dem limbischen System (maßgeblich an der Affektmodulation beteiligt) oder in bestimmten Gebieten des Thalamus angenommen. Auch zirkadiane Faktoren wurden mit einbezogen und die ursprünglich, zur mathematischen Darstellung, verwendete Lotka-Volterra-Gleichung wurde durch ein „limit cycle“ Modell ersetzt. (Hobson et al, 1986; McCarley und Massaquoi, 1986b).

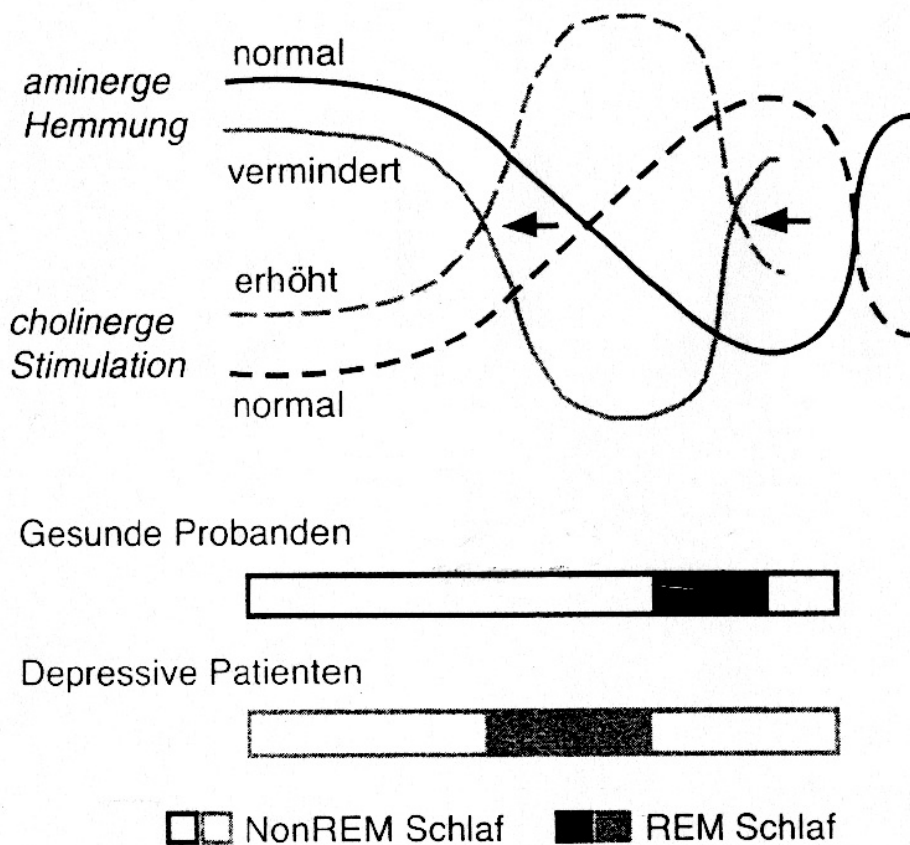


Abb. I.5.3.2: Schematische Darstellung der cholinerg-aminergen Interaktion bei gesunden Personen (schwarz Linien) und depressiven Patienten (graue Linien) sowie die hieraus resultierende zeitliche Organisation des ersten Schlafzyklus (nach Hobson et al., 1986)

Das von Hobson und McCarley (1975) formulierte Modell geht von auf- und abbauenden Prozessen aus, die fließend ineinander übergehen. Dagegen schlägt Sakai (1988) eine sogenannte On-Off-Interaktion der cholinergen und aminergen Systeme vor und bezieht eine gleichwertige inhibierende Aktivität auf das jeweils andere System mit ein. Für das Auftreten von REM-Schlaf ist seiner Ansicht nach neben der Abnahme inhibierender Einflüsse aminergen Neurone, vor allem die Aktivierung cholinergischer REM-ON- Neurone verantwortlich. Dem fließenden Übergang der einzelnen Schlafstadien, die mehrmals während einer Schlafphase stattfinden wird in dieser Arbeit durch die Anwendung der quantitativen EEG-Auswertung durch die Spektralanalyse Rechnung getragen.

I.5.3.3 Das Zwei-Prozeß-Modell

Dieses von Borbely (1980, 1982) formulierte und von Achermann et al (1990) modifizierte Modell beschreibt eine homöostatische Komponente (Prozeß S), die sogenannte Schlafintensität, die der vom Schlaf-Wach-Verhalten abhängigen Schlafbereitschaft im Wachzustand entspricht. Eine zweite periodische (zirkadiane) Komponente (Prozeß C), ein schlafunabhängigen Oszillator, entspricht einer Art inneren Uhr. Durch Interaktion dieser beiden Komponenten wird der Schlaf-Wach-Wechsel generiert.

Diese Hypothese basiert auf der Beobachtung, daß das Schlafbedürfnis mit der Dauer der vorangegangenen Wachzeit zunimmt, während mit der Dauer des Schlafes die Schlaftiefe abnimmt.

Als geeignete Meßgröße für das Schlafbedürfnis und die Schlaftiefe erwies sich der Anteil langsamer Wellen im Schlaf-EEG, der sogenannte Tiefschlaf oder Slow Wave Sleep (SWS), d.h. die EEG-Aktivität im Delta-Frequenzbereich 0,78-3,9 Hz). Quantitative EEG-Untersuchungen, z.B durch Anwendung der Spektralanalyse, ergaben zu Beginn der Nacht und in Tiefschlafphasen hohe Werte für die langsamwellige Aktivität, die im Verlauf der Nacht abnahmen (Borbely et al. 1982). Prozeß S ist eine homöostatische, und damit einer von Schlafen und Wachen abhängigen Substanz, die mit der Dauer der Wachphase akkumuliert und im Verlauf der Schlafphase einen Niveauabfall zeigt. Sowohl der Auf- als auch der Abbau von langsamwelliger Aktivität, also von Prozeß S entspricht einer exponentiellen Funktion. Somit ist die Dauer einer Schlafphase nicht linear von der vorausgegangenen Wachzeit abhängig. Das Schlafdefizit wird nur zum Teil durch eine Verlängerung der Schlafdauer ausgeglichen. Vielmehr ist der Schlaf, bezogen auf die, in der quantitativen Darstellung erhöhte EEG-Aktivität im Delta-Frequenzbereich, als tiefer anzusehen.

Prozeß C dagegen ist als stabiler zirkadianer, d.h. von homöostatischen Vorgängen unabhängiger, Rhythmus definiert und determiniert die Zeitpunkte der Schlaf- und Wachphasen im Tagesverlauf. Im zeitlichen Verlauf korreliert er eng mit dem Rhythmus der Körperkerntemperatur. Wenn die Körpertemperatur niedrig ist, also in den frühen Morgenstunden gegen 4:00, ist die Schlafbereitschaft hoch und umgekehrt am späten Nachmittag gegen 16:00 am geringsten. In der ursprünglichen Version des Modells stellte Prozeß C lediglich eine untere Schwelle dar, die den

Zeitpunkt des Aufwachens beziehungsweise des Aktivitätsbeginns festlegte. Daan et al. (1984) erweiterte die Funktion des Faktors C auf eine obere Schwelle, die folglich den Schlafbeginn definiert.

Das Zwei-Prozess-Modell entspricht damit in seinem Ansatz einer Verbindung von Befunden aus der Schlafforschung mit chronobiologischen Erkenntnissen.

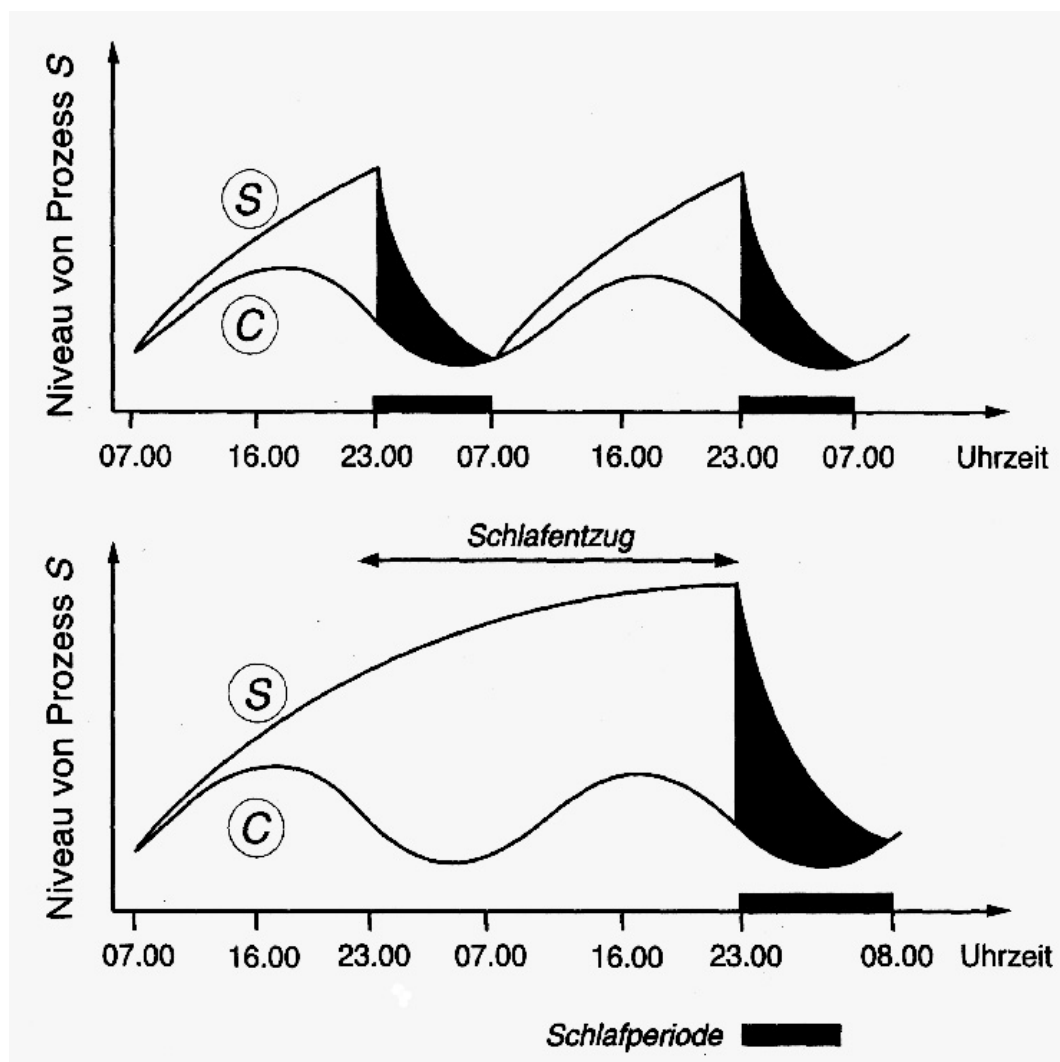


Abb. I.5.3.3 Das Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation
 S: homöostatischer Prozess, dessen Niveau mit zunehmender Wachdauer (z.B. Schlafentzug) ansteigt. C: zirkadianer Prozess. Aus der Interaktion von Prozess S und C ergibt sich die Schlaf-Wach-Regulation
 (Modifiziert nach Borbély, 1980, 1982)

Nach Borbély (1982) wird die effektive Schlafbereitschaft durch die Differenz der Kurven S und C_ bestimmt, wobei C_ die Komplementärkurve zu Prozeß C darstellt und als Aufwachschwelle angesehen werden kann (Abb I.5.3.3). Der Einschlaf- und Aufwachzeitpunkt ist durch die Interaktion dieser beiden Prozessen festgelegt. So liegen beispielsweise kurz nach dem Erwachen die Kurven eng beieinander, Prozeß S hat ein niedriges Niveau und Prozeß C ein ansteigendes, das Schlafbedürfnis ist also gering. Im Verlauf der Wachphase entfernen sie sich voneinander und erreichen zur normalen Einschlafzeitpunkt gegen 23:00 ihr Abstandsmaximum, d.h. ein hohes Niveau von Prozeß S und ein abfallendes Niveau von Prozeß C. Mit der Schlafdauer verringert sich der Abstand der beiden Kurven wieder und findet zum Aufwachzeitpunkt den Abstandswert Null.

Dem REM-Schlaf ist ein dritter Schlaffaktor R zugeordnet, der durch Prozeß S supprimierbar ist (Analogien zum reziproken Interaktionsmodell s.u.). Ihm kommt in der ursprünglichen Fassung von Borbély (1982) aber wenig Bedeutung zu. Erst in der Erweiterung von Achermann et al (1990) wird postuliert, daß eine ultradian oszillierende Variable mit einer den REM-Schlaf auslösenden Schwelle interagiert, also REM-Schlaf immer dann auftritt, wenn die langsamwellige Aktivität unter einen bestimmten Schwellenwert fällt. Im Hinblick auf die Pathophysiologie der Schlafstörungen in der Depression wird diese Theorie unter I.6.3 nochmals aufgegriffen und grafisch erläutert (Abb I.6.3 a und c)

I.5.3.4 Chronobiologische Modelle

Diese Modelle haben insbesondere den normalerweise rhythmischen Wechsel von längeren Wachperioden und kurzen Schlafphasen innerhalb eines 24 Stunden Tages und deren Mechanismen im Blickpunkt. Es wird angenommen, daß hierfür sogenannte Oszillatoren, d.h. innere Uhren verantwortlich sind, deren Lokalisation vor allem im Nucleus suprachiasmaticus und im Hypothalamus vermutet wird (Aschoff et al. 1982). Aus genetischer Sicht berichtet Urs Albrecht et al. (1997) von zwei „Zirkadian-Genen“, mper1 und mper2, die ihren Sitz im suprachiasmatischen Kern (SCN) haben. Während mper1, rasch nach Lichtexposition exprimiert, in Dunkelheit den zirkadianen Rhythmus aufrechterhält und auf einen neuen Hell/Dunkel umkonditioniert werden kann, besitzt mper2 ähnliche Fähigkeiten, die

sich mit *mper1* zeitlich überlappen, jedoch asynchron und mit einer Verschiebung von 4 Stunden auftreten. Somit erscheint *mper1* als lichtabhängiger Zeitgeber über den neben wahrscheinlich anderen Einflußgrößen ein Hell-Dunkel -Rhythmus generiert wird (Albrecht et al., 1997).

I.5.4 Elektrophysiologische Aspekte der Schlafregulation

Die Theorie der neuronalen Schlafregulation stützt sich vor allem auf Beobachtungen, z.B die, der Schlafinduktion durch elektrische Stimulation in bestimmten Gebieten des Zentralnervensystems, oder auch Läsionsstudien, die transiente Insomnien hervorrufen und Veränderungen neuronaler Potentiale, die makroskopisch mit EEG- Charakteristika korrelieren. Aus elektrophysiologischer Sicht ist der Schlaf als eine zyklische Abfolge von langsamem synchronisiertem NonREM-Schlaf und schnellem desynchronisiertem REM-Schlaf anzusehen. Mit Beginn zunehmender Entspannung oder Beginn des Schlafes synchronisiert sich die neuronale Aktivität der Großhirnrinde zunehmend und es treten verstärkt langsame hochamplitudige Wellen auf, die die erste Tiefschlafphase einleiten. In gewissen Zeitabständen kommt es immer wieder zu einer Desynchronisation des EEG's. Es treten zeitgleich gruppenförmige schnelle Augenbewegungen auf (REMs/ rapid eye movements). Das neuronale Aktivitätsniveau erreicht annähernd entspanntes Wachsein. Diese Abfolge von NonREM und REM-EEG wird beim gesunden Menschen etwa 4-5 mal pro Nacht beobachtet (s. Abb. II.2.2).

Zwei Hauptkomponenten des humanen Schlaf-EEGs, der langsamwellige Schlaf (engl. slow wave sleep; SWS) und die Schlafspindeln spiegeln wahrscheinlich die dem NonREM-Schlaf zugrundeliegenden zentral regulierenden Prozesse wieder. Die EEG-Aktivität im Delta-Frequenzbereich nimmt als Funktion der Schlafdauer ab (Borbély et al. 1982) während die Sigma-Aktivität im Verlauf des Nachtschlafes zunimmt und durch zirkadiane Faktoren moduliert wird (Dijk et al., 1995). Zahlreiche Studien belegen eine Differenzierung der Spindeltätigkeit in zwei Frequenzbereiche (Jankel et al., 1985; Scheuler et al., 1990). Die höheren Sigma-Frequenzen (12,5-15 Hz), die hauptsächlich zu Beginn und Ende einer NonREM-Phase auftreten und über zentralo-temporalen EEG-Ableitungen betont sind und die langsameren Spindeln (11,0-13,5 Hz) die vor allem während tieferem NonREM-Schlaf auftreten und eine

fronto-zentrale Verteilung aufweisen (Werth et al. 1997). Besonders von den Schlafspindeln vermutet man eine entscheidende Mitbeteiligung an der Schlafgenerierung im Thalamus und Entwicklung neuronaler Plastizität (Contreras et al., 1996,1997).

Die Interaktion von langsamwelligem Schlaf, charakteristisch für den Tiefschlaf und dem Graphoelement der Schlafspindeln, d.h. der EEG-Aktivität im Sigma-Frequenzband ist bei Dijk et al. (1995) in einem Übersichtsartikel ausführlich beschrieben. Das Zusammenspiel beider Schlafparameter postuliert er als bi-phasisch in dem Sinne, daß beide Aktivitäten zu Beginn und Ende einer NonREM-Episode positiv korrelieren, während im mittleren Abschnitt der NonREM-Phase hohe Werte der langsamwelligen Aktivität, aber niedrige für die Spindeltätigkeit beobachtet wird. Tagaya et al. (2000) untersuchte die spektrale EEG-Leistung unter besonderer Berücksichtigung des zyklischen Auf-und Abbaus der NonREM-Schlafphasen und bestätigte ein bi-phasisches Verhalten der genannten Frequenzbereiche. Er beobachtete dabei, daß die Initiierung und Terminierung von NonREM-Schlafphasen vor allem von den schnelleren Frequenzen begleitet war, während die langsameren Frequenzen vor allem mit der Aufrechterhaltung des Schlafes korrelierten. Hierbei konnte er innerhalb des Sigma-Frequenzbereiches eine klare Unterscheidung zwischen den langsameren Sigma-Frequenzen von (12,1-13,7 Hz) und den schnelleren (14,1-16,0 Hz) treffen.

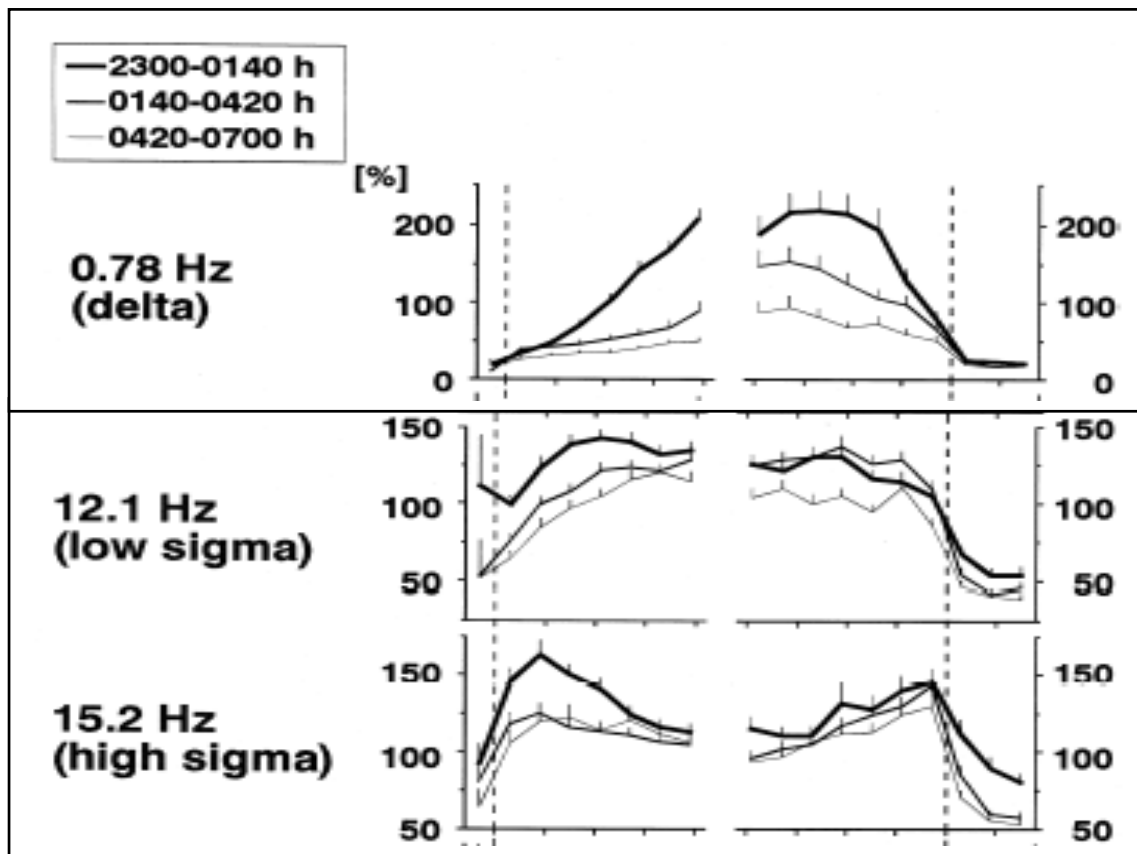


Abb 1.5.4a: Auf- und Abbau der EEG-Aktivität in den Frequenzbändern für Delta und low beziehungsweise high sigma jeweils zu Beginn und Ende (Zeitraum über 18 Minuten) einer NonREM-Phase ausgedrückt in Prozent des Mittelwertes des jeweiligen Frequenzbereiches. Dargestellt für die Nachtdrittel (2300-0140, 0140-0420, 0420-0700).

Aus: Tagaya et al., 2000, Brain Res 861

Einen engen Zusammenhang zwischen dem langsamwelligen Schlaf (SWS) und der Spindelaktivität konnten auch Uchida et al. (1991), in Humanstudien, speziell für die Spindeldichte und Lancel et al. (1992) in Tierexperimenten zeigen. Dies legt die Vermutung nahe daß gleiche Prozesse in die Spindel- wie die SWS-Generierung involviert sind.

Entsprechend aktuellen elektrophysiologischen Modellen liegt beiden eine Hyperpolarisierung thalamo-kortikaler Neurone zugrunde, aber nur bei definierten Membranpotentialen können die jeweiligen Frequenzen entstehen (Steriade et al., 1991). So ist ein Membranpotential von etwa -60 mV bis -65 mV nötig um durch Synchronisierung thalamokortikaler Neurone, die ihre Frequenzrate auf kortikale Zielneurone übertragen, makroskopisch das Charakteristikum der Spindeln zu beobachten. Erst bei einer Negativierung des Membranpotentials auf -90 mV

entsprechen die Intervalle zwischen den Entladungsraten den Frequenzen des Deltabereiches (Steriade et al., 1991). Bezugnehmend auf Steriade et al. (1994) ist der Schlaf assoziiert mit einer Reihe von Oszillationen, die in thalamo-kortikalen Bahnen generiert werden. Steriade et al. (1991) entdeckten eine Frequenz, die während Delta- und Spindel- Schlaf in langsam wiederkehrenden Sequenzen von (unter 1Hz) auftritt, die auch bei den hier untersuchten Kortisoleffekten auf den Deltafrequenzbereich von Bedeutung zu sein scheint und in der Diskussion gesondert behandelt wird. Extra - und intrazelluläre EEG-Aufzeichnungen geben Anhalt für eine Synchronisation verschiedener Zellverbände in Neokortex und Thalamus während des Schlafes die unter Umständen paroxysmal das Niveau von epileptischen Anfällen erreichen können. Der Begriff Synchronisation wird im Folgenden verwendet, um die hoch-amplitudigen und relativ langsamen EEG-Frequenzen während des Schlafes zu beschreiben und folglich bezeichnet die Desynchronisation das Arousal, wie etwa den REM-Schlaf, Wachzustand oder kurze Frequenzbeschleunigungen.

Basierend auf Intra- und Extrazellulären EEG-Aufzeichnungen haben sich Annahmen zu den Mechanismen der Synchronisation zwischen neokortikalen und thalamischen Neuronen während des Schlafes und den damit verbundenen paroxysmalen Aktivitäten entwickelt. Bei einzelnen Neuronen können stereotype Oszillationen beobachtet werden. Übereinstimmung besteht darüber, daß spannungsabhängige Ionenkanäle an der Ausformung der Frequenzmuster mitbeteiligt sind, aber daß es der Synchronisation bedarf um neuronale Verbände in ihrer Frequenz zu vereinigen um schließlich die hochamplitudigen Potentiale im EEG zu erhalten, wie sie dem natürlichen Schlaf oder dem Schlaf in Anästhesie zu eigen sind. Als eine der erstaunlichsten Entdeckungen gilt die Tatsache, daß kortikale Neurone während des Schlafes keinesfalls einem hirntodähnlichen Zustand gleichen, sondern vielmehr vorübergehend in vereinzelter Episoden ein Aktivitätsniveau erreichen, das sonst nur im Wachzustand gefunden wird. Wie intrazelluläre Studien an neokortikalen Neuronen jüngst zeigen konnten, muß der Hauptursprung der exzitatorischen Aktivität im zerebralen Kortex selbst liegen, da die thalamische Übertragung unterdrückt ist und kortikale Neurone nur minimal während des Schlafes von der Außenwelt beeinflusst sind (Steriade et al., 1993). Dieser Befund läßt annehmen, daß das intermittierend hohe Aktivitätsniveau eventuell, wie bereits erwähnt, wichtige Funktionen, wie etwa die der Spezifizierung von Gehirnbahnen

oder der Konsolidierung von im Wachzustand aufgenommenen Information wahrnimmt. Dabei wird eine Zeit genutzt, in der der sensorische Input gering ist (Steriade et al. 1994). Die Generierung der angesprochenen Frequenzbereiche findet intrathalamisch, intrakortikal und in thalamokortikalen Bahnen statt und ist sogar, wie Läsionsstudien zeigen, nach Durchtrennung der Bahnen in einzelnen Kernen möglich. So nimmt man an, daß die „Langsame“-Frequenz (unter 1 Hz) neokortikal entsteht, da sie auch nach Läsion im thalamischen Kern noch beobachtet wird (Steriade et al., 1992). Die Schlafspindeln werden im deafferenten thalamo-retikulären Kern „generiert“ (Steriade et al., 1995). Der Delta-Rhythmus der thalamokortikalen Zellen unterliegt dagegen einem Zusammenspiel zweier spannungsabhängiger Kanäle dieser Neuronen und wird v.a. in Abwesenheit depolarisierender kortikaler und cholinergischer Einflüsse aus dem Hirnstamm beobachtet.

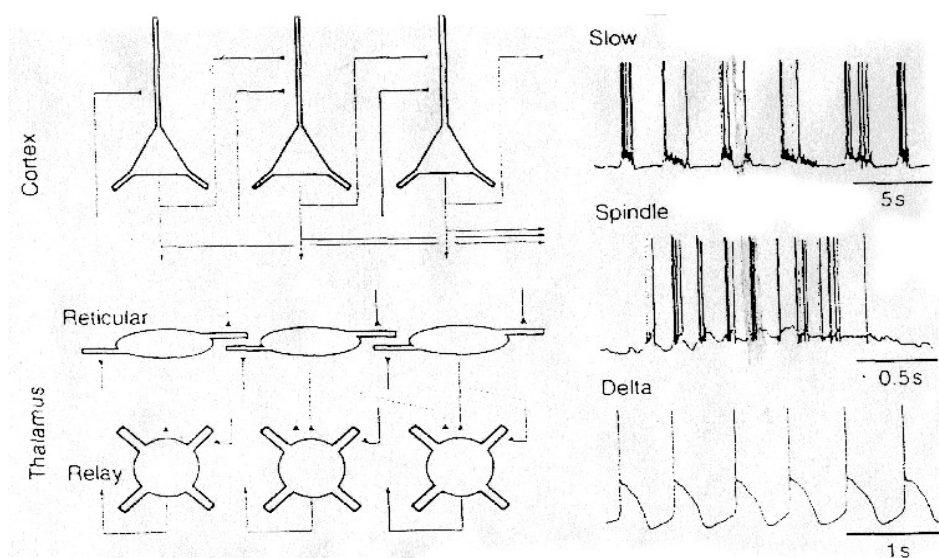


Abb I.5.4b: Kortikothalamische Netzwerke und unterschiedliche Arten der schlafassoziierten Oszillationen: exzitatorische, glutamaterge, neokortikale (Dreieckform, oberste Reihe), inhibitorische GABAerge thalamo-retikuläre (ovale Form, mittlere Reihe) und exzitatorische glutamaterge thalamokortikale oder Relay-Neurone. Die Richtung Axonrichtungen sind durch Pfeile angedeutet. Divergente thalamo-retikuläre Axone sind durch unterbrochene Linien angedeutet. Zu beachten sind die verschiedenen Zeitkalibrierungen der intrazellulären Aufzeichnungen der thalamokortikalen Neurone: kortikale langsame Oszillationen (~0,3 Hz), die thalamo-retikuläre Schlafspindeln (~7 Hz) und der intrinsische Delta-Rhythmus (~1,5 Hz). Obwohl im gesunden Zustand eine Interaktion stattfindet, können nach Unterbrechung der afferenten Bahnen die Oszillationen auf der jeweiligen zentralen Ebene unabhängig generiert werden.

Nach: Steriade 1994, TINS 17(5):p200

Entscheidende Aufschlüsse über die Neuroanatomie der NonREM-Schlafregulierung konnte Gallopin et al. (2000) machen. Er konnte erstmals die Lokalisation der schlafregulierenden Neurone in der ventrolateralen präoptischen (VLPO) Region des Hypothalamus nachweisen. Die VLPO-Region wurde erstmals von der Gruppe um Saper (Sherin et al., 1998) entdeckt. Sie wiesen die schlafabhängige Expression des Proto-Onkogens c-fos, einem Marker für neuronale Aktivität, in dieser Region nach. Die neuronale Aktivität der VLPO-Neurone steigt proportional zur Schlaftiefe an. VLPO-Neurone beinhalten die hemmenden Neurotransmitter GABA und Galanin (Sherin et al., 1998) und inhibieren ihrerseits serotonerge, noradrenerge und cholinerge Neurone die im Wachzustand aktiv sind, die wiederum VLPO-Neurone inhibieren. Der Schlafprozess beginnt mit der Aktivierung von VLPO-Neuronen, die Systeme der Wachregulation inhibieren, die wiederum den inhibierenden Einfluß auf die VLPO-Neurone lösen um so den Schlaf zu initiieren. Der gegenseitige Antagonismus der beiden Systeme drückt sich in spiegelbildlichem Wechsel der neuronalen Aktivität im Verlauf des Schlaf-Wach-Rhythmus aus und unterstützt dabei gegenseitig die Stabilität des jeweiligen Zustandes. In Die Schlafhomöostase sind auch Faktoren wie Prostaglandine, Zytokine (v.a. Interleukin 1) und Adenosin involviert.

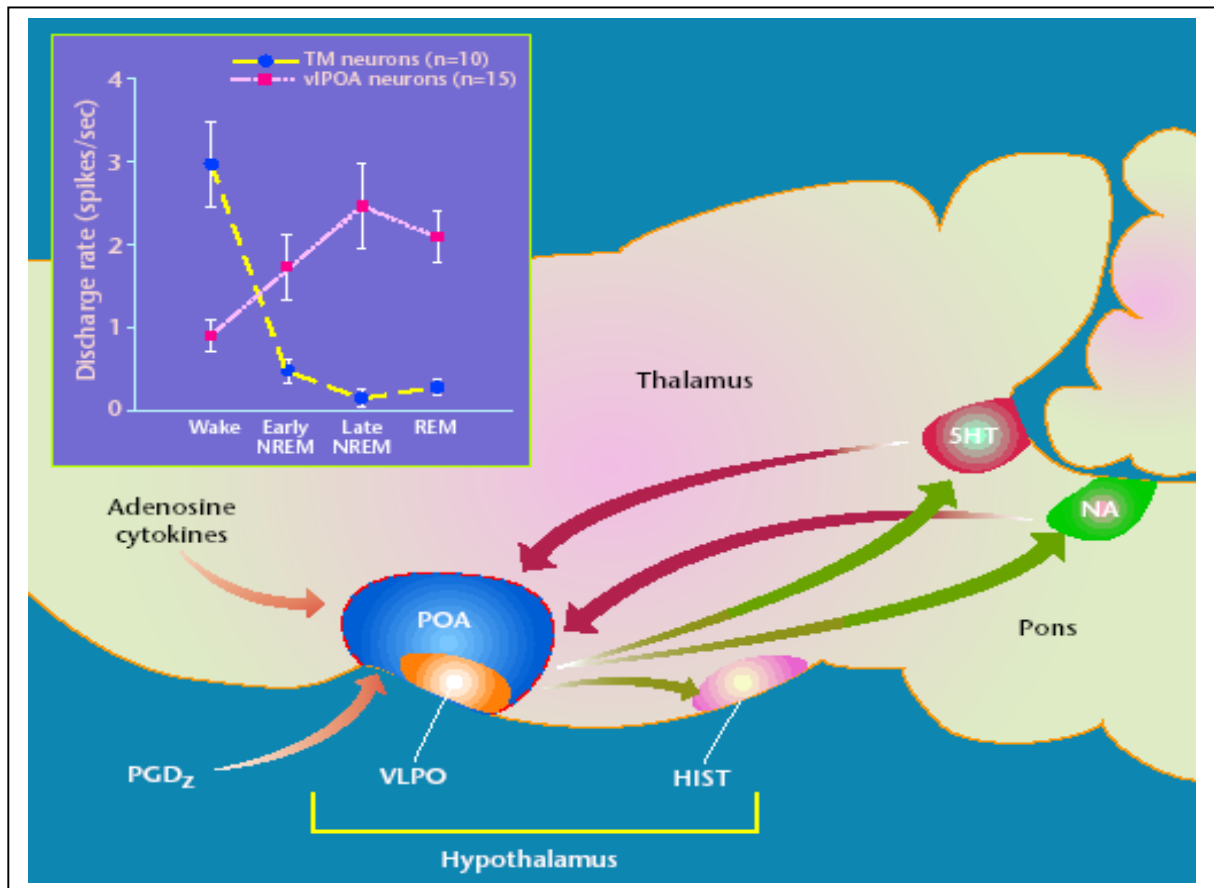


Abb 1.5.4c: Konzept der neuronalen NonREM-Schlaf-Kontrolle. Gabaerge schlafaktive Neurone im ventrolateralen präoptischen Hypothalamus (VLPO) üben inhibierenden Einfluß auf Neurone aus, die serotonerg (5HT), noradrenerg (NA) und histaminerg (Hist) vermittelt den Wachzustand stimulieren. Diese senden Axone zur VLPO-Region zurück und induzieren die neuronale Inhibition. Eingefügte Grafik links: Entladungsrate der schlafaktiven VLPO-Neurone und der wachaktiven histaminergen Neurone im Verlauf des Schlaf-Wach-Rhythmus.

Nach: McGinty und Szymusiak, Nat Med 6(5):p 511

I.5.5 Schlafassoziierte hormonelle Sekretion

Neben zentralem und vegetativem Nervensystem, die sich beide über elektrische Impulse sowie Neurotransmitter an die Erfolgsorgane mitteilen, stellt das hormonelle oder endokrine System ein Kommunikationsnetz des Organismus dar, das sich über die Blutbahn durch Hormone als Botenstoffe weiterleitet. Eng mit dem Schlaf assoziiert sind die Hormone wie Kortisol, ACTH, CRH und das Wachstumshormon (GH) sowie das Wachstumshormon freisetzende Hormon (GHRH), um nur die für diese Arbeit relevanten zu nennen. Im Folgenden wird nur kurz auf das normale und nächtliche hormonelle Profil eingegangen. Pathologische

Veränderungen, sowie Einzelheiten und die Interaktion von verschiedenen endokrinologischen Systemen, wie HPA und HPS- System wird in Kapitel 1.2, 1.4, 1.4.1 und 1.6 erläutert.

In den ersten Stunden des nächtlichen Schlafes ist die Kortisolkonzentration niedrig und erreicht ein Minimum (Nadir), definiert als Mittelwert der drei niedrigsten konsekutiven Kortisolwerte des nächtlichen Kortisolprofils (Jarrett et al., 1983). Daran schließt sich zwischen 2:00 und 3:00 ein erster steiler Anstieg der Kortisolkonzentrationen an. Der Zeitraum zwischen diesem ersten Anstieg des Kortisols und dem vorausgegangenen Schlafbeginn wird als Kortisollatenz bezeichnet (Jarret et al., 1983) und ist definiert als der Zeitpunkt, zu dem die Kortisolsekretion den Nadir um mindestens dessen doppelte Standardabweichung übersteigt. Zum Zeitpunkt des morgentlichen Erwachens erreicht der Kortisolwert dann sein Maximum (siehe hierzu auch Abb. 1.5.6). Der zirkadiane Verlauf von Kortisol wurde bereits 1966 von Weitzmann et al. beobachtet. Dieser Befund führte auch zu der Hypothese, daß die Kortisolsekretion durch den Schlaf, vor allem durch den Tiefschlaf zu Schlafbeginn unterdrückt wird (Weitzmann et al., 1983;1993). Die Ergebnisse stützen sich auf Untersuchungen von Schlafwachphasen von jeweils drei Stunden, wie auch eines um 12 Stunden verschobenen, also umgekehrten Tag-Nacht-Rhythmus. Bestätigung fanden diese Ergebnisse auch jüngst in einer Untersuchung von Born et al. (1998), in der gezeigt werden konnte, daß die Sekretion des Kortisols nicht nur mit dem frühen Nachtschlaf negativ korreliert, sondern auch in späteren Schlafphasen noch deutlich unter den Werten für Wachperioden liegt. Bereits 1991 konnten van Cauter et al. einen überraschenden supprimierenden Effekt auf die Kortisolsekretion auch durch den Tagschlaf nachweisen. Exogene Applikation von Kortisol dagegen stimuliert den Tiefschlaf und die GH-Sekretion (Friess et al., 1994; Bohlhalter et al., 1997).

Das Wachstumshormon (GH) weist im Tagesverlauf deutliche geschlechts- und altersspezifische Merkmale auf. Während beim Mann ein Sekretionsgipfel unmittelbar nach Schlafbeginn auftritt weist das Sekretionsmuster bei der Frau einen uneinheitlicheren, auf mehrere, meist niedrigere Sekretionsgipfel verteilten Verlauf auf (Antonijevic et al. 2000; van Cauter und Copinschi, 2000). Im Alter nimmt, ähnlich wie auch in der Depression die Sekretion des Wachstumshormons deutlich ab, der schlafassoziierte Anstieg der GH-Sekretion ist kaum noch nachweisbar (Van Cauter et al., 2000) (Abb 1.6.3 b).

Takahashi et al. beschrieben bereits 1968 einen schlafinduzierenden Effekt von Wachstumshormon. Es gibt eindeutige Beobachtungen, daß mit Schlafbeginn das Wachstumshormon vermehrt sezerniert wird (Born et al. 1988; Steiger et al. 1996). Auch die intravenöse Applikation von GHRH führt zu einer Erhöhung der GH-Sekretion und hat einen schlafanstoßenden Effekt (Steiger et al. 1992). In jüngster Zeit mehren sich aber die Hinweise gegen einen direkten Zusammenhang zwischen GH und dessen schlafförderndem Effekt. So untersuchten beispielsweise Kern et al. 1993 die systemische GH- Konzentration in zeitlichem Zusammenhang zur Schlafphase und konnten keinen Effekt auf die Schlafregulierung feststellen. Auch Moreno-Reyes et al. (1998) postulierten Hinweise gegen einen engen Zusammenhang zwischen der HPS-Achse, v.a. des GHRH und der Tiefschlafregulierung. Sie konnten nach nächtlicher Stimulation mit GHRH zwar einen Anstieg der Plasmakonzentrationen für GH feststellen, dagegen aber keinen Einfluß auf den Tiefschlaf.

Durch exogene Applikation von CRH dagegen, wird die Schlafkontinuität erheblich gestört (Holsboer et al., 1988; Born, 1989). So kann die reziproke Interaktion bzw. das Gleichgewicht zwischen GHRH und CRH auch mit einer „Wippe“ verglichen werden (Steiger et al., 1998).

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Interaktionsmuster: GHRH was den Schlaf und die Sekretion von GH fördert inhibiert die Kortisolsekretion durch Suppression des CRH. CRH dagegen stimuliert Kortisol über eine Erhöhung von ACTH und supprimiert somit den Tiefschlaf wie auch die GH Sekretion (Steiger und Holsboer, 1997). Veränderungen dieses Gleichgewichtes tragen vermutlich auch zu Veränderungen der schlafassoziierten endokrinologischen Aktivität bei. Auf die Verschiebung dieses Gleichgewichtes und deren Bedeutung für die Pathophysiologie des Schlafes und deren Assoziation zur Depression wird gesondert eingegangen.

I.5.6 Schlafentzugseffekte auf Schlafparameter und Neurotransmitter

Nach Schlafentzug ist in der Erholungsnacht sowohl ein erhöhter Anteil an NonREM, beziehungsweise Tiefschlaf, als auch ein vermehrter REM-Schlaf und vor allem eine Verkürzung der Einschlaf latenz zu beobachten. In der quantitativen EEG-Analyse werden dementsprechend eine Erhöhung der EEG-Aktivität im Delta-Frequenzbereich vor allem in der ersten Nachthälfte (Dijk et al., 1993;1995; Lancel et al. 1992) gefunden. Eine Erhöhung im Bereich der Sigma-Frequenzen wird allerdings kontrovers beschrieben. So fanden Lancel et al. (1992) eine intermittierende Zunahme der Spindelaktivität in kortikalen EEG-Ableitungen, dagegen eine Abschwächung der EEG-Aktivität im Sigma-Frequenzbereich in thalamischen Ableitungen. Dijk et al. (1993) fanden nach Schlafentzug vor allem einen rascheren Anstieg der spektralen EEG-Leistung im Sigma-Frequenzbereich zu Beginn einer NonREM-Phase in thalamo-kortikalen Ableitungen.

Auch Neurotransmitterveränderungen sind nach Schlafentzug gut belegt. Der Serotoninsatz ist erhöht (Asikainen et al., 1995). Die Entladungsrate der Serotonin-Neurone ist dabei gesteigert, sowie die Sensitivität der 5-HT_{1A} somatodendritischen Autorezeptoren erniedrigt (Seifritz et al. 1997). Eine erst jüngst erschienene Arbeit von Valverde et al. (2000) untersucht den Effekt der verschiedenen Subtypen des Serotoninrezeptors. Dabei konnte ein stimulierender Einfluß auf die Sekretion von GH über den 5-HT (1D) bei Hunden nachgewiesen werden, der wahrscheinlich auf eine supprimierte Freisetzung von Somatostatin zurückzuführen ist. Dopamin, d.h. dessen Metabolit Homovanillinsäure, wird nach Schlafentzug im Liquor vermehrt sezerniert (Ringel et al., 2001). Ihm wird in der therapeutischen Wirksamkeit des Schlafentzuges eine entscheidende Rolle zugeschrieben. Auch Noradrenalin und dessen Metaboliten (Ebert und Ebmeier, 1996) wird nach Schlafentzug vermehrt freigesetzt.

Obwohl Prevot et al. (1996) nach Schlafentzug bei Ratten erhöhte Kortikosteron-Konzentrationen fanden, normalisiert sich eine pathologisch hyperaktive HPA-Achse nach Schlafentzug. Holsboer-Trachsler et al., (1988) konnten zeigen, daß durch Dexamethason nicht supprimierbare Kortisolkonzentrationen nach Schlafentzug eine physiologische Suppression aufwiesen.

Przewlocki (1984) sowie Ebert und Berger (1998) erwähnen eine Herabregulierung der Opioidrezeptoren in limbischen Strukturen, wie auch eine

mögliche Involvierung erniedrigter Beta-Endorphin-Konzentrationen in den Wirkmechanismus des Schlafentzuges. Auch die Genexpression weist nach Schlafentzug charakteristische Veränderungen auf. So sind vor allem die sogenannten „immediate-early genes/Transkriptionsfaktoren, Gene des Energiemetabolismus, der Wachstumsfaktoren, Chaperone/Hitzeschockproteine, Gene der Neurotransmitter- und Hormonrezeptoren, der Neurotransmittertransporter und der Enzyme verändert im Sinne einer Heraufregulierung (Cirelli et al., 2002; Tononi et al., 2001)

Um die komplexe Interaktion von Neurotransmittern und Schlafregulation zu verdeutlichen ist untenstehende Abbildung eingefügt.

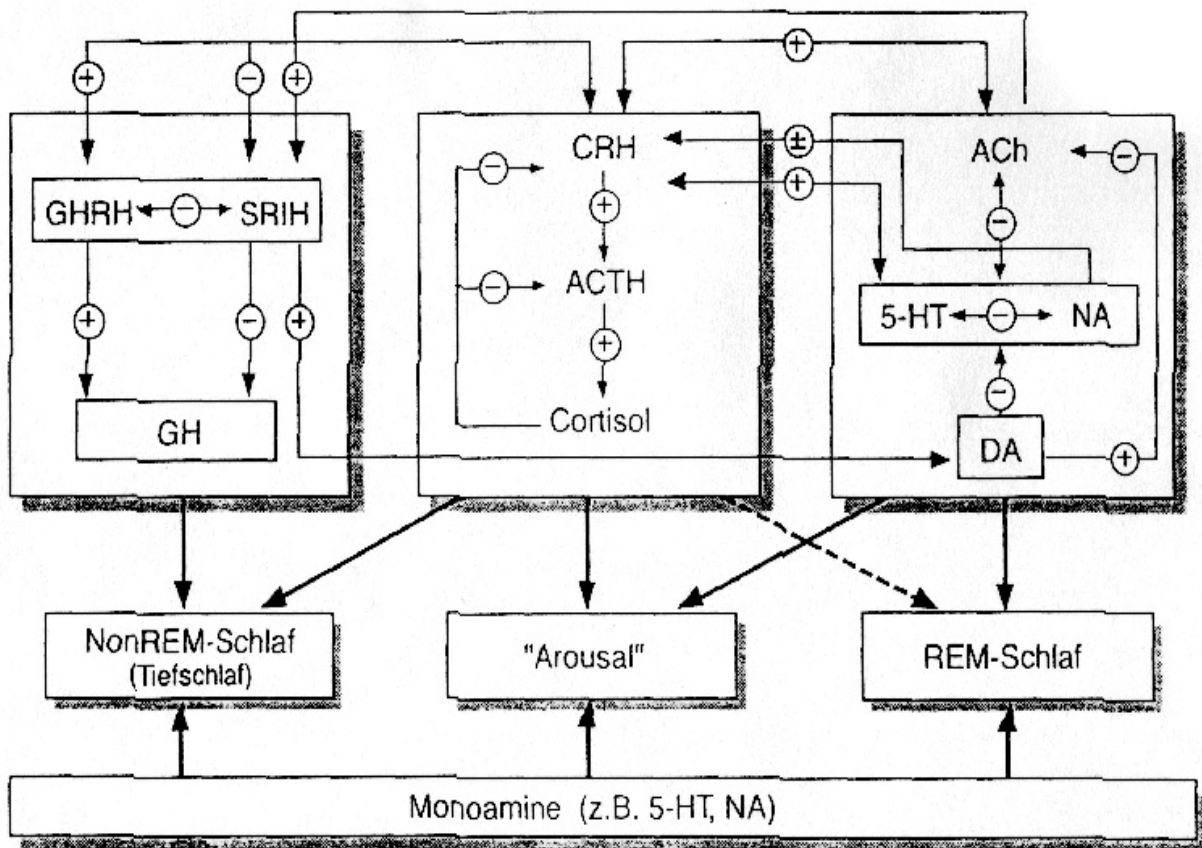


Abb 1.5.6: Ach: Azetylcholin; ACTH: Adrenocorticotropes Hormon; CRH: Corticotropin-Releasendes Hormon; DA: Dopamin; GH: Wachstumshormon; GHRH: Wachstumshormon-Releasendes Hormon; NA: Noradrenalin; SRIH: Somatostatin; 5-HT: Serotonin; +: stimulierender Einfluß; -: hemmender Einfluß

Nach Lauer, 1997

I.6 Schlaf und Depression

I.6.1 Epidemiologie und Komorbidität von Schlafstörungen und Depression

Eine Studie von Wittchen et al. (2001) belegt anschaulich die Prävalenz von Insomnien in Deutschland zu einem Stichtag in 539 Arztpraxen anhand des Schlafragebogens (PSQI) erhoben. 26,5% aller Allgemeinarztpatienten erfüllten aufgrund der subjektiven Angaben die Studienkriterien (DSM-IV) für Insomnie. 85,6% wurden dabei als chronisch eingestuft. Nahezu 50% aller Insomniepatienten erhielten keine schlafspezifische Therapie. Diese Studie lieferte damit erstmals bundesrepräsentative, differenzierte, epidemiologische Daten zum Behandlungsverhalten bei Insomnien. Gillin et al. (1998) und Kupfer et al. (1975) sehen in der Schlafstörung nicht nur Hinweise auf eine subklinische Depression sondern einen Prädiktor für das spätere Auftreten von depressiven Erkrankungen.

Bei klinisch behandlungsbedürftiger Depression besteht fast ausnahmslos eine Schlafstörung (Kupfer, 1978;1991) und zwar bei 80-90% der Patienten im Sinne einer Hyposomnie und bei 10-20% im Sinne einer Hypersomnie (Garvey et al. 1984, Hawkins et al. 1985). Störungen der Schlafarchitektur, der Schlafkontinuität und der REM-Schlaf-Variablen sind häufig Ausdruck psychiatrischer Erkrankungen. In vielen Fällen stellt die Schlafstörung das initiale Symptom einer beginnenden depressiven Erkrankungsphase. So beklagen depressive Patienten häufig Ein- und Durchschlafschwierigkeiten, wobei vor allem das morgendliche Früherwachen als sehr quälend erlebt wird. Gestützt wird der beobachtete Zusammenhang zwischen Schlafstörung und Depression durch epidemiologische Daten des National Institute of Mental Health (NIMH- epidemiological catchment area study of sleep disturbance and psychiatric disorder, Ford und Kamerow, 1989). So litten beispielsweise von 7954 Befragten 40% derer, die eine Insomnie beklagten auch an psychiatrischen Störungen und 46% derer die an einer Hypersomnie litten. Auch das Risiko an einer Depression zu erkranken, lag bei den Patienten, die bei beiden durchgeführten Befragungen innerhalb eines Jahres Schlafstörungen angegeben hatten, höher als bei Patienten, die bei der zweiten Untersuchung diesbezüglich beschwerdefrei waren. In umfangreichen Studien, die Schlafstörungen depressiver Patienten

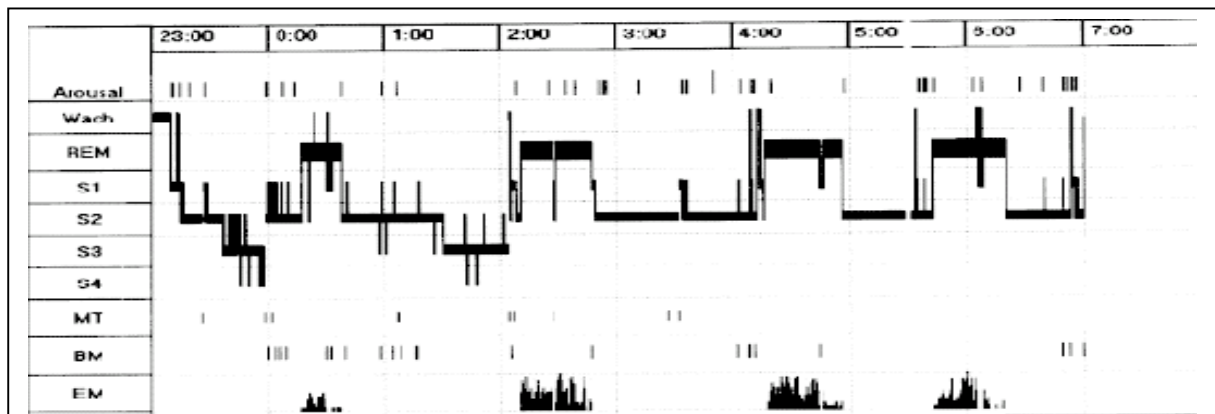
betreffend, ergab sich bei 90% der Patienten in einer akuten depressiven Phase charakteristische Schlaf-EEG-Veränderungen, was mit dem Prozentsatz der subjektiv beklagten Schlafstörungen gut korreliert (Hoch et al., 1987).

I.6.2 Schlafstruktur bei Depression

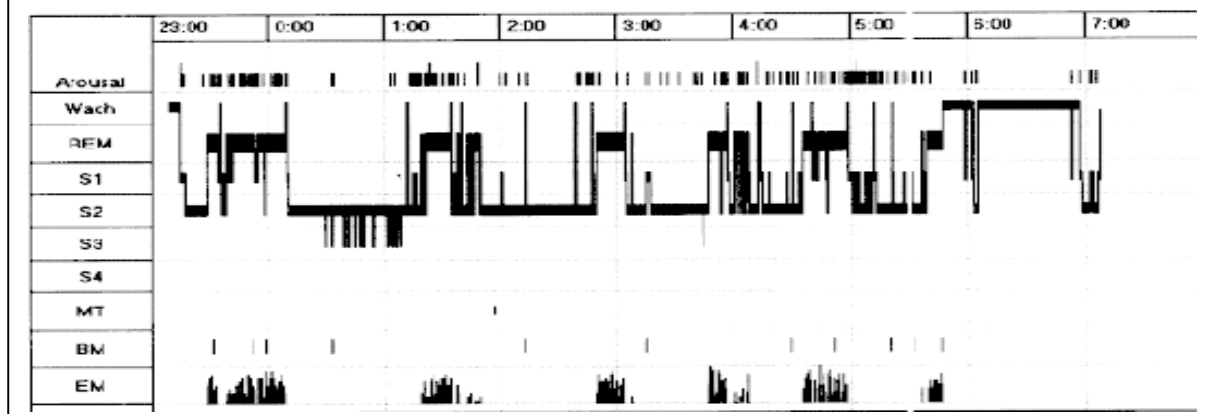
Im Jahr 1946 berichten Diaz-Guerrero und Kollegen über die ersten polysomnographischen Aufzeichnungen bei psychiatrisch erkrankten Patienten. Damit wurde erstmals die bereits erwähnten subjektiv beklagten Schlafstörungen bei depressiven Patienten objektiviert und insbesondere gegenüber den gesunden Probanden ein deutlich erhöhter Anteil an leichtem Schlaf nachgewiesen. Die Entdeckung des REM-Schlafes, gelang Aserinsky und Kleitmann 1953, die ihn zunächst als physiologisches Korrelat der produktiv-psychotischen Symptome ansahen. Eine Etablierung der Schlafforschung im Bereich der biologischen Psychiatrie gelang Kupfer 1976. Er stellte bei depressiven Patienten eine verkürzte REM-Latenz, d. h. das frühzeitige Auftreten von REM-Schlaf, fest und postulierte sie als einen biologischen Marker für die endogene Depression (Kupfer et al., 1976). Bereits 1966 spekuliert Hartmann über dem REM-Schlaf zugrundeliegende Mechanismen (Hartmann, 1966).

Charakteristische EEG-Befunde bei depressiv Erkrankten sind v.a. Veränderungen der **Schlafkontinuität**, im Sinne einer verlängerten Einschlaflatenz, vermehrtem nächtlichen Aufwachereignissen und Früherwachen, der **Schlafarchitektur** mit Vorverlagerung des REM-Schlafes in die erste Nachthälfte, eine Reduktion des Tiefschlafanteils (Stadium 3 und 4), wie auch des **REM-Schlafes**, v.a. der ersten REM-Phase, mit einer verkürzten REM-Latenz, Verlängerung der ersten REM-Phase und erhöhter REM-Dichte (ein Maß für die Menge der schnellen Augenbewegungen)

gesunder Proband



depressed patient



bb I.6.2: Vergleich der Hypnogramme von einem gesunden Probanden (oben) und einem depressiven Patienten (unten). Die Schlafstadien sind mit S1-S4, Wach und REM angegeben. EM: eye movement=schnelle Augenbewegungen im REM-Schlaf
 Aus: Riemann et al., 2001, Biol Psychol, 57(1-3):p7

I.6.3 Hypothetische Modelle

Das Zwei-Prozeß- Modell zugrundelegend, kann man die Störung der Schlafstruktur bei Patienten mit Depression mit einem defizitären Prozeß S erklären. Im Verlauf des Tages wird nicht das, wie bei Gesunden übliche, Niveau erreicht und es resultiert daraus zu Beginn der Nacht eine, mit Gesunden verglichenen, geringere Differenz von Prozeß S und Prozeß C. (Borbely, 1982)

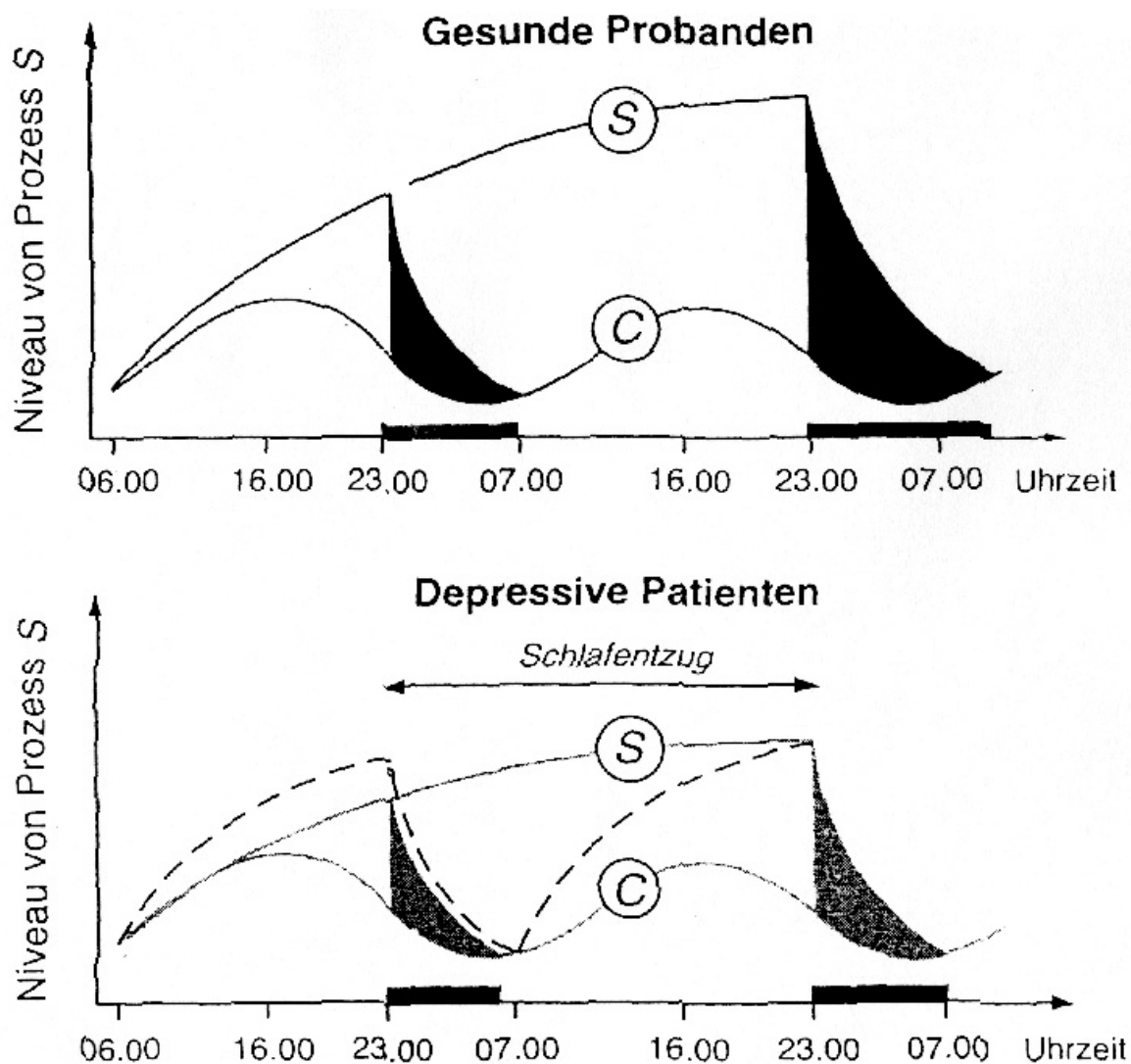


Abb I.67.3 a: Das „Zwei-Prozeß“-Modell der Schlafregulation für gesunde Personen (obere Abbildung) und für depressive Patienten (untere Abbildung) (modifiziert nach Borbély und Wirz-Justice, 1982)

Folglich kommt es zu einer geringer ausgeprägten Schlafbereitschaft, die in einer verkürzten Schlafdauer, verlängerten Schlaflatenz, nächtlichen Aufwachereignissen, Früherwachen und vermindertem Tiefschlaf ihren Ausdruck findet. Nimmt man an, daß das energetischen Niveaus von Prozeß S auf die Wahrscheinlichkeit der REM-Schlaf-Expremierung einen hemmenden Einfluß hat, so würde die mangelhafte Ausprägung von Prozeß S folglich den REM-Schlaf ungenügend inhibieren und es kommt zum vermehrten Auftreten von REM-Schlaf in der ersten Nachthälfte. Dafür spricht die Beobachtung gehäuft auftretender Einschlaf- REM- Phasen (engl.: Sleep onset REMs = SOREMs), v. a. gegen Morgen, dann wenn Prozeß S ein niedriges Niveau aufweist (Nakagawa, 1980).

In einer Studie von Knowles et al. (1990) konnte diese hypothetische Suppression des REM-Schlafes durch Prozeß S jedoch nicht bestätigt werden. Durch zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführte und unterschiedlich lange vorausgehende Schlafperioden, also durch Variation des Prozesses S, kam es in Abhängigkeit des Prozeß S- Niveaus zu einer Varianz des Tiefschlafes wie auch der Schlafkontinuität. Allerdings wurden trotz des erhöhten Niveaus von Prozeß S verkürzte REM-Latenzen und ein erhöhter Anteil des REM-Perioden gefunden. Aus diesen Ergebnissen folgerten die Autoren, daß die Regulation des REM-Schlafes somit von Prozeß S relativ unbeeinflusst ist und eher durch zirkadiane Prozesse geprägt wird. Auch für den Mechanismus dem die therapeutische Wirkung des Schlafentzugs unterliegt liefert dieses Modell eine plausible Erklärung. Durch die verlängerte Wachzeit kommt es sozusagen zu einer Intensivierung des Prozesses S, der in Folge das Niveau Gesunder erreicht, und in der Erholungsnacht zumindest teilweise die depressive Schlafstörung ausgleicht. Diese Annahme impliziert gleichzeitig, daß die Normalisierung des Prozesses S oder umgekehrt das erniedrigte Niveau Von Prozeß S, nicht nur auf den Schlaf Auswirkungen aufweist sondern auch ursächlich mit der antidepressiven Wirkung bzw. mit der depressiven Symptomatik in Zusammenhang steht (Borbely, 1984 und 1987).

Die charakteristischen Störungen des REM-Schlafes bei der Depression können auf neurophysiologischer Ebene, folgend dem cholinerg-aminergen Imbalance-Modell, als REM-Desinhibition verstanden werden. Parallelen zwischen REM-Schlaf-Parametern und depressiven Symptomen sind, nach McCarley (1982) auf gemeinsame generierende neurobiologische Kontrollmechanismen

zurückzuführen. Zum einen inhibieren noradrenerge und serotonerge Transmittersysteme sowohl den REM-Schlaf als auch depressive Symptome und umgekehrt wird beides durch Cholinomimetika wie Acetylcholin initiiert. Zum anderen scheinen die Regulation von REM-Schlaf wie auch der depressiven Symptomatik durch die beiden Gegenspieler, den Monoaminen und des Acetylcholins eher durch eine Interaktion und das Gleichgewicht der beiden Transmitter als durch ihre absoluten Aktivitätsniveaus geprägt zu sein.

In nachfolgender Abbildung von Steiger (2002) werden hypothetische Interaktion und Veränderungen der nächtlichen Hormonverläufe und der Schlafstruktur beispielhaft für einen gesunden jungen Probanden im Vergleich zu einem depressiven Patienten und einem älteren Probanden veranschaulicht.

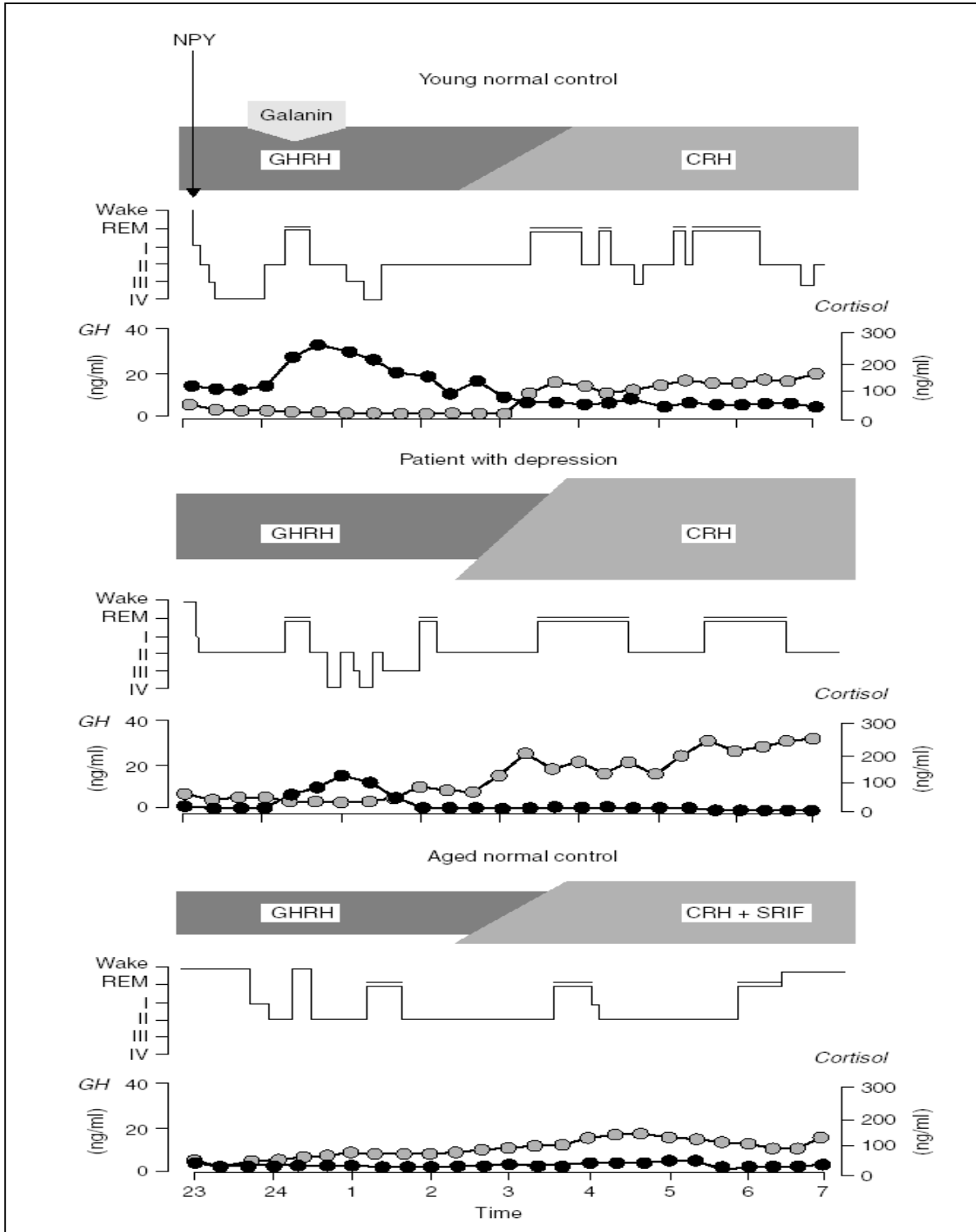


Abb. 1.6.3b: Hypothetische Interaktion von Peptiden und Schlafregulation. Wake:Wach; REM:Rapid-eye-movement-Schlaf; I-IV: Schlafstadium 1-4; GH:Wachstumshormon; GHRH: Wachstumshormon-stimulierendes Hormon; CRH:Corticotropin-stimulierendes Hormon; NPY:Neuropeptid Y.
 Aus: Steiger, 2002, Sleep Med Rev, in press

Noch nach Normalisierung der Transmitterdysregulation und klinischen Remission der depressiven Symptomatik bei Patienten mit Depression persistieren oft weiterhin depressionscharakteristische schlaf-endokrinologische Veränderungen. Dies sind v.a. eine verkürzte REM-Latenz, ein reduzierter Tiefschlafanteil (Rush et al., 1986; Steiger et al., 1989) und eine verminderte nächtliche GH-Sekretion (Steiger et al., 1989) wofür das Erklärungsmodell eines cholinerg-aminergen Ungleichgewichtes nur eine unbefriedigende Erklärung bietet.

Die Annahme einer Phasenverschiebung legt den Veränderungen der Schlafstruktur bei der Depression eine chronobiologische Erklärung zugrunde. Papousek (1975) nimmt die zirkadiane Periodik der REM-Aktivität bei der depressiven Erkrankung als phasenverschoben, genauer als vorverlegt an. Wirz-Justice (1987) nehmen in ähnlicher Weise eine gestörte Interaktion und eine zu rasche Abfolge verschiedener zirkadianer endogener Rhythmen an und demzufolge eine Verschiebung der Phasen gegeneinander. Neben der bereits erwähnten REM-Latenz Verkürzung, lassen auch, die oben (Kap.1) veränderte Tagesrhythmik der Kortisolausschüttung bei der depressiven Erkrankung auf eine Phasenverschiebung schließen. So kann nach diesem Erklärungsmodell der Schlafentzugseffekt bei einer Reihe von depressiven Patienten als eine Art „Resynchronisierung“ der zirkadianen Rhythmik angesehen werden. Gegen diese Hypothese der Phasenvorverlagerung als alleinige Ursache für eine verkürzte REM-Latenz sprechen aber die Tatsachen, daß kurze REM-Latenzen bei depressiv Erkrankten nicht nur nach dem Einschlafen zu Beginn der Nacht, sondern auch nach nächtlichem und bei Kurzschlafepisoden tagsüber (Pugnetti et al. 1982) gefunden wurden. Die ursprünglich angenommene Spezifität der REM-Schlaf-Desinhibition, also das verfrühte und intensivere und mit einer erhöhten REM-Dichte Auftreten von REM-Schlaf als biologischer Marker für die depressive Erkrankung (Kupfer und Forster, 1972; Kupfer,1976, Feinberg 1982), muß aufgrund der Tatsache, daß sie auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie etwa Schizophrenie (Kumar et al., 1985) angetroffen wird revidiert werden. Auch eine Reanalyse der Originaldaten, von der selben Arbeitsgruppe durchgeführt (Thase et al. 1984) konnte die verkürzte REM-Latenz vor allem in Korrelation zum Alter der Patienten feststellen. In einer Meta-Analyse über 27 Studien, die den Schlaf zwischen depressiven und gesunden Probanden verglichen, fanden Knowles und MacLean (1990) eine mit dem Alter zunehmende Divergenz zwischen Patienten und Probanden bezüglich der altersabhängigen Veränderungen

der Schlafstruktur. Lauer et al. (1992a), konnten dann erstmals für die altersabhängigen Unterschiede in der Schlafstruktur bei Depressiven und gesunden Kontrollprobanden eine Altersdekade festlegen, ab der valide Schlafkennwerte zwischen den beiden Gruppen differenziert werden kann. Es stellte sich die Altersspanne zwischen 25 und 34 Jahren heraus. In einer erst kürzlich veröffentlichten Untersuchung an gesunden Probanden zwischen 20 und 40 Jahren von Ehlers und Kupfer (1997), konnten die Autoren zeigen, daß bei den männlichen, im Gegensatz zu den weiblichen, Probanden der Tiefschlaf, d.h. die EEG-Aktivität der langsamen Frequenzen, sowie der Anteil des REM-Schlafes, wie auch die REM-Dichte abnahmen und das Stadium 2 dagegen zunahm.

I.6.4 Nächtlicher Hormonverlauf bei Depression

Aufgrund der Relevanz für die vorliegende Arbeit wird sich die Darstellung auf das Kortisol und das Wachstumshormon beschränken.

Sachar (1970) findet bei fast 60% der untersuchten Patienten mit Depression einen erhöhten 24-Stunden-Mittelwert der Kortisolsekretion, bedingt durch eine pro Sekretionspuls vermehrt ausgeschüttete Menge des Hormons bei gleicher Sekretionsfrequenz (Halbreich et al., 1985, Linkowski et al., 1985). Ein weiterer in der Depression veränderter Parameter, ist die erwähnte Kortisollatenz. Depressive Patienten weisen oft eine verkürzte Kortisollatenz auf sowie eine erhöhte Serumkonzentration des Kortisols zum Zeitpunkt des Nadirs, was mit der oben erwähnten beobachteten erhöhten mittleren Kortisolsekretion positiv korreliert (Jarrett et al., 1983). Eine Verkürzung der Kortisollatenz wurde auch dann beobachtet, wenn die Einschlafatenz nicht pathologisch verändert war, ist also nicht als Folgeerscheinung einer Einschlafstörung zu sehen. Linkowski et al. (1983) fanden neben den bereits erwähnten endokrinen Veränderungen in einer Studie bei 24 depressiven Patienten auch eine kürzere Dauer der Ruhephasen im Verlauf des Kortisolsekretionsmusters. Die Beobachtung, daß die HPA-Achsen-Überaktivität als State-Marker, als zustandsabhängiger Parameter der depressiven Erkrankung, sich mit erfolgreicher antidepressiver Therapie normalisierte, postulierte erstmals Sachar

et al. (1970). Dies wurde inzwischen mehrfach bestätigt von Linkowski et al. (1983), der auch die Veränderungen in der Schlafstruktur bei klinischer Remission als normalisiert beschrieb, auf die an späterer Stelle noch ausführlicher eingegangen wird. Dies steht im Widerspruch zu späteren Arbeiten von Steiger et al. (1989) und Jarrett et al. (1990), die zwar eine Normalisierung der Kortisolparameter, nicht aber der Schlafstruktur oder der Wachstumshormons-Sekretion fanden (Abb I.6.3).

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen ist die nächtliche Sekretion von Wachstumshormon bei depressiven Patienten vermindert, wobei dies in der ersten Nachthälfte betont ist und vor allem den schlafassoziierten GH-Peak- um den Zeitpunkt des Einschlafens betrifft (Jarrett et al., 1990). Die nächtliche GH-Sekretion, vor allem der ersten Nachthälfte, ist bei depressiven Patienten vermindert. Auch der schlafassoziierte nächtliche GH-Peak fällt niedriger aus (Jarrett et al., 1990). Die nächtliche GH-Sekretion normalisiert sich, im Gegensatz zu den Hormonen der HPA-Achse, nicht gleichzeitig mit einer klinischen Remission. Dies kann als biologische Narbe der depressiven Erkrankung angesehen werden, verursacht durch metabolische Vorgänge in der akuten Phase der Depression (Steiger et al., 1989) (Abb I.6.3 b).

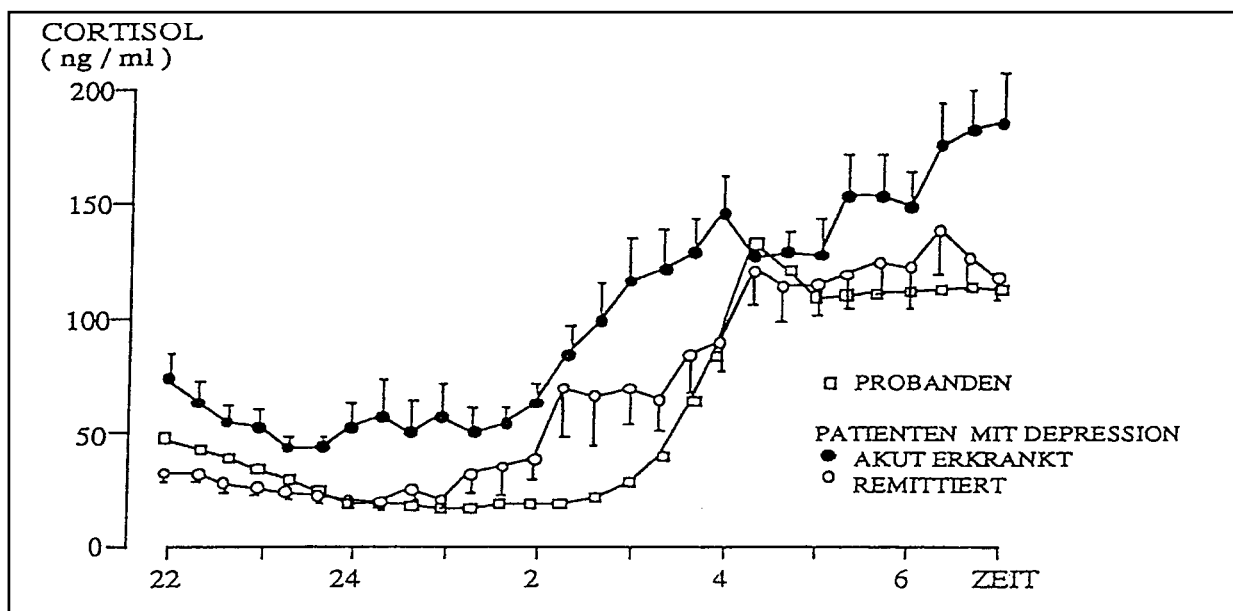


Abb. I.6.4: Verlauf der nächtlichen Kortisolsekretion bei Depression. Während der akuten Erkrankung sezernieren depressive Patienten deutlich mehr Kortisol als nach klinischer Remission bzw. als gesunde Probanden. Der zirkadiane Rhythmus der Hormonsekretion ist während der Depression erhalten.
Aus: Steiger et. al., 1992

I.6.5 Vulnerabilitätsmarker

Vergleicht man schlafendokrinologische Befunde zwischen akuter Depression und anschließender Remission unter medikamentenfreien Bedingungen, so zeigt sich nach Abklingen der klinischen Symptomatik eine Normalisierung der Kortisolausschüttung (Zobel et al., 1999).

Die Sekretion des Wachstumshormons bleibt auch nach Remission der akuten depressiven Phase unverändert niedrig (Steiger et al., 1989). Coplan et al. (2000) dagegen wies für eine erhöhte Sekretion an Wachstumshormon bei jungen gesunden Probanden eine positive Korrelation mit dem späteren Auftreten von depressiven Erkrankungen nach. Eine kurze Latenz des schlafassoziierten Wachstumshormonanstiegs war zusätzlich mit der Inzidenz von Suizidalität assoziiert.

Die depressionstypischen Schlaf-EEG-Auffälligkeiten ändern sich ebenfalls nicht kurzfristig nach Remission. Die Menge an Tiefschlafstadium 4 sinkt sogar noch weiter ab gegenüber dem Zeitpunkt der akuten depressiven Phase (Steiger et al., 1989). Das Persistieren der endokrinologischen wie auch polysomnographischen Veränderungen werden auch als „biologische Narbe“ bezeichnet (Steiger et al., 1989, Jarrett et al., 1994).

Abnormalitäten des langsamwelligen Delta- oder Tiefschlafes werden bei der Depression, vor allem bei Patienten mittleren Alters häufig beobachtet, in Form von niedrigeren Werten in der ersten, in Bezug zur zweiten, NonREM- Phase (Kupfer et al. 1990). Kupfer und Kollegen veranlassten diese Ergebnisse, die erste und zweite NonREM-Phase ins Verhältnis zu setzen, eine sogenannte Delta-Sleep-Ratio zu bilden. Sie konnten durch quantitative EEG-Auswertung und Amplituden- Frequenz-Messungen in follow-up Studien zeigen, daß ein hoher Wert der Delta-Sleep-Ratio einen guten Prediktor für ein geringes Rückfallrisiko der Erkrankung darstellt und umgekehrt Patienten mit einer niedrigen Delta-Sleep-Ratio ein fünfmal höheres Risiko aufwiesen, wieder zu erkranken (Kupfer et al. 1990; Luthringer et al., 1995).

Die Münchner Vulnerabilitätsstudie untersucht seit mehr als 10 Jahren Hochrisikoprobanden, d.h. Angehörige ersten Grades von Patienten mit einer depressiven Erkrankung (Lauer et al. 1995) im Hinblick auf prädiktive Marker für die Entwicklung einer depressiven Erkrankung. Bei 54 untersuchten Angehörigen

zeigten sich im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen gesunden Kontrollpersonen in der visuellen Schlafanalyse vor allem Auffälligkeiten im Tiefschlafanteil und der REM-Dichte, die im ersten Schlafzyklus betont waren. Die Tiefschlafdauer war im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutlich erniedrigt, die REM-Dichte signifikant erhöht und ca. 20% der Hochrisikoprobanden zeigte sogar depressionstypische Veränderungen der Schlafarchitektur. Auch in einer polysomnografischen Nachuntersuchung nach durchschnittlich 3,5 Jahren war dieser Befund stabil (Modell et al. 2002) und es waren bereits 7 Angehörige ebenfalls an einer depressiven Episode erkrankt. Diese Befunde stehen im Einklang mit oben beschriebenen Überlegungen zur Pathogenese der depressiven Erkrankung und unterstützen die Bedeutung dieser Parameter für die Prognose der Erkrankung.

Unklar bleibt, inwieweit die Schlafstörung als Folge der veränderten HPA-Achsenfunktion zu sehen ist, oder ob sie etwa kausal an der gestörten negativen Rückkopplung mitbeteiligt ist. Hinweise darauf finden sich bei Leproult et al. (1997), die nach partiellem Schlafentzug am darauffolgenden Abend erhöhte Kortisolplasmakonzentrationen feststellten. Diese könnten bedingen, daß sich die HPA-Achse nur verzögert von der zirkadianen frühmorgendlichen Kortisolstimulation erholt. Damit wäre denkbar, daß ein Schlafdefizit zusätzlich die Auswirkungen des Glukokortikoidexzesses verstärkt.

Exogene Kortikoide zeigen charakteristische Effekte auf den menschlichen Schlaf und die Hormonsekretion. Bereits 1972 wurde von Gillin et al. an gesunden Probanden, durch eine einmalige Bolusgabe ein tiefschlaffördernder Effekt beschrieben. Born et al., (1991) untersuchten die chronische Gabe von Kortisol und konnten eine signifikante Zunahme des Tiefschlafes sowie eine Abnahme des REM-Schlafes beobachten. Friess et al. (1995) und Bohlhalter et al. (1997) applizierten Hydrokortison pulsatil, in Form von stündlichen Bolusgaben bei gesunden, männlichen sowie bei älteren Probanden und fanden ebenfalls eine kortisol-induzierte Zunahme des Tiefschlafes eine Abnahme des REM-Schlafes und eine Stimulierung der GH-Sekretion. Sowohl für die Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HPA) (Friess et al.1995) als auch für die der Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon (HPS) -Achse (Sassin et al., 1969) lassen sich Hinweise für eine Involvierung in die Schlafregulation finden.

Für das funktionelle Zusammenspiel von Tiefschlaf und hypothalamisch-somatotropher Aktivität gibt es fundierte Hinweise (Takahashi et al., 1968; Steiger et al., 1992). Der Mechanismus, der der GH-Regulierung zugrunde liegt ist möglicherweise also auch für die kortisol-induzierte Tiefschlafstimulation mitverantwortlich. Basierend auf dem Wissen der Zusammenhänge von HPA-System, Schlaf und Depression stellt sich die Frage, ob die akute Stimulierung der HPA-Achse durch exogene Kortisolgabe die Schlafstruktur auch bei depressiven Patienten verändert.

Bisher fehlen in der Literatur Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Funktionsniveau der HPA-Achse und quantitativen Schlaf-EEG-Veränderungen bei depressiven Patienten insbesondere im Hinblick auf die nächtliche endokrinologische und elektrophysiologische Reagibilität auf externe Stimuli.

I.7 Fragestellung

Aus den bisherigen Ausführungen läßt sich also zusammenfassen, daß eine maßgebliche Beteiligung der Streßhormonachse (HPA) an der depressiven Erkrankung gut belegt ist (Kap 1.2, 1.3). Ebenso sind die Interaktionen von Schlafstörung und Depression eine wichtige Fragestellung. Die bisherigen Befunde auf dem Gebiet der Schlafendokrinologie lassen also eine enge Verbindung zwischen den elektrophysiologischen Vorgängen während des Schlafes und der nächtlichen Hormonsekretion sowie dem Funktionsniveau v.a der HPA-Achse vermuten. Wie beschrieben (1.6) hat die akute und pulsatile Gabe von Kortisol auf das Schlafprofil und die Sekretion nächtlicher Hormone charakteristische Effekte.

Unklar ist jedoch, ob in einer akuten Episode einer Depression Kortisol die vorbeschriebenen subjektiven und objektiven Störungen in der Schlafkontinuität und der Schlafarchitektur durch Gabe von Kortisol positiv beeinflussbar sind. Desweiteren war von Interesse, inwieweit die akute Gabe von Kortisol auch bei Vorliegen einer gestörten HPA-Achsenfunktion die beschriebenen Effekte auf Schlaf-EEG und die GH-Sekretion hervorruft.

A) Ziel der Studie war es also zu prüfen, ob die akute Gabe von Kortisol in der akuten Phase einer Depression:

1. den subjektiv gestörten Schlaf verbessern kann
2. den Tiefschlaf stimuliert und den REM-Schlaf supprimiert
3. die verminderte schlafassoziierte Sekretion des Wachstumshormons stimuliert
4. Die Effekte der Kortisol-Gabe eine Abhängigkeit vom Funktionsniveau der HPA-Achse aufweisen

B) Desweiteren sollte untersucht werden, ob die oben erwähnten Effekte von Kortisol durch eine gestörte Funktion der HPA-Achse verändert/ beeinflusst werden.

C) Um die oben beschriebenen Wirkungen einer akuten Kortisolgabe auf die Mikrostruktur des Schlaf-EEGs von depressiven Patienten zu erfassen, wurde eine quantitative EEG-Analyse eingesetzt.

II Methoden

In der nachfolgend beschriebenen schlafendokrino­logischen Studie wurden zum einen schlafpolygraphische und zum anderen zeitgleich endokrinologische Untersuchungen in Form von regelmäßigen Blutabnahmen während der polysomnografischen Untersuchung durchgeführt. Desweiteren wurde zur Beurteilung des Funktionsniveaus der Hypothalamus-Hypophysen- Nebennieren-Achse, im Folgenden mit HPA-Achse beschrieben, der kombinierte Dexamethason-Corticotropin-Releasing Hormon (DEX/CRH) Test bei allen Patienten durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer in München.

II.1 Untersuchungsablauf

	Uhrzeit	Untersuchung	
Tag 0	08:00	Blutentnahme (BE): basaler Kortisolwert	
	09:00	NP-Testung	
	23:00	1,5 mg Dexamethason (DEX)	
Tag 1	08:00	BE: Kortisolsuppressionswert nach DEX	
	ab 14:30 bis 16.15	Schlaflabor	DEX-CRH-Test
	22:30	Schlaflabor	Eingewöhnungsnacht
Tag 2	21:00	Schlaflabor	1. Polysomnographie =BL
Tag 3	18:00-7:00	Schlaflabor	2. Polysomnographie = PL + BE Fragebögen
Tag 4	18:00-7:00	Schlaflabor	3. Polysomnographie + BE + pulsatile Kortisolgabe /h = V (Gesamtdosis: 1mg/kg KG) Fragebögen
Tag 5	Beginn der antidepressiven Therapie		

Tab II.1: BL=Baselinenacht (in dieser Arbeit nicht berücksichtigt); PL= Placebonacht; V= Verumnacht; KG= Körpergewicht; DEX/CRH-Test=Dexamethason-Corticotropin-Releasing Hormon Test.

II.2 Datenerhebung

II.2.1 Patientenrekrutierung

An der Studie nahmen 15 Patienten mit einer akuten depressiven Episode teil, davon 7 Frauen und 8 Männer im Alter zwischen 33 und 79 Jahren.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte nach den internationalen Diagnose-Kriterien des ICD-10 (F 32/ F33) und DSM-IV (296) für eine Major Depressive Episode:

Die Patienten wurden ausführlich über Ziel und Durchführung der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis dazu. Alle waren für mindestens sieben Tage vor Studieneinschluß unbehandelt, bezüglich einer psychopharmakologischen sowie einer Therapie mit Benzodiazepinen. Ausschlusskriterium waren schwerwiegende internistische, v.a. Stoffwechsel-, sowie Suchterkrankungen oder eine Epilepsie. Im Rahmen einer ausführlichen psychiatrischen Anamneseerhebung auch bezüglich psychiatrischer Vorerkrankungen, wurden der Schweregrad der Depression der untersuchten Patienten anhand einer Hamilton Depression Skala (HAMD) beurteilt. Desweiteren folgten eine sorgfältige körperliche, internistisch-neurologische Untersuchung, sowie eine Blutentnahme, bei der hämatologische (BB, BKS, Quick, PTT), klinisch-chemische (E-lyte, GOT GPT GGT, CHOL, CHE, Crea, Hstoff), virologische (Hepatitisserologie) und endokrinologische Parameter zur Schilddrüsenfunktion (bTSH, FT3, FT4) und Blutzuckerregulatorin.(nü-BZ) untersucht wurden. Zusätzlich wurde der TPHA-Titer bestimmt und eine Urinuntersuchung durchgeführt. An apparativen Zusatzuntersuchungen wurden ein Elektrokardiogramm (EKG), ein Elektroenzephalogramm (EEG) und ein kraniales Kernspintomogramm (cNMR) durchgeführt. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit einer bipolar affektiven Erkrankung, einer depressiven Episode mit psychotischen Merkmalen, sowie Patienten mit einer depressiven Erkrankung vom Typ des rapid cycling oder einer brief recurrent depression.

Epidemiographische Daten der untersuchten Patienten sind in Tabelle 1 im Ergebniskapitel dargestellt.

II.2.2 Schlaf

II.2.2.1 subjektive Schlafqualität und Befindlichkeit

Beurteilt wurde die subjektive Befindlichkeit sowie Zufriedenheit mit dem Nachtschlaf anhand der Selbsteurteilungsskalen: Beschwerdeliste (BL) und Befindlichkeitsskala (BF-S) unmittelbar nach dem Aufstehen im Anschluß an die Placebo- und an die Verumnacht.

II.2.2.2 Polysomnografie

Jeder Patient verbrachte vier aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor in einem abgedunkelten Raum, der mit einer Infrarotlampe, einer Restlichtkamera und einer Gegensprechanlage ausgestattet war, was den ständigen Kontakt und die Beobachtung des Patienten im benachbarten Raum ermöglichte. In diesem angrenzenden Raum befanden sich ein EEG-Aufzeichnungsgerät (Schwarzer), die Überwachungsmonitore sowie ein Perfusorsystem für die intravenösen Leitungen zu den Patienten. Über eine schalldichte Wandöffnung führte die Infusionsleitung vom Perfusor zu Venenverweilkanüle im Unterarm des Patienten. Die erste Nacht diente der Eingewöhnung, d.h. der Adaptation an die ungewohnte Umgebung und die Untersuchungsbedingungen. Dafür wurden bereits in dieser Nacht einige wenige Elektroden am Kopf angebracht. In der zweiten, dritten und vierten Nacht wurden gegen 21:30 die gesamten Ableiteelektroden angelegt (s.Abb. II.2.2). Der Patient wurde dann, wie auch in den folgenden Nächten wieder bis 23:00 wachgehalten, um die Studienbedingungen an den vier aufeinanderfolgenden Schlaflabortagen einheitlich zu gestalten. Mit dem Löschen des Lichtes um 23:00 begann jeweils die 8-stündige Aufzeichnung der Polysomnographie. Diese endete um 7:00, nötigenfalls mit dem Wecken des Patienten. Das Schlafen während der Untersuchungstage war außerhalb der Zeit von 23:00 bis 7:00 nicht erlaubt. Das Trinken von Kaffee oder Tee war nur bis nachmittags 16:00 gestattet.

Das Anlegen der Elektroden erfolgte nach **Standard-Kriterien**. Dabei wurde nach dem Ten- Twenty- System (Jasper 1958) (Elektroden A1, A2, C 3, C4) vorgegangen, wie in Abbildung II.1.2 erläutert: 4 EEG- (Vertex- parietal Mitte; Mastoid rechts -C4; Vertex - C3, Mastoid rechts - parietal Mitte) und 2 EOG- Kanäle

(äußerer oberer Augenwinkel-Mastoid rechts; äußerer unterer Augenwinkel - Mastoid links) desweiteren eine EMG- Elektrode am rechten Mundwinkel – Kinnspitze und eine EKG- Ableitung (rechter Arm - linker Arm).

Außerdem wurden die Patienten in der ersten Ableitungs- (Baseline) Nacht differentialdiagnostisch im Hinblick auf Schlafstörungen, durch periodische Beinbewegungen (periodic-limb-movements, PLM-Syndroms) oder/ und eines Schlafapnoe-Syndroms, mittels zusätzlicher Beinelektroden, Schnarchmikrophon sowie Atemexkursionsfühler an Brust und Bauch abgeklärt.

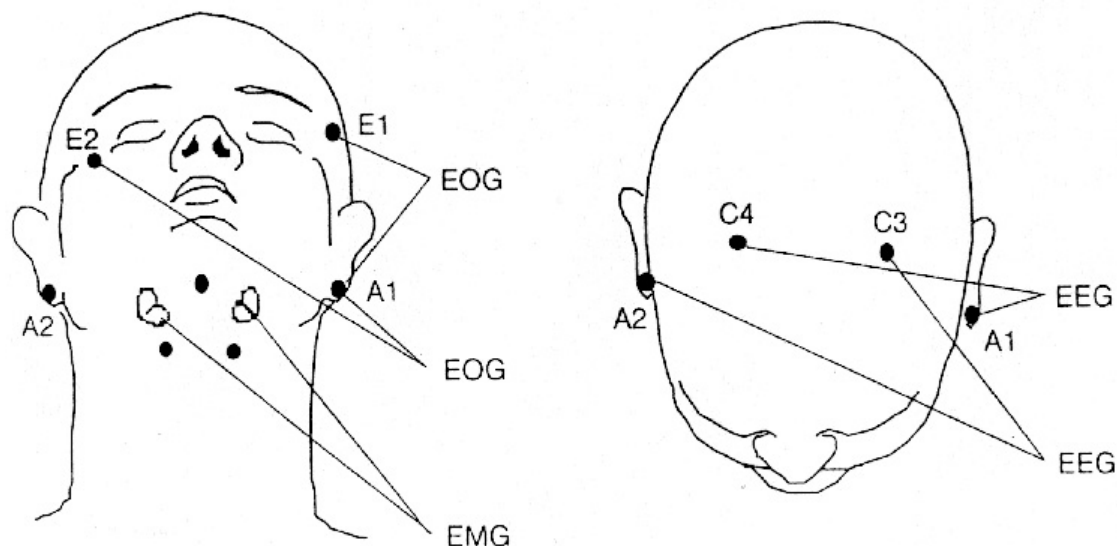


Abb.II.2.2: Die Positionierung der Elektroden für die Ableitung von EEG, EOG und EMG für die polygraphische Schlafableitung (nach der Originalabbildung von Rechtschaffen und Kales, 1968).

II.2.2.2.1 Schlafstrukturanalyse

Die polysomnographische Ableitung erfolgte, wie bereits erwähnt, zwischen 23:00 („Licht aus“) und 7:00 („Licht an“) am nächsten Morgen. Nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) wurde das EEG an zwei Positionen erfaßt (C3-A2, C4-A1). Die Signale wurden mit einer Zeitkonstante von 0,3 und damit mit einem high-pass Filter von 0,53 Hz und einem low-pass Filter von 70 Hz aufgezeichnet. Alle physiologischen Parameter wurden mittels eines 12-Kanal- EEG- Schreibers (Firma Schwartz-Picker, ED 24, München) auf Papier aufgezeichnet. Die Papierlauf-Geschwindigkeit betrug 10 mm/sek , sodaß eine Seite (=Epoche) des EEG-Buches 30 Sekunden Aufzeichnungszeit entsprach. Die digitalisierten Daten wurden (acht bit analog zu digital Konverter) mit einer Samplingrate von 100 Hz auf eine Diskette aufgezeichnet.

Alle Kanäle wurden mit einem 50 μ V/10 Hz Sinussignal kalibriert.

Für die Auswertung der Hormon- und EEG-Daten wurden nur die Ergebnisse der dritten (Placebo) und vierten (Verum) Nacht verwendet.

II.2.3 Neuroendokrine Parameter

In der dritten und vierten Nacht (Placebo und Verum) wurde zusätzlich gegen 18:30 eine Kanüle in eine Unterarmvene gelegt. Durch das frühzeitige Legen des Verweilkatheters in den Unterarm sollten dadurch bedingte Streßeffekte auf das Hormon- Sekretionsmuster gering gehalten werden. Der Patient war mit der Infusionsleitung zum Nachbarraum verbunden. Von dort aus wurden die Blutabnahmen zur Messung der Hormonparameter durchgeführt, ohne den Nachtschlaf zu stören.

Mit Hilfe eines Perfusors wurde mit einer Laufgeschwindigkeit von 30/Minute eine 0,9 % ige Kochsalzlösung mit 2 Ampullen Vetren® (400 IE Heparin/l) infundiert und somit der venöse Zugang offengehalten. Über diesen Weg wurde von 19:00 bis 7:00 in 20 minütigen Abständen etwa 4 ml Blut in Röhrchen mit Na-EDTA (1mg/ml Blut) und Aprotinin (300 KIE/ml Blut) entnommen. Dieses wurde sofort nach Entnahme

gekühlt, zentrifugiert und in je zwei Röhrchen bei -20 bzw. -80 °C tiefgefroren. Die Bestimmung der Hormonkonzentration im Plasma von Kortisol, ACTH und Wachstumshormon wurde zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt. Die Gesamtmenge der Blutabnahmen, die während der gesamten Studienuntersuchung durchgeführt wurden, betrug ca. 400 ml.

In der vierten (Verum) Nacht wurde bei gleicher experimenteller Versuchsanordnung zusätzlich in stündlichen Abständen pulsatil Hydrokortison (Hoechst, Frankfurt am Main) in einer Gesamtdosis von 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wie folgend erläutert, appliziert. Eine 20 ml Ampulle Hydrokortison® enthält 100 mg der Substanz gelöst in Kochsalzlösung. Diese wurde in einer Perfusor-Spritze bis auf insgesamt 50 ml mit Kochsalzlösung aufgezogen. Davon wurden 20 % der Gesamtmenge an zu injizierendem Hydrokortison abgezogen und in eine 250 ml Flasche Kochsalzlösung injiziert, die als Bolusgabe um 19:00, innerhalb von 10 Minuten, über die gelegte Perfusorleitung appliziert wurde. Ab 20:00 wurden, jeweils nach der Blutentnahme zur vollen Stunde, bis zuletzt um 6:00 morgens, insgesamt 11 x eine Dosis von 7,3 % der Gesamtmenge, jeweils gelöst in 20 ml Kochsalzlösung über den Dreiwegehahn, injiziert.

Bei einer Halbwertszeit des Hydrokortisons von ca. 1,5 -2 Stunden bei Gesunden (Kawai et al., 1985), wurde durch die stündliche Injektion über die gesamte EEG-Ableitedauer von 19:00 bis 7:00 eine konstant supraphysiologische Serumkonzentration aufrechterhalten, die durch die Wahl von insgesamt 1 mg pro kg Körpergewicht, in Annäherung der physiologischen Serum-Kortisolkonzentration in den frühen Morgenstunden entspricht (Friess et al., 1994) (siehe hierzu auch Abbildung III.6.2.1a und b).

II.2.4 Dexamethason-Corticotropin-Releasing Hormon (DEX/CRH) -Test

Zur Abklärung des neuroendokrinen bzw. hormonellen Funktionsniveaus der HPA-Achse nahmen alle in die Studie eingeschlossenen Patienten vor Beginn der polysomnographischen Untersuchung an einem kombinierten DEX/CRH-Test teil. Dazu wurden morgens um 8:00 der Ausgangswert der Kortisolplasmakonzentration bestimmt. Am selben Abend um 23:00 erfolgte die Suppression der HPA-Achse durch Einnahme von 1,5 mg Dexamethason. Am darauffolgenden Morgen wurde um 8:00 der Suppressionswert der Plasmakonzentration für Kortisol abgenommen. Nachmittags folgte dann im Schlaflabor, der Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) Stimulationstest. Dazu wurde den Patienten um 14:30 eine Kanüle in den Unterarm gelegt, die über einen Plastikschlauch durch eine Öffnung in der Wand mit dem Nebenraum verbunden wurde. Dort erfolgte um 15:00, 15:30, 15:45, 16:00 und 16:15 die Entnahmen von etwa 4ml Blut. Um 15:02 wurden 100 µg humanes CRH (Clinalfa, Läufelfing, Schweiz) injiziert und die Patienten über subjektive Nebenwirkungen befragt. Die Patienten erhielten für die Dauer des Testes eine Dauerinfusion mit einer 0,9 %igen Natrium Chlorid Lösung.

Das Funktionsniveau der HPA-Achse wurde dabei anhand des Schwellenwertes der basalen Kortisolplasmakonzentration von 27,5 ng/ml bezogen auf die basale bestimmt. Als basale Kortisolwerte werden diejenigen Kortisolwerte bezeichnet, die nach vorausgegangener Suppression mit Dexamethason (DEX), aber vor Stimulation mit Corticotropin-releasing Hormon (CRH) bestimmt wurden. Die Einteilungen wurden für unterhalb dieser Schwelle liegende Plasmakonzentrationen mit Suppression und dementsprechend mit Nonsuppression für die Kortisolwerte darüber festgelegt (Heuser et al., 1994, 1996; Modell et al., 1997, 1998). Der ursprüngliche Schwellenwert (40 ng/ml) der Plasmakonzentration von Kortisol wurde aus labortechnischen Gründen um den Faktor 1,46 (27,5 ng/ml) nach unten korrigiert.

Aufgrund des potentiell bis zu zwei Tagen prolongiert auftretenden Feedback-Effektes von HPA-Achsen Hormonen, (hier CRH) wurde zwischen dem DEX/CRH-Test und der polysomnografischen Untersuchung ein zeitlicher Abstand von mindestens zwei Tagen eingehalten.

II.3 Datenauswertung

II.3.1 Schlafparameter

Für die Auswertung der polysomnografischen Untersuchungen wurden die Standard-Definitionen für die Beurteilung der Schlafkontinuität und Schlafqualität, im Folgenden aufgelistet zugrundegelegt:

Die **Schlafperioden-Dauer** (min)/ sleep period time (SPT)= Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und letztmaligem Auftreten eines Schlafstadiums (Stadium 1, 2, 3, 4, REM); **Gesamtschlafzeit** (min)/ (total sleep time, TST)= SPT minus der intermittierenden Wachzeit; **Einschlaflatenz** (min)/ sleep onset latency (SOL)= Intervall von Registrierungsbeginn (23:00) und erstmaligen Auftreten von Stadium 2,3,4 oder REM (= Schlafbeginn); **Wachzeit** (min)/ Absolute Dauer innerhalb von SPT; **Schlafeffizienz** (SE) (%)= Quotient aus TST und Gesamtzeit der Aufzeichnung; **Tiefschlaflatenz** (min)= Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und erstmaligem Auftreten eines Tiefschlafstadiums (3 oder 4). Weitere für die Charakterisierung des Schlafes wichtige Begriffe sind die **Schlafarchitektur**= Absoluter (in Minuten angegeben) und prozentualer Anteil der Schlafstadien (Stadium 1, 2, 3, 4, Tiefschlaf (=Stadium 3+4) und REM-Schlaf bezogen auf die während des Untersuchungszeitraums im Bett verbrachte Zeit (=TIB: engl. time in bed), der **REM-Schlaf**= REM-Latenz (min):Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und erstmaligem Auftreten von Schlafstadium REM, die **REM-Aktivität**= Anzahl der schnellen Augenbewegungen; jede Epoche von 30 Sekunden Dauer, die als REM-Schlaf gescored wurde, wurde auf einer 11-Punkte-Skala (0-10) bewertet. Die REM-Aktivität stellt 50 der Gesamtpunktzahl pro Nacht dar, die **mittlere REM-Dichte** (Index) = Quotient aus REM-Aktivität und REM-Zeit. Über die Nacht gemitteltes Verhältnis der Anzahl von Drei-Sekunden-Miniepochen REM-Schlaf mit schnellen Augenbewegungen zu der Gesamtzahl Drei-Sekunden-Miniepochen REM-Schlaf. **Parameter der Schlafzyklen** sind die: **Zyklus-Dauer** (min)= Intervall zwischen Beginn einer Non-REM-Periode und Ende der sich daran anschließenden REM-Periode; **Dauer der Non-REM-Periode** (min) = Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt/Ende einer REM-Periode und Beginn der nächsten REM-Periode; **Dauer der REM-Periode** (min)= Intervall zwischen Ende einer Non-REM-periode und Beginn der nächsten Non-REM-Periode; **Wachzeit** (% NREMP)=relativer Anteil

von Stadium Wach an der Non-REM-Periode; **Tiefschlaf** (% NREMP)= relativer Anteil von Schlafstadium 3+4 an der Non-REM-Periode; **REM-Dichte** (Index)= Verhältnis der Anzahl von Drei-Sekunden-Miniepochen REM-Schlaf mit mindestens einer schnellen Augenbewegung zu der Gesamtzahl von Drei-Sekunden-Miniepochen REM-Schlaf in der REM-Periode.

Nach dem Klassifikationssystem von Rechtschaffen und Kales von 1968, unterscheidet man drei Verhaltenszustände: Wach, Non-Rapid-Eye-Movement und Rapid-Eye-Movement-Schlaf. **Der Wachzustand** ist gekennzeichnet durch alpha-Wellen (8- 13 Hz), relativ niedriger Spannung (50 uV) und gemischte Frequenzen. Häufig, aber nicht obligat beobachtet man einen relativ hohen Muskel (EMG)-Tonus, sowie schnelle Augenbewegungen und sogenannte „Blinks“. **Der NonREM-Schlaf** ist in drei Stadien, den Leichtschlaf NonREM 2 und den Tiefschlaf NonREM 3+4 unterteilt. Stadium 1 stellt ein Übergangsstadium von Wach zu Schlaf dar. **Der REM-Schlaf** ist im Gegensatz zu NonREM-Schlaf nicht in unterschiedliche Stadien eingeteilt weist aber eine tonische und phasische Komponente auf (s. unten). Er ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von schnellen, konjugierten und episodischen Augenbewegungen, sogenannten „REMs“. Die vorherrschen gemischten Frequenzen sind langsamer als beim Wachzustand, etwa 1-2 Hz, und relativ niedriger Spannung. Das EEG- Muster ähnelt dem des Stadium 1, es sind aber klassischerweise keine Vertexwellen anzutreffen.

In Scheitel- und Stirnregion können charakteristische Sägezahnwellen auftreten. Schlafspindeln und K-Komplexe fehlen. Mit dem Beginn der REM-Phase nimmt per definitionem der Muskeltonus (EMG) abrupt ab. Unterschieden werden **tonische Komponenten**, wie Muskelatonie, EEG-Desynchronisation, hohe Arouschwelle und als **phasische Komponenten** bezeichnet man u.a. die Rapid Eye Movements (REMs) und Muskeltwitches.

II.3.2 Visuelle Auswertung der EEG-Daten

Die Auswertung der EEG-Bücher erfolgte visuell durch erfahrene, unabhängige Bewerter, die gegenüber dem Studienprotokoll blind waren, indem jede Epoche von 30 Sekunden nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) beurteilt wurde. Aufgrund regelmäßiger Supervision lag die Übereinstimmung der beiden Auswerter bei über 90%. Es wurden folgende Kriterien für die Einteilung der Schlafstadien berücksichtigt:

Stadium 1 tritt meist bei Übergang von Wachzustand zu anderen Schlafstadien oder nach Bewegungen auf, mit einer Frequenz von 2 -7 Hz bei ebenfalls relativ niedriger Spannung (50-70 uV). Im Nachtschlaf ist diese Stadium, mit unter 10 Minuten, relativ kurz. Klar definierbare K-Komplexe oder Schlafspindeln fehlen. Augenbewegungen sind rollender Natur. Der EMG-Tonus liegt etwas unterhalb dem des entspannten Wachzustandes. Kurze Vertexwellen können auftreten. **Stadium 2** ist definiert durch die Anwesenheit von Schlafspindeln und K-Komplexen. Schlafspindeln bestehen bei 0,5 Sekunden Dauer aus 6-7 Wellen K-Komplexe sind EEG-Wellen von 75 uV und mindestens 0,5 Sekunden Dauer mit einer deutlichen kurz negativen Komponente der eine positive folgt. Allgemein treten auch hier gemischte Frequenzen von relativ niedriger Spannung auf. Eine Episodensequenz von weniger als drei Minuten Dauer, die den Kriterien von Stadium 1 entspricht, aber zwischen einer Schlafspindel oder einem K-Komplex liegt, wird als Stadium 2 gewertet, falls keine Frequenzbeschleunigung oder Erhöhung des Muskeltonus vorliegt. Bei einer Dauer von mehr als drei Minuten dieser Phase, wird sie bis zur nächsten Schlafspindel oder K-Komplex als Stadium 1 bewertet. Mit dem ersten Auftreten einer 30 Sekunden-Epoche von Stadium 2 ist von den meisten Arbeitsgruppen das Einschlafen definiert. **Stadium 3** liegt vor, wenn mindestens 20% und weniger als 50% der Epoche von Delta-Wellen dominiert wird. Die Delta-Frequenz liegt bei ca. 2 Hz und weniger mit einer Amplitude (Wellenauslenkung zwischen negativstem und positivstem Punkt von 75 uV), einzelne Schlafspindeln können vorkommen. **Stadium 4** ist definiert durch das Vorhandensein von mehr als 50% Deltawellen innerhalb einer 30 Sekunden-Epoche. Vereinzelte Schlafspindeln können ebenfalls auftreten. **Der Tiefschlaf** bezieht sich auf die Schlafstadien 3 und 4. Augenbewegungen fehlen hier.

II.3.3 Quantitative EEG-Auswertung

Zusätzlich wurde der Datensatz mittels einer quantitativen EEG-Analyse ausgewertet. Die beschriebene konventionelle und qualitative Methode der Schlafauswertung nach Rechtschaffen und Kales hat den Nachteil, daß quantitative Veränderungen (z.B. der Anteil der langsamen Wellen aus dem Delta-Frequenzbereich der EEG-Aktivität) durch die Schlafstadienklassifikation (Stadium 2, 3 und 4) in semi-quantitativen Unterschieden ausgedrückt werden. Es entsteht durch ein willkürliches Kriterium eine Einteilung (20-50%/ >50% Delta Wellen), die, bezüglich des tatsächlichen Anteils der Delta-EEG-Aktivität, ausgedrückt durch die Menge an niederfrequenten Delta-Wellen, durch einen Informationsverlust behaftet ist. Diesem Problem wird durch die spektralanalytische Auswertung der EEG-Daten Rechnung getragen. Diese Methode unterteilt den unregelmäßigen Kurvenverlauf einer Aufzeichnung der elektrischen Gehirnaktivität in einzelne Frequenz-Anteile. Aus dem Spektrum der EEG-Frequenzen ist dann ersichtlich, welchen quantitativen Anteil die Delta-Aktivität Gehirnaktivität an der gesamten EEG-Aktivität im Verlauf der Nacht darstellt. Dadurch wird die Mikrostruktur des Schlaf-EEGs beschrieben, die zu Beurteilung der EEG-Synchronisation herangezogen werden kann.

Zur spektralanalytischen Auswertung kommen in der vorliegenden Arbeit eine Fast-Fourier-Transformation (FFT) mit Bandpassfilter im Bereich von 50 Hz sowie Low-pass Filter von 70 Hz zum Einsatz. Die FFT gewinnt Werte für frequenzspezifische EEG-Aktivität oder Leistung (Power). Bei der FFT wird die EEG-Aktivität über eine gewählte Anzahl von „Fenstern“ (hier 2,56 sec) in ihrer Datenauswertung gemittelt (Trachsel et al., 1993), wobei eine längere Fenstergröße eine genauere Frequenzauflösung erreicht und vor allem zur Abbildung der tonischen Elemente der EEG- Aktivität geeignet ist. Die Powerwerte phasischer Oszillationen werden dadurch aber tendentiell unterschätzt und führen somit zu einem Amplitudenfehler. Kleinere Fenstergrößen hingegen erfassen transiente Änderungen besser, allerdings zu Ungunsten der Frequenzauflösung (Frequenzfehler). Transiente EEG-Komponenten, wie K-Komplexe und Spindeln werden besser durch, auf Bandpassfilter basierenden, Algorithmen ermittelt.

Die spektralanalytische Auswertung mittels FFT wurde auf die Ableitungen C3-A2 und C4-A1 angewendet. Die Analyse wurde auf die Frequenzen zwischen 0,78

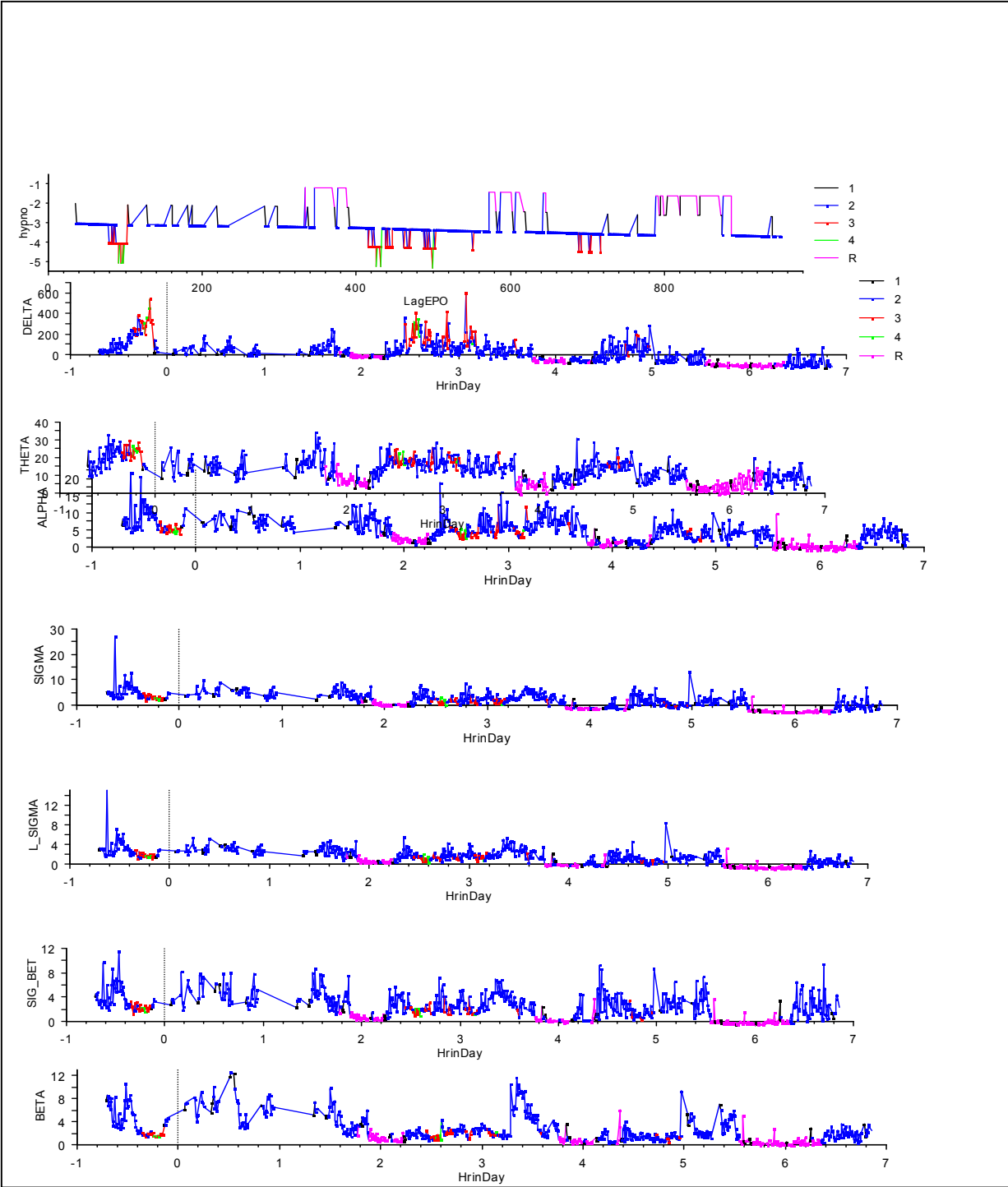
Hz und 19,1 Hz beschränkt um mögliche Fehler durch die Filtereinstellung zu vermeiden. Die EEG-Aktivität, künftig als spektrale Power beschrieben, wurden in 50 Frequenzbins (fbins) bestimmt und stadienspezifisch in 0,39 Hz Intervallen berechnet. Dann wurde die spektrale Power in bestimmten Frequenzbändern gemittelt: Delta (0,78-3,9 Hz), Theta (4,3-7,8 Hz), Alpha (8,2-11,7 Hz), Low Sigma (12,1-13,7 Hz), High Sigma (14,1-16,0 Hz) und Beta (16,4 -19,1 Hz).

Zur Veranschaulichung der detaillierteren Aussagekraft der spektralanalytischen EEG-Analyse sind auf den folgenden Seiten, anhand eines Einzelbeispiels, jeweils das Hypnogramm, sowie die EEG-Aktivität für die einzelnen Frequenzbänder, sowie die EMG-Aktivität dargestellt

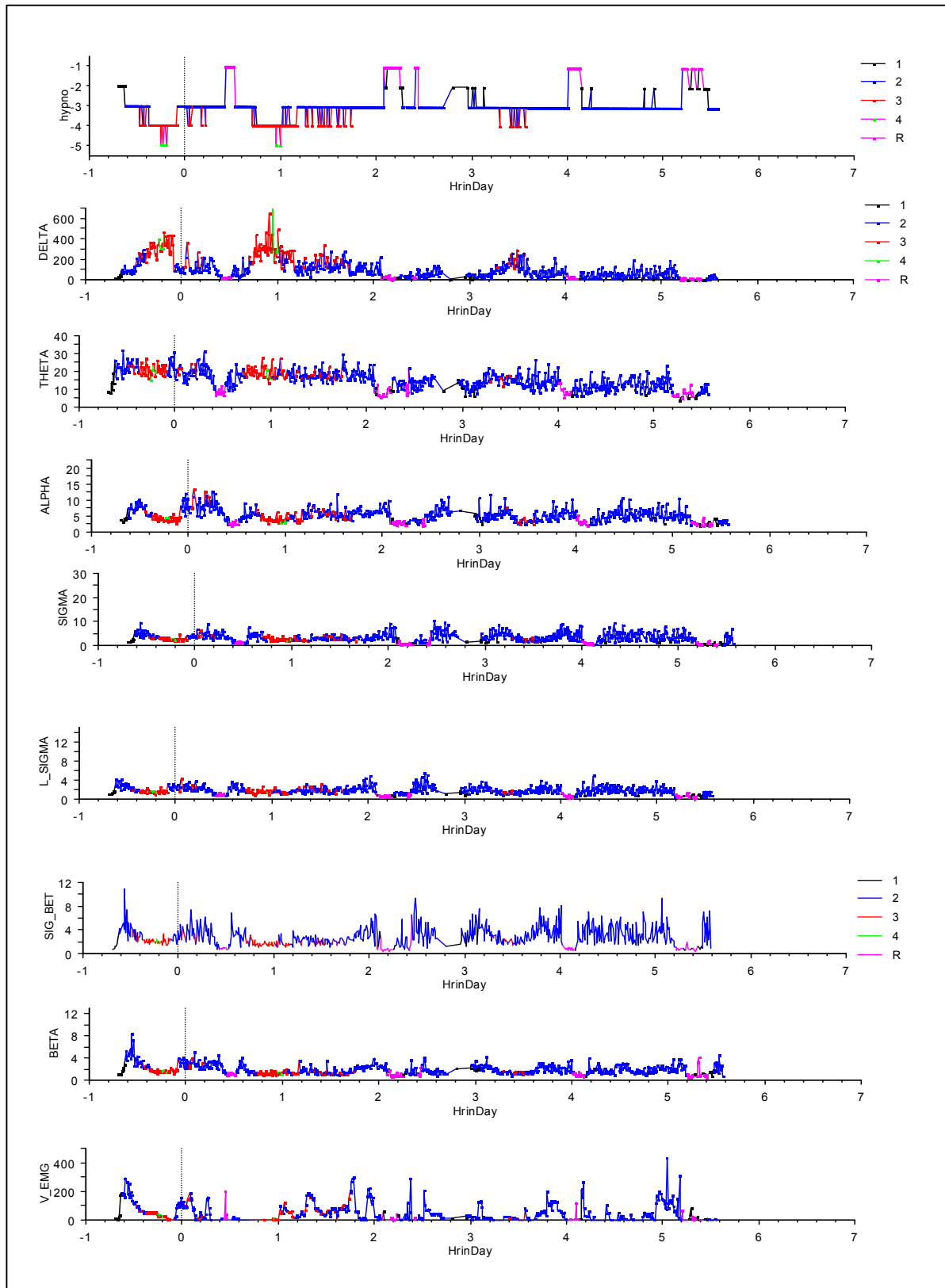
Legende zu den folgenden beiden Seiten:

Abb. II.3.3 a und b: Darstellung der spektralanalytischen EEG- Auswertung für die einzelnen Frequenzbänder im zeitlichen Verlauf einer polysomnographischen Aufzeichnung: x-Achse: HrInDay: tatsächliche Uhrzeit; -1: 23:00; 0-7:0:00-7:00; y-Achse: Frequenzbänder von Delta, Theta, Alpha, Sigma, LSigma:lowSigma; Sig_Bet:highSigma; Beta und V-EMG:Muskelaktivität. Die EEG-Aktivität ist in μV^2 angegeben. In der Legende sind die einzelnen Schlafstadien von 1-4, sowie R:der REM-Schlaf dargestellt. Vor allem im Delta-Frequenzbereich ist im zeitlichen Verlauf der Nacht eine deutliche Abnahme der spektralen EEG-Leistung zu beobachten.

Placebonacht von Patient 15



Verurnacht von Patient 15



II.3.4 Hormonbestimmungen

Mit Hilfe kommerzieller Radioimmunoassays wurden die Plasmakonzentrationen der Hormone Kortisol (ICN Biomedicals, Inc. Carson, CA), ACTH und Wachstumshormon (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA) bestimmt.

Alle Blutproben wurden mit dem gleichen Assay doppelt analysiert mit einem maximalen Intra- und Interassay-koeffizienten beziehungsweise einer Variation unter 8%. Die Bestimmungsgrenze für Kortisol lag bei 1,0 ng/ml, für ACTH bei 4,0 pg/ml und für das Wachstumshormon bei 0,2 ng/ml.

Für die Hormonplasmakonzentrationen (DEX/CRH-Test und Polysomnografie) wurden die Mittelwerte sowie die Fläche unter der Kurve (AUC), nach der Trapezformel, berechnet. Zum Vergleich der experimentellen Bedingungen wurden für die Hormondaten für die gesamte Nacht sowie die Untersuchungsdrittel (19:00-23:00, 23:00-3:00 und 3:00-7:00) errechnet.

Die Hormokonzentrationen während des DEX/CRH-Testes und der nächtlichen Untersuchung wurden in Rohwerten und Fläche unter der Kurve (AUC) anhand der Trapezoidmethode errechnet.

II.3.5 Statistische Auswertung

Der Behandlungseffekt (Verum) auf die Schlafparameter, quantitative EEG-Daten und Hormone wurde mit Multivariater Varianzanalyse (MANOVA), Design für wiederholte Messungen, auf Signifikanz geprüft. Dabei war „Treatment“ ein „within-subject“ Faktor mit zwei Ebenen (Placebo und Verum). Im Falle signifikanter Behandlungseffekte wurden die dazu beitragenden Variablen mit Univariaten F-Testen identifiziert. Wenn der zeitliche Verlauf auch einen „within-subject“ Faktor darstellte, wurden der Einfluß des Faktors Zeit zusätzlich auf Signifikanz geprüft. Als nominale Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ akzeptiert. Um den Typ-1 Fehler $\leq 0,05$ zu halten wurden alle Posteriori Tests mit einem reduzierten Signifikanzniveau geprüft (Bonferroni-Adjustierung). Um Assoziationen zwischen Schlaf-EEG und

Hormondaten zu testen und zu quantifizieren, wurde der Pearsons Produktmoment-Korrelationskoeffizient verwendet.

Die quantitative EEG-Auswertung wurde in Rohdaten dargestellt. Für die Darstellung III.3.2 wurden die Daten der auf die Placebonacht normalisierten Daten verwendet. Aufgrund der hohen intra und interindividuellen Variation der Schlafzykluslängen wurde die Analyse des Schlaf-EEGs auf 160 Minuten-Intervalle bezogen, was den Nachtdritteln entspricht.

Die statistische Analyse der spektralen EEG-Daten wurde auf Berechnungen, die den Grad der EEG-Synchronisierung während des NonREM-Schlafes anzeigen fokussiert, z.B. der spektralen EEG-Leistung im Bereich des unteren (low) Delta-Frequenzbandes (0,78-1,95 Hz) und des unteren (low) (12,09-13,65 Hz) und oberen (high) (14,04-15,6 Hz) Sigma-Frequenzbandes (Achermann und Borbély, 1998). Für die Hormonvariablen wurden die Rohwerte und AUCs in der statistischen Analyse verwendet. Aufgrund technischer Gründe (unvollständige Blutproben) mußte die Berechnung der nächtlichen Hormone (Kortisol und Wachstumshormon) auf n=14 Patienten beschränkt werden.

III Ergebnisse

III.1 Demografie

Die demografischen Daten der 15 Patienten die an dieser Studie teilnahmen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Pat. Nr.	m/w	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Alter	HAMD	Kort _{max}	Kort _{bas}	S/N
1	m	169	66.8	57	38	158.1	125.3	N
2	m	189	86	33	35	88.3	76.9	N
4	w	167	65.2	64	19	25.5	27.0	S
5	m	180	77.8	57	30	20.9	21.1	S
8	m	176	91.2	44	23	18.1	12.8	S
9	m	173	79	39	27	34	10.5	S
10	w	165	85	55	38	164.6	19.8	N
11	w	164	67	38	34	6.4	9.1	S
12	m	182	84	35	26	134.1	170.8	N
13	m	174	82	51	28	29.3	32.3	S
14	w	158	54.5	40	34	23.8	23.4	S
15	w	158	50.6	33	20	173.8	120.3	N
16	w	163	61	79	18	17.9	21.9	S
17	m	173	68.6	47	26	16.6	19.8	S
18	w	160	68.7	68	32	32.6	26.4	S

M/w: Geschlecht; m:männlich, w:weiblich

HAMD: Hamilton-Depressions-Skala (Punktwert);

Kort_{max}: maximale Kortisolkonzentration nach CRH Stimulation;

Kort_{bas}: basale Kortisolkonzentration nach Suppression mit Dexamethason

N: Nonsuppressoren, S:Suppressoren

III.2 Subjektive Schlafqualität und Befindlichkeit

Für die gesamte Gruppe betrachtet hatte die Kortisolgabe in der Verurnacht keinen signifikanten Einfluß auf die erhobenen Parameter, ein Trend zu einer Reduktion des Punktwertes in der BL war erkennbar. Getrennt nach Suppressionsstatus der HPA-Achse ergab sich für die Nonsuppression nach der Verurnacht eine signifikante ($p < 0,05$) Reduktion im Punktwert der Befindlichkeitsskala.

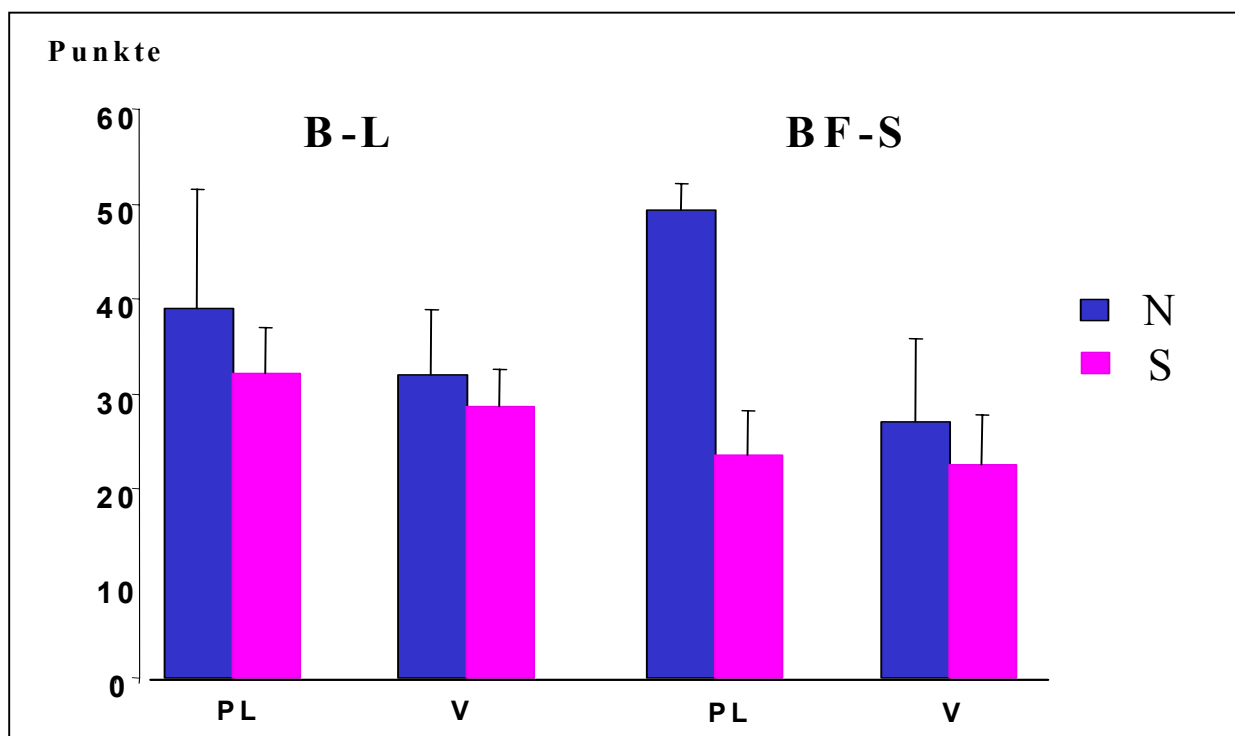


Abb III.2: Punktwerte der Beschwerdeliste (BL) und der Befindlichkeitsskala (BF-S) nach der Placebonacht (PL) und nach der Verurnacht (V), getrennt für das HPA-Funktionsniveau der Nonsuppression (N) und der Suppression (S) dargestellt.

III.3 Schlafstruktur unter pulsatiler Kortisol-Gabe

III.3.1 Visuelle Auswertung

In nachfolgender Tabelle sind die Schlafparameter getrennt für die Untersuchungsbedingungen der Placebo- und Verumnacht dargestellt. Bei Berücksichtigung aller 15 Patienten beobachtete man unter Kortisolstimulation eine nicht signifikante ($p=0,173$) aber deutliche Zunahme der REM-Latenz von 89,57 min auf 126,30 min, eine nur angedeutete Zunahme der Dauer des REM-Schlafes von 107,53 min auf 133,83 min ($p=0,28$) ebenfalls nur tendentiell signifikante Abnahme der REM-Dichte von 2,78 min auf 2,49 min ($p=0,95$), eine diskrete Abnahme der Wachzeit von 114,67 min auf 98,20 min ($p=0,38$) bei praktisch unveränderter Anzahl von Aufwachereignissen von 29,33 min und 28,53 min ($p=0,79$). Auch die Schlafzeit (TST) war mit 361,40 min auf 380,50 min nicht statistisch signifikant erhöht ($p=0,261$). Eine statistisch signifikante Erhöhung von 264,60 min auf 312,40 min ($p=0,01$) zeigte sich aber in der Dauer des NonREM-Schlafs insgesamt. Weitere Schlafparameter sind in der Tabelle dargestellt und werden aufgrund fehlender Signifikanz nicht näher erläutert.

Schlafparameter

	Placebo		Verum		p
	Mean	[SEM]	Mean	[SEM]	
TST	361,4	13,39	380,50	10,06	n.s.
TIB	476,07	,23	478,70	2,15	n.s.
SPT	419,47	12,35	436,37	9,19	n.s.
SE	0,86	0,02	0,88	0,2	n.s.
SOL	36,43	7,58	29,07	7,33	n.s.
Wach	114,67	13,83	98,20	9,70	n.s.
NonREM	264,6	8,60	312,4	6,33	0,001
S 1	29,27	4,41	27,10	4,85	n.s.
S 2	203,47	9,91	232,57	9,88	n.s.
S 3	26,46	5,24	41,64	7,28	n.s.
S 4	22,33	7,85	26,00	7,29	n.s.
REM	107,53	10,23	133,83	25,37	n.s.
REMLat	89,57	11,33	126,30	24,53	n.s.
REMDens	2,78	0,23	2,49	0,25	n.s.

Tab III.3.1a: Schlafparameter in Minuten \pm SEM für Placebonacht (linke Seite) und Verumnacht (rechte Seite): TST= totale Schlafdauer; TIB= im Bett verbrachte Zeit; SPT=Schlafdauer, gemessen ab erstem Einschlafen bis; SE= Schlafeffizienz; SOL= Schlaflatenz; Wach= Dauer der Wachphasen; NonREM= Dauer des NonREM-Schlafes; S1-4= Schlafstadium 1-4; REM= Dauer des REM-Schlafes, REMLat= REM Latenz; REMDens= REM Dichte

In folgender Abbildung ist die Schlafarchitektur, d.h. die Zusammensetzung der einzelnen Schlafstadien und deren Länge in Minuten bezogen auf die gesamte Nacht dargestellt. Die maximale Dauer des Schlafes entspricht mit 480 Minuten der EEG-Aufzeichnung von 8 Stunden zwischen 23:00 und 7:00. Zur Auswertung kamen die in der Legende aufgeführten Stadien Wach, Stadium 1-4 und REM. Die Auswertung bezieht sich auf alle untersuchten Patienten.

Schlafarchitektur

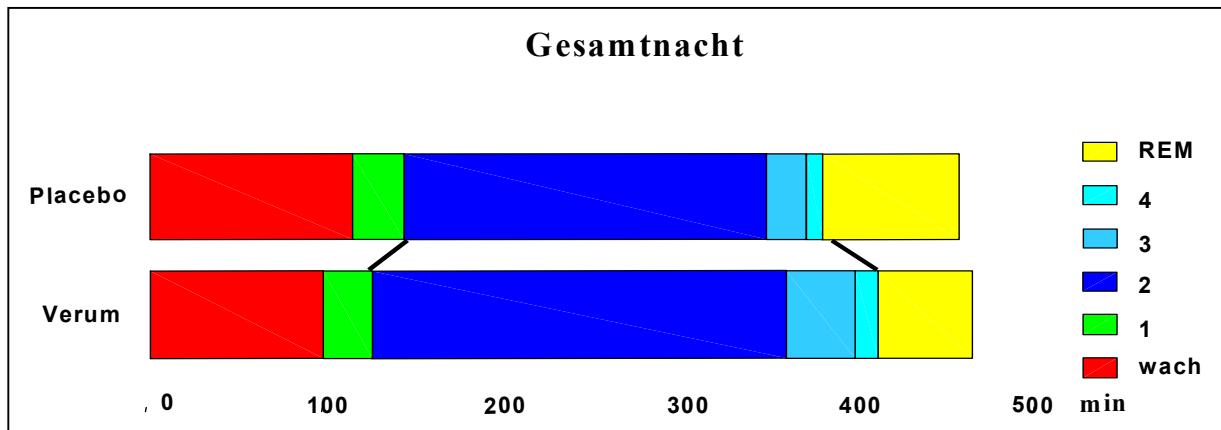


Abb.:II.3.1a: Schlafstadien 1-4, Wach und REM in Minuten für die Placebo-und Verumnacht.

Auf eine Berechnung der Schlafparameter bezogen auf die einzelnen Zyklen wurde in der vorliegenden Arbeit aufgrund einer erheblichen inter- aber auch intraindividuellen (zwischen den Untersuchungsbedingungen) Varianz der Zykluslängen zugunsten einer Darstellung in Nachtdritteln verzichtet. Nachfolgend zur Veranschaulichung die Darstellung der einzelnen Schlafzykluslängen aller 15 Patienten in der Verumnacht.

Variation der Zykluslängen

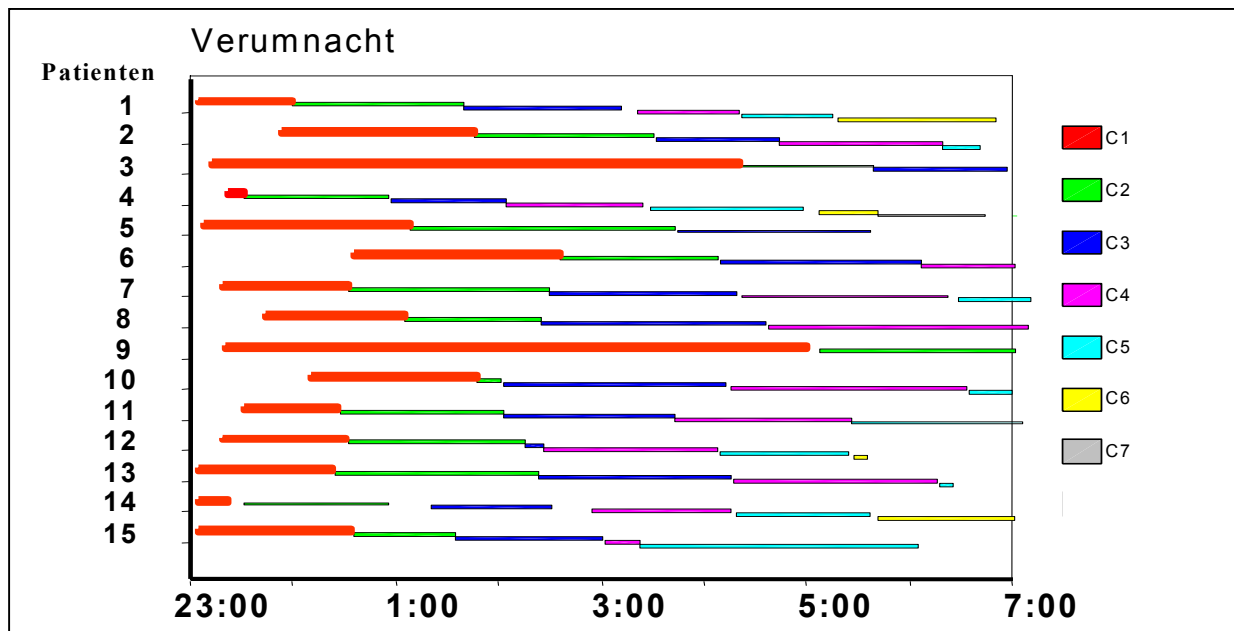


Abb. II.3.1 b: Länge der einzelnen Schlafzyklen (C1-7) für alle 15 Patienten. Der erste Schlafzyklus (rot) ist hervorgehoben um die unterschiedliche Länge in Minuten zu verdeutlichen.

III. 3.2 Quantitative EEG-Analyse: EEG Powerspektrum

Die quantitative EEG-Analyse wurde für den Frequenzbereich von 0,39 bis 19,1 Hz wie (Tab. II.3.3) im Methodenkapitel beschrieben durchgeführt (s. Abb. III.3.2). Aufgrund fehlender Signifikanz und Relevanz für die vorliegende Arbeit beziehen sich die Daten in Tabelle III.3.2 nur auf Ergebnisse der Frequenzbänder für Delta und Sigma.

Die EEG-Aktivität im Delta-Frequenzbereich wurde durch die Gabe von Kortisol in der Gesamtnacht deutlich gesteigert ($F(2,13)=5,49$; $p=0,02$).

Die EEG-Aktivität im gesamten Sigmafrequenzbereich ist über die gesamte Verumnacht betrachtet nicht signifikant vermindert ($F(3,12)$; $p=0,65$). Auch die getrennte Betrachtung der niedrigeren (low sigma) und höheren (high sigma) Spindelfrequenzen ergibt mit $F(3,10)$; $p=0,10$ bzw. $(3,10)$; $p=0,20$ keine signifikanten Unterschiede aber eine Betonung der Erniedrigung im 2. Nachtdrittel und für den HPA-Funktionsstatus der Suppression.

In nachfolgender Tabelle sind die Mittelwerte für das Delta-bzw. Sigma-Frequenzband in der Gesamtnacht, den Stadien 1, 2 und gemeinsam für 3-4, sowie für die Nachtdrittel in beiden Untersuchungsbedingungen Placebo und Verumnacht dargestellt.

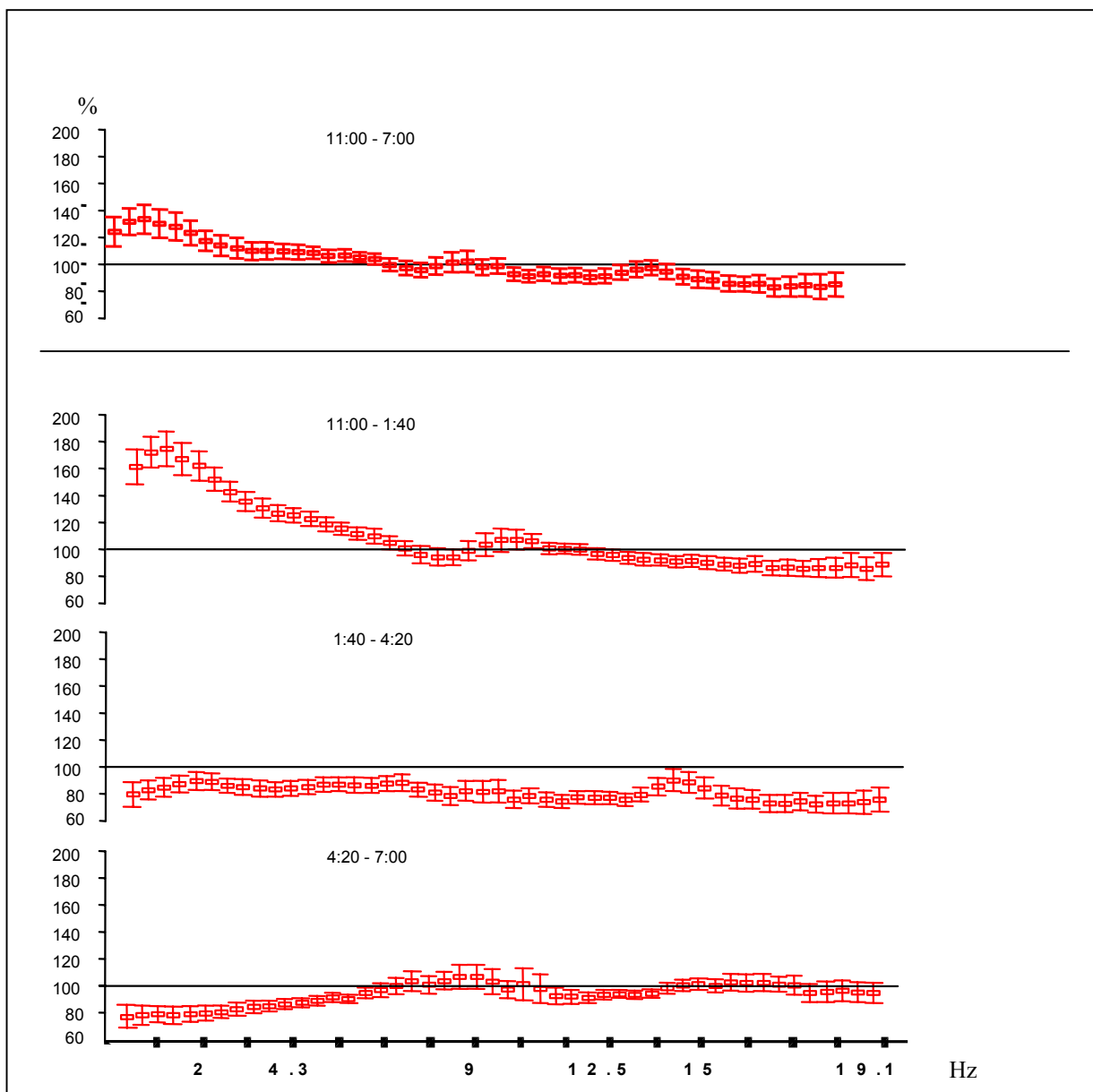
	Placebo		Verum		p
	Mean	SEM	Mean	SEM	
DELTA G	126,19	2,21	150,57	7,58	0,02
DELTA S 1	48,07	3,83	62,40	6,53	0,01
DELTA S 2	109,36	5,12	126,93	7,80	0,03
DELTA S 3+4	342,92	43,70	459,52	51,27	0,05
DELTA D1	163,33	5,31	215,60	13,89	0,02
DELTA D2	118,80	6,95	127,16	6,92	n.s.
DELTA D3	88,87	5,48	99,69	7,55	n.s.
SIGMA G	112,25	2,6	105,9	4,2	n.s.
LSIGMA G	112,13	2,34	105,32	3,90	n.s.
HSIGMA G	112,19	3,16	106,84	4,88	ns
LSIGMA S1	94,11	4,64	97,80	7,10	n.s.
LSIGMA S2	114,83	2,61	109,37	4,21	n.s.
LSIGMA S 3+4	142,26	15,17	140,30	16,72	n.s.
LSIGMA D1	115,14	4,52	105,50	4,78	n.s.
LSIGMA D2	113,17	2,96	107,16	5,19	n.s.
LSIGMA D3	111,07	4,18	104,52	2,83	n.s.
HSIGMA S1	99,98	8,33	107,48	10,05	n.s.
HSIGMA S2	117,07	3,61	113,46	5,73	n.s.
HSIGMA S 3+4	123,36	14,02	129,85	17,09	n.s.
HSIGMA D1	109,68	4,18	100,72	5,35	n.s.
HSIGMA D2	113,00	4,40	111,58	7,18	n.s.
HSIGMA D3	114,16	4,04	112,54	4,56	n.s.

Tab.III.3.2: Spektrale EEG-Leistung in μV^2 für die Frequenzbänder Delta und Sigma getrennt in niedrige (low) und hohe (high) Frequenzbereiche der jeweiligen Bänder: G: Gesamte Nacht; S1,S2, S3+4: Schlafstadien 1,2 und 3+4; D1-D3: erstes bis drittes Nachtdrittel; H:high; L:low; mean:Mittelwert; SEM:Standardfehler; p:Signifikanzniveau

Um die Veränderung der EEG-Aktivität unter Stimulation mit Kortisol anschaulicher darzustellen, wurden die Werte des NonREM-Schlafes der Verumnacht in Prozent der Placebodaten dargestellt. Die Werte für die EEG-Aktivität der Placebobedingung wurden über den NonREM-Schlaf der ganzen Nacht gemittelt und auf 100 % gesetzt.

Die grafische Darstellung der gesamten Nacht und der drei Nachtdrittel zeigt die zeitliche Lokalisation des stimulierenden Kortisoleffektes auf die Deltafrequenzen, die v.a. betont im ersten Drittel der Nacht auftritt ($F(3,12)=4,14$; $p=0,03$). Die EEG-Aktivität im Sigmafrequenzbereich scheint sich v.a. im 2. Nachtdrittel zu erniedrigen; dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Non REM-Spektrum in % der Placebonacht



Grafik III.3.2: Die erste Grafik zeigt den Verlauf der spektralen Leistung für die gesamte Nacht aller 15 Patienten. Berücksichtigt wurde hierbei die EEG-Aktivität des gesamten Leistungsspektrum von 0,78 Hz bis 19 Hz ohne die einzelnen Frequenzbänder getrennt darzustellen.

III. 4 Hormonelle Sekretion unter pulsatiler Gabe von Kortisol vs. Placebo

III.4.1 Kortisol

Die Plasmakonzentrationen von Kortisol im Zeitraum von 19:00 bis 7:00 sind für die Placebobedingung bzw. unter Stimulation mit Hydrokortison in nachstehender Abbildung für die gesamte Gruppe dargestellt (III.4.1).

Unter Stimulation mit Kortisol war eine prompte und deutliche Erhöhung der mittleren Kortisol-Plasmakonzentrationen um etwa den Faktor 3 während des gesamten Nachtverlaufes zu beobachten.

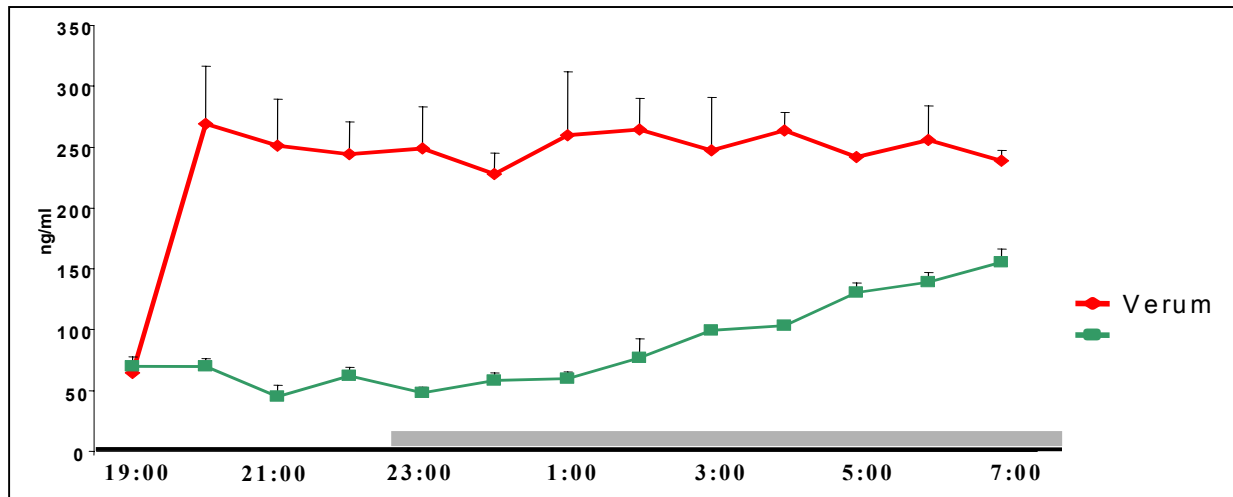
		Placebo		Verum		
		Mean	SEM	Mean	SEM	p
geamte Guppe						
mean	Kort G	86,1	7,1	236,6	26,2	<0,05
AUC ²	Kort G	131,4	12,1	267,7	62,3	<0,05

Tab III.4.1: Kortisolplasmakonzentrationen für die geamte Nacht (G) dargestellt anhand von Mittelwerten (mean) und Fläche unter der Kurve (AUC) mit Standardfehler (SEM) in den beiden Versuchsbedingungen Placebo und Verum.

¹ Statistischer Vergleich mit MANOVA, n.s. = nicht signifikant

² AUC = Fläche unter der Kurve, ng x 1.000 x ml min⁻¹

Kortisolplasmakonzentration unter Kortisolstimulation



Grafik III.4.1: Kortisolplasmakonzentrationen von 19:00 bis 7:00. Der Nachtschlaf, d.h. auch die polysomnographische Aufzeichnung, ist mit einem hellgrauen Balken auf der x-Achse gekennzeichnet. Um 19:00 wurde mit Hydrokortison 1mg/kg Körpergewicht stimuliert.

III.4.2 Wachstumshormon

Bereits unmittelbar nach Beginn der Kortisol-Bolus- Injektion um 19:00 war ein deutlicher Anstieg der zirkulierenden Wachstumshormon (GH) –konzentrationen zu beobachten (Abb. III.4.2). Die mittleren Plasmakonzentrationen lagen deutlich über denen der Placebonacht ($F(2,12) p=0,029$). Unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes der Wachstumshormonsekretion ist die Erhöhung v.a. auf das erste Untersuchungsdrittel von 19:00 bis 23:00, also vor Schlafbeginn ($F(1,14); p= 0,002$) zurückzuführen. Das zweite Untersuchungsdrittel bezieht sich auf die Zeit von 23:00 bis 3:00 und das dritte auf die Zeit von 3:00 bis 7:00.

In der ersten Nachthälfte scheint, unter Kortisol-Stimulation, ein zweiter Gipfel der GH-Konzentrationen weniger ausgeprägt zur Darstellung zu kommen als unter Placebobedingungen, die Kurvenverläufe ähneln sich aber im Wesentlichen. In der zweiten Hälfte der Verumnacht ist ein erneuter Anstieg der Plasma-GH-

Konzentrationen gegen etwa 3:00 zu beobachten, der sich unter Placebobedingungen nicht darstellen ließ.

Auch unter Placebo-Bedingungen ist allerdings bereits vor Beginn des Nachtschlafes ein deutlicher Anstieg der Wachstumshormon (GH) –Konzentrationen zu erkennen.

Die Rohdaten dazu sind in nachfolgender Tabelle dargestellt. (III.4.2).

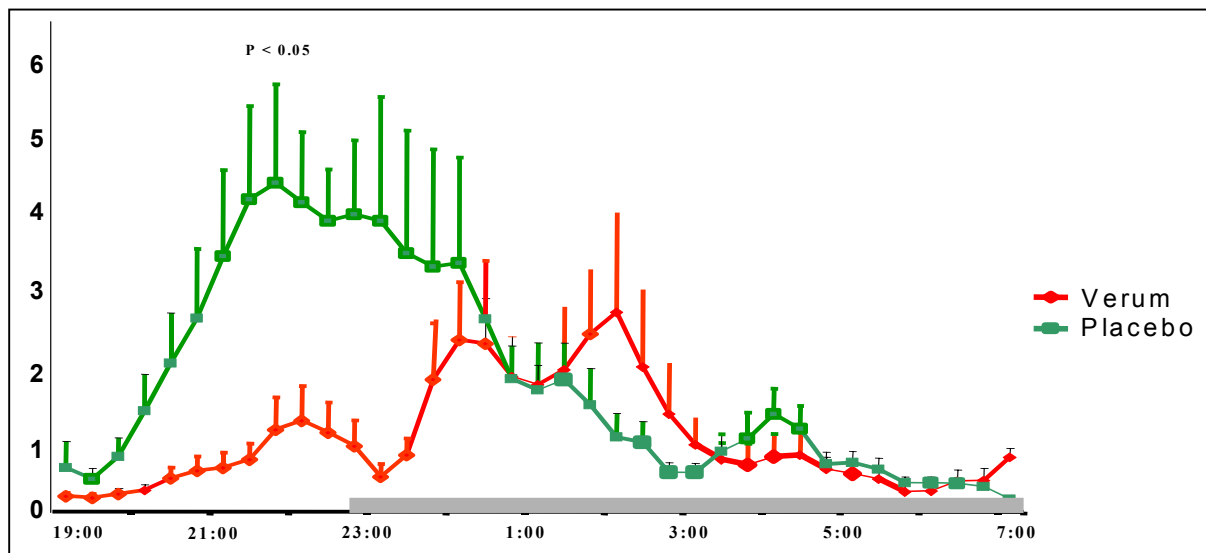
	Placebo		Verum		
	Mean	SEM	Mean	SEM	p
geamte Gruppe					
mean GH G	1,05	0,20	1,97	0,29	n.s.
mean GH1	0,74	0,17	2,69	0,50	n.s.
mean GH2	1,71	0,46	2,49	0,64	n.s.
mean GH3	0,63	0,12	0,71	0,10	n.s.
AUC GH G	32,05	4,81	62,64	10,66	0,03
AUC GH1	6,86	2,16	35,02	7,32	0,01
AUC GH2	22,66	6,36	31,60	11,33	n.s.
AUC GH3	6,58	1,52	9,33	1,65	n.s.

¹ Statistischer Vergleich mit MANOVA, n.s. = nicht signifikant

² AUC = Fläche unter der Kurve, ng x 1.000 x ml min⁻¹

Tab III.4.2: mean:Mittelwerte; AUC:Fläche unter der Kurve; SEM:Standarfehler; p:Signifikanzniveau; GH:Wachstumshormon; G:Gesamtnacht; 1-3:1.-3.Nachtdrittel

Wachstumshormonsekretion unter Kortisolstimulation



Grafik III. 4.2: Wachstumshormonkonzentrationen unter Placebo und Verumbedingungen für den Zeitraum zwischen 19:00 und 7:00. Dargestellt ist die Fläche unter der Kurve (AUC). Der graue Balken auf der x-Achse kennzeichnet die Zeit der Polysomnographie.

² AUC = Fläche unter der Kurve, $\text{ng} \times 1.000 \times \text{ml} \text{min}^{-1}$

III.5 Dexamethason-Corticotropin-Releasing Hormon (DEX/CRH)-Test

Bei allen Patienten wurde der Status der HPA-Achse anhand des kombinierten (DEX-CRH) -Tests bestimmt. Anhand der im Methodenkapitel beschriebenen Kriterien ergab sich für das Funktionsniveau der HPA-Achse (Suppressoren vs Nonsuppressoren) der untersuchten Patientengruppe ein Verhältnis von 10 zu 5 Patienten. Entsprechend den genannten Kriterien ließen sich fünf Frauen (79, 68, 64, 40 und 38 Jahren) und fünf Männer (57, 51, 47, 44 und 39 Jahren) als Suppressoren charakterisieren. Das Kriterium der Nonsuppression erfüllten 2 Frauen im Alter von 54 und 33 Jahren und drei Männer mit 57, 35 und 33 Jahren. Dieses Ergebnis entspricht dem in der Literatur beschriebenen Prozentsatz von ca. 40% Nonsuppression bezüglich des DEX/CRH-Testes bei depressiven Patienten (ohne psychotische Symptomatik). Es bestand bezüglich der Gruppenzugehörigkeit eindeutige Übereinstimmung der Referenzwerte für das basale Kortisol unmittelbar vor Stimulation mit CRH, und der Überaktivität der HPA-Achse, entsprechend der maximalen Kortisol während der Blutentnahmen nach Stimulation mit CRH zwischen 15:30 und 16:15 (s.Abb. III.5a). Die in dieser Studie aufgetretenen Nebenwirkungen der CRH-Stimulation (wie z.B. flush, tiefere Atmung, Hitzegefühl, Gefühl von schweren Armen oder metallischer Geschmack im Mund) entsprachen den bekannten und in der Literatur vorbeschriebenen Begleiteffekten und ergaben keine die Gruppenspezifität betreffenden Hinweise.

Anhand der Rohdaten läßt sich auch für die Faktoren Geschlecht und Dauer der depressiven Erkrankung bzw. Anzahl der bisherigen Episoden keinen Anhalt für einen Einfluß auf die Gruppenverteilung finden. Allenfalls ist ein Trend hinsichtlich des Wertes auf der Hamilton-Depressions-Skala festzustellen, im Sinne einer positiven Korrelation des Hamilton-Punktwertes und des Kriteriums der Nonsuppression, sowie ein in dieser Gruppe höherer Altersdurchschnitt mit $52,7 \pm 4,4$ Jahren im Vergleich zu $42,6 \pm 5,4$ Jahren für die Suppression.

Die basalen Kortisolwerte lagen für den Status der Nonsuppression im Mittel deutlich über denen für die Suppression bei $70,8$ ng/ml für die Suppression bei $15,0$ ng/ml. Im Untersuchungszeitraum von 15:00 bis 16:15 fanden sich Maximal-Werte für das Kortisol, von bis zu $173,8$ ng/ml. (der Mittelwert lag bei $143,8$ ng/ml) bezogen auf die Nonsuppression und $34,0$ ng/ml (der Mittelwert lag bei $22,5$ ng/ml) für den HPA-Status der Suppression. Entsprechend des Schwellenwertes für Kortisol ergab

sich auch für die korrespondierenden Werte für ACTH eindeutig eine Gruppenzugehörigkeit bezüglich der Supprimierbarkeit der HPA-Achse.

Dexamethason-Corticotropin-Releasing Hormon (DEX/CRH)-Test

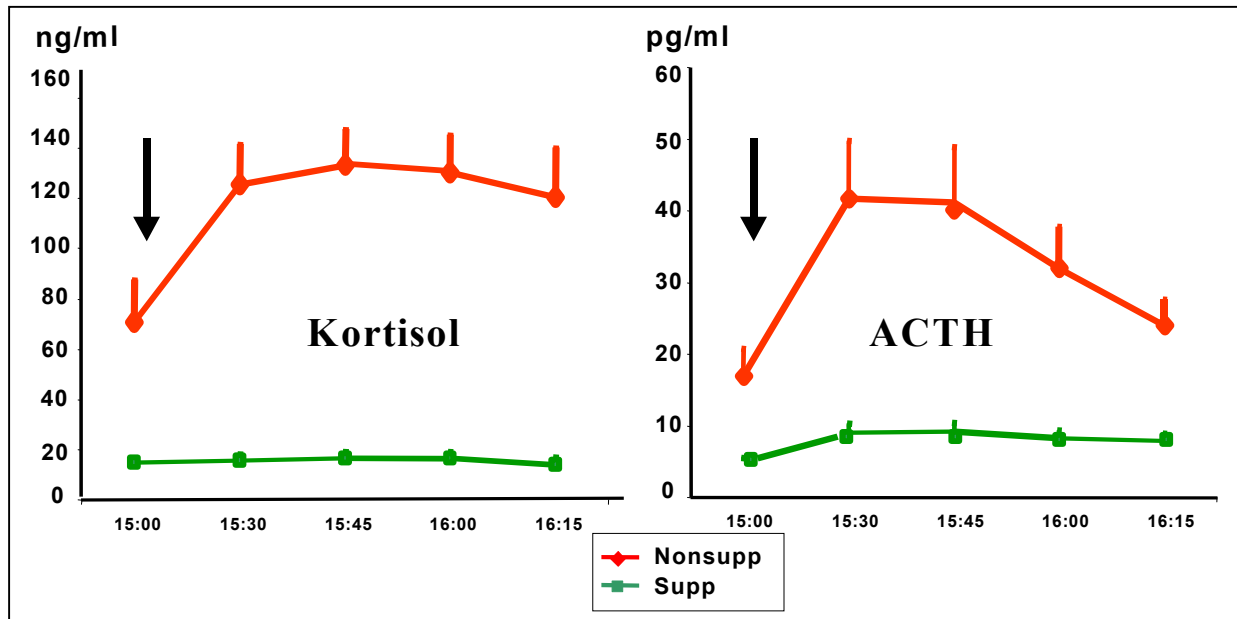


Abb.III.5a: Kortisol und ACTH-Verläufe des DEX/CRH-Testes unterschieden für den Funktionsstatus der Nonsuppression (Nonsupp) in rot und der Suppression (Supp) in grün dargestellt. Der schwarze Pfeil deutet die Injektion von 100 µg CRH an.

Angesichts der relativ geringen Patientenzahl in den beiden Gruppen wurden die Kortisolkurvenverläufe auch für die einzelnen Individuen dargestellt. Die Gruppeneinteilung nach oben genannten Kriterien wird auch in dieser Grafik deutlich. Eine Patientin, deren Basalwert von Kortisol um 15:00 nicht oberhalb des Schwellenwertes lag wurde dennoch dem HPA-Funktionsstatus der Nonsuppression zugeordnet, da sie aufgrund der pathologisch überschüssigen Kortisolantwort auf die Stimulation mit Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) reagierte.

Einzelverläufe der DEX/CRH-Teste

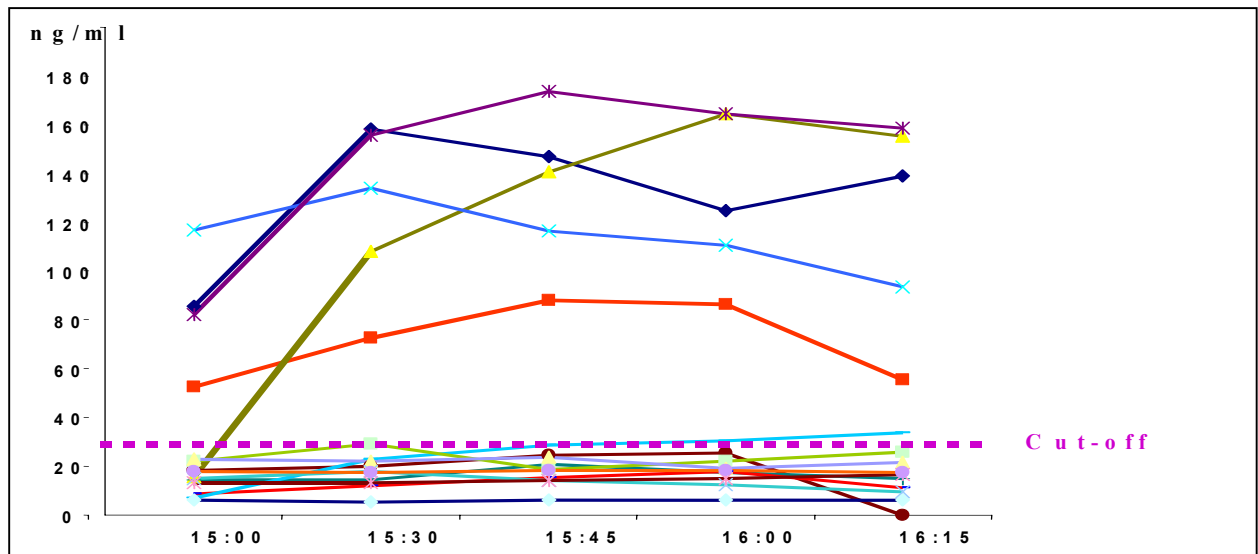


Abb.III.5b: Einzelkurvenverläufe für die 15 Patienten. Vier der fünf Patienten, für die der Funktionsstatus der Nonsuppression festgelegt wurde, liegen um 15:00 deutlich über dem cut-off-Wert von 27,5 ng. Aufgrund der pathologischen Stimulierbarkeit wurde auch eine weitere Patienten in dies Gruppe eingeteilt. Ein Kortisol-Wert mit 0 um 16:15 ist mit einer fehlenden Blutabnahme gleichzusetzen.

II.6 Bedeutung des HPA Status

III.6.1 Schlafparameter

III.6.1.1 Visuelle Auswertung

Der NonREM-Schlaf und der Tiefschlaf unterschieden sich signifikant zwischen Suppressoren (n=10) und Nonsuppressoren (n=5). Die kortisol-induzierte Stimulierung des Schlafes war v.a. für die Nonsuppressoren betont, wie anhand einzelner Schlafparameter in folgender Tabelle dargestellt ist.

	Placebo				Verum				p ¹
	N		S		N		S		
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	
–									
Aufwachereignisse	26,40	4,66	30,80	2,50	28,00	5,70	28,80	3,92	n.s.
TIB	487,80	2,15	470,20	10,46	485,00	2,19	475,55	2,53	n.s.
TST	388,90	12,98	347,65	17,83	400,40	16,22	370,55	12,03	n.s.
SPT	457,10	11,02	400,65	14,52	435,90	18,72	436,60	10,93	n.s.
SE (SPT/TST) (%)	85	4	86	2	92	3	85	3	n.s.
Schlaflatenz	25,40	11,79	41,95	9,64	28,10	9,99	29,55	10,15	n.s.
REMLatenz	85,60	26,02	91,55	12,17	150,10	50,18	114,40	28,23	n.s.
Wach	98,90	12,54	122,55	19,76	84,60	15,58	105,00	12,26	n.s.
Stadium1	25,00	9,54	31,40	4,86	23,00	7,71	29,15	6,35	n.s.
Stadium2	205,10	12,39	202,65	13,95	244,60	15,42	226,55	12,75	n.s.
Stadium3+4	45,80	18,59	31,13	9,27	56,10	13,57	56,72	17,24	<0,05
NonREM (2-4)	250,90	17,31	227,55	8,95	300,70	3,86	277,60	12,20	<0,05
NonREM (1-4)	275,90	11,63	258,95	11,48	323,70	10,65	306,75	7,60	<0,05
Rem	105,8	18,72	108,40	12,99	153,00	54,78	124,25	28,36	n.s.
REMdichte	2,70	0,40	2,82	0,29	2,82	0,49	2,32	0,28	n.s.

Werte in Minuten

¹ Statistischer Vergleich mit MANOVA, n.s. = nicht signifikant

Tab V.1.1: Schlafparameter anhand des HPA-Funktionsstatus für die Placebonacht und die Verumnacht. N=Nonsuppression; S=Suppressin;

III.6.1.2 Spektralanalytische Auswertung

Berücksichtigt man den HPA-Funktionsstatus ist der stimulierende Effekt von Kortisol auf die Delta-Aktivität v.a. auf die Patienten mit einer suffizienten HPA-Achsen-Suppression zurückzuführen.

Auch für den Frequenzbereich von Sigma läßt sich eine Abhängigkeit vom Funktionsniveau der HPA-Achse feststellen. Für den Status der Nonsuppression ist der Kortisoleffekt nicht signifikant verändert ($F(3,2)$; $p=0,96$), während er für die Suppression nur knapp die Signifikanz verfehlt ($F(3,5)$; $p=0,54$). In jedem Nachtdrittel einzeln betrachtet, ergibt sich dann eine signifikante Reduktion im 2. Nachtdrittel ($F(3,5)$; $p<0,05$). Details sind in folgender Tabelle angegeben.

Delta und Sigmafrequenzbereich

–	Placebo				Verum				p ¹
	N		S		N		S		
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	
DELTA G	126,11	2,43	126,23	3,17	126,95	9,60	162,38	8,19	n.s.
LOW DELTA G	142,56	3,54	130,41	2,62	139,40	5,63	180,52	3,61	p<0,05
HIGH DELTA G65	110,33	2,60	112,36	3,65	111,36	5,60	150,63	7,63	p<0,05
DELTA S1	47,53	6,87	48,34	4,88	46,37	8,44	70,42	7,90	n.s.
DELTA S2	102,83	10,20	112,63	5,88	104,74	9,87	138,03	8,90	n.s.
DELTA S3+4	381,56	75,33	318,77	55,47	385,16	77,86	500,83	66,06	n.s.
DELTA D1	160,80	10,92	164,59	6,23	183,11	18,01	231,85	17,04	n.s.
DELTA D2	113,79	9,16	121,31	9,59	111,27	7,82	135,11	8,78	n.s.
DELTA D3	93,23	7,56	86,70	7,48	86,52	4,96	106,27	10,64	n.s.
LSIGMA G	111,54	3,91	112,43	3,06	102,42	7,57	106,76	4,70	n.s.
HSIGMA G	111,50	5,00	112,54	4,21	102,82	9,56	108,85	5,82	n.s.
LSIGMA S1	92,24	7,19	95,05	6,20	90,70	13,63	101,35	8,50	n.s.
LSIGMA S2	114,11	4,70	115,19	3,30	105,56	7,52	111,28	5,25	n.s.
LSIGMA S3+4	155,39	30,30	134,05	16,97	143,16	33,31	138,71	19,94	n.s.
LSIGMA D1	119,09	8,27	1123,165,58		101,63	10,40	107,43	5,30	n.s.
LSIGMA D2	111,38	4,09	114,07	4,06	102,34	8,58	109,56	6,67	n.s.
LSIGMA D3	106,87	5,04	113,17	5,80	104,26	5,27	104,65	3,54	n.s.
HSIGMA S1	97,06	10,16	101,44	11,76	98,91	18,27	111,77	12,47	n.s.
HSIGMA S2	118,18	7,06	116,51	4,38	109,56	11,27	115,41	6,87	n.s.
HSIGMA S3+4	130,70	26,88	118,77	16,79	127,25	29,66	131,16	5,58	n.s.
HSIGMA D1	117,48	7,99	105,78	4,65	97,74	11,41	102,21	6,09	n.s.
HSIGMA D2	105,10	4,42	116,95	5,96	99,89	11,61	117,43	8,89	n.s.
HSIGMA D3	116,50	7,14	112,99	5,13	114,43	7,16	111,60	6,07	n.s.

–

Tab III.6.1.2: Frequenzbereich von Delta und Sigma für die Placebonacht und die Verumnacht, getrennt für die das HPA-Funktionsniveau der Nonsuppression (N) und der Suppression (S) aufgelistet. Die Frequenzbereiche sind jeweils für den Gesamtbereich (G) und für den unteren (LOW;L) bzw. oberen (HIGH;H) Bereich von Delta und Sigma dargestellt. Jeder Parameter wird gesondert für die einzelnen Schlafstadien S1-4 sowie die Nachtdrittel (D1-3) aufgelistet.

In nachstehender Säulengrafik sind die Delta-EEG-Aktivität für das HPA-Funktionsniveau der Nonsuppression und der Suppression getrennt und die Power über dem gesamten Frequenzspektrum dargestellt. Während die Zunahme der spektralen Leistung über genannte Frequenzbereiche nur für den Funktionsstatus der Suppression zu beobachten ist, zeigt die Power und Delta-Aktivität für die Nonsuppression bereits unter Placebobedingungen ein deutlich höheres Ausgangsniveau. Auch unter Kortisolstimulation erreichen die spektralen Leistungswerte für die Bedingung der Suppression keine höheren Werte als unter Placebobedingung für den HPA-Funktionsstatus der Nonsuppression.

Delta-Frequenzband im NonREM-Schlaf

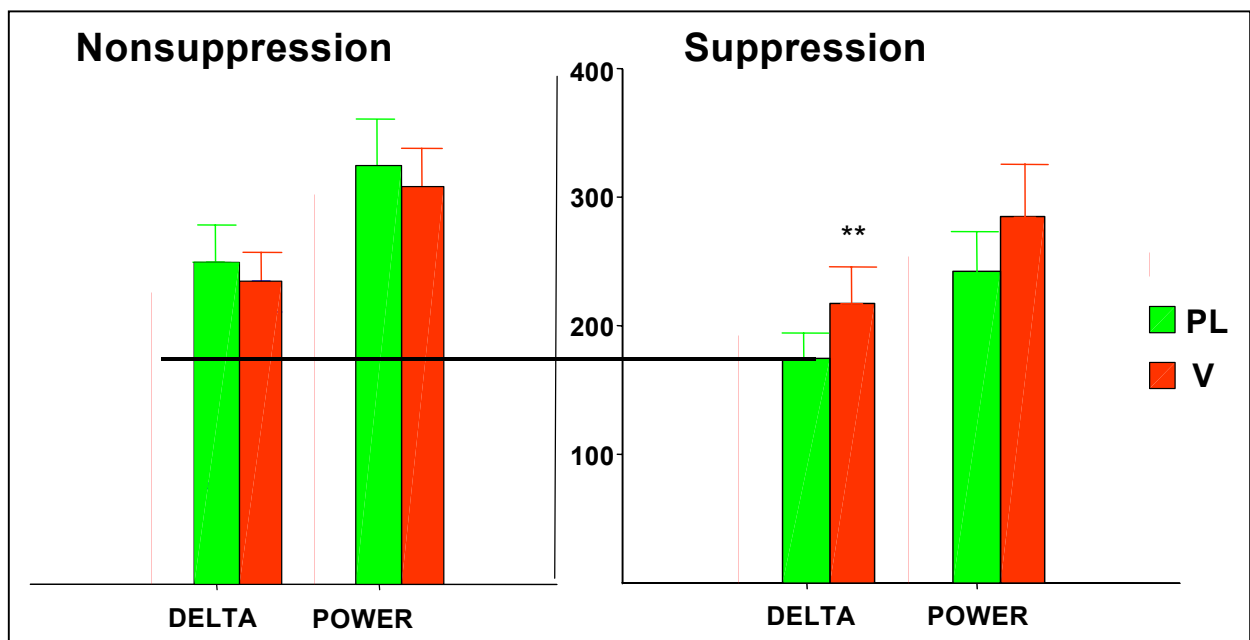


Abb III.6.1.2: EEG-Aktivität für die gesamte spektrale Leistung (POWER) und das Delta-Frequenzband (DELTA) in $[\mu V^2]$ in der Placebonacht und der Verumnacht, getrennt für den HPA-Funktionsstatus der Nonsuppression (N) und der Suppression (S).

III.6.2 Hormone

III.6.2.1 Kortisol

Bezogen auf den Funktionsstatus der HPA-Achse erweisen sich weder unter Placebo- noch unter Verumbedingungen, bezüglich der mittleren Plasmakonzentration oder des zeitlichen Verlaufs, signifikante Unterschiede. Unter stündlicher pulsativer Gabe von Hydrokortison in der Verum-Nacht allerdings ergibt sich bezüglich der beiden Funktionsniveaus der HPA-Achse ein fast identischer Verlauf des im Serum gemessenen Kortisols, der für den Funktionsstatus der Nonsuppression nicht signifikant über dem der Suppression liegt.

	Placebo		Verum		
	Mean	SEM	Mean	SEM_	p
Nonsuppression					
mean Kort G	85,48	17,94	297,81	50,71	<0,05
AUC Kort G	133,22	17,00	274,52	89,04	<0,05
Suppression					
mean Kort G	82,00	15,26	216,23	24,80	<0,05
AUC Kort G	129,26	8,40	254,29	53,33	<0,05

¹ Statistischer Vergleich mit MANOVA, n.s. = nicht signifikant

² AUC = Fläche unter der Kurve, ng x 1.000 x ml min⁻¹

Tab III.6.2.1: Mittelwerte (mean) und Fläche unter der Kurve (AUC) mit Standardfehler für die Plasmakonzentrationen für Kortisol in der Placebonacht und der Verumnacht getrennt für die HPA-Funktionsniveaus der Nonsuppression und der Suppression dargestellt. G= Gesamte Nacht.

Weder unter Placebo- noch unter Verumbedingungen ergaben sich signifikante Unterschiede im Hinblick auf den Funktionsstatus der HPA-Achse. So wiesen beide Gruppen unter pulsatiler Gabe von Kortisol in ihrer nächtlichen Plasmakonzentration deutlich signifikant erhöhte Werte auf, die für die Bedingung der Nonsuppression nicht signifikant betont war.

Kortisolverlauf unter Kortisolstimulation

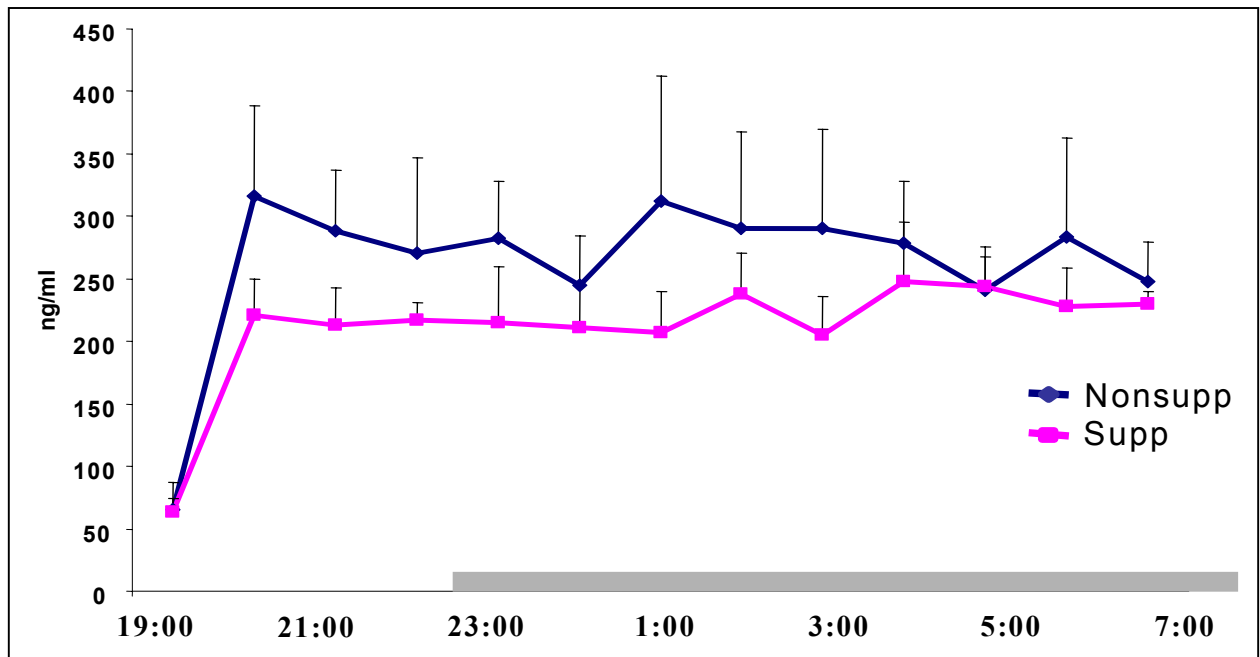
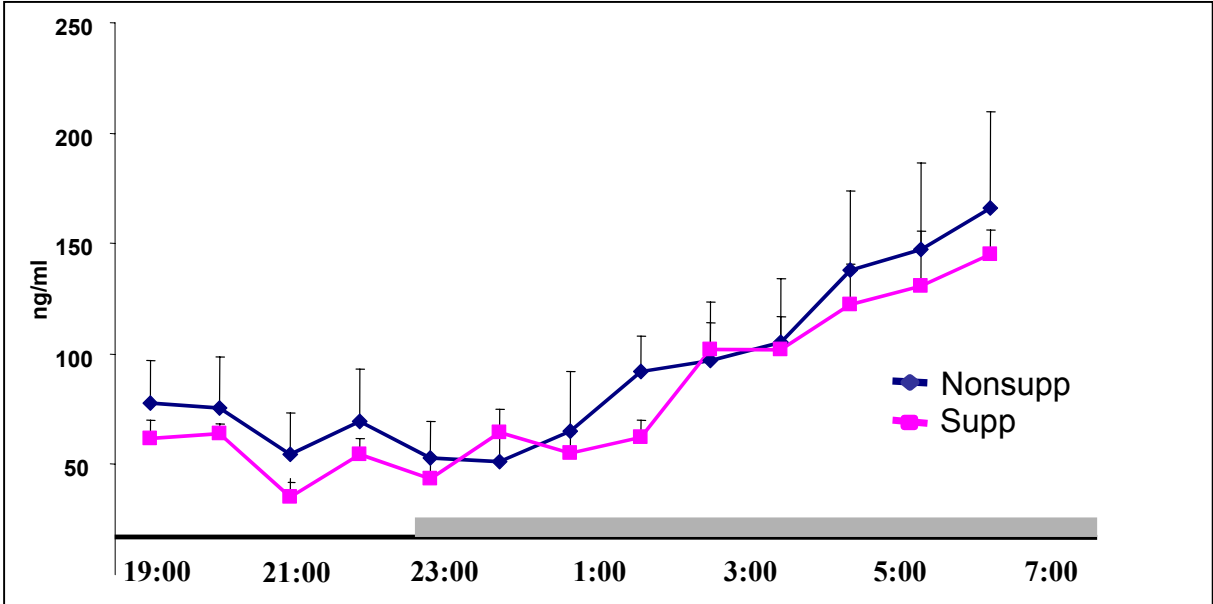


Abb III.6.2.1a: Bei gleichem Ausgangsniveau der Kortisol-Plasmakonzentration steigen die Werte für die Nonsuppression unter Stimulation mit Kortisol, nicht signifikant, höher als für die Suppression an. Der graue Balken kennzeichnet die Zeit der Polysomnographie und des Nachtschlafes.

Kortisolverlauf unter Placebobedingungen



III.6.2.1b: Unter Placebobedingungen liegen die Plasmakonzentrationen für Kortisol für die Nonsuppression über denen der Suppression, ohne signifikanten Unterschied. Der graue Balken kennzeichnet die Zeit der Polysomnographie und des Nachtschlafes.

II.6.2.2 Wachstumshormon

Die kortisolinduzierte Stimulation der Wachstumshormonsekretion war sowohl bei Suppression als auch bei Nonsuppression zu beobachten. Signifikante Werte wurden aber in beiden Gruppen nur im 1. Nachtdrittel aber in beiden Gruppen erreicht, wobei die Ausprägung für die Nonsuppression deutlicher war und hier auch in der Placebonacht die GH-Konzentration höhere Werte aufwies (s. Abb. III.6.2.2).

	Placebo		Verum		
	Mean	SEM	Mean	SEM	p
Nonsuppression					
mean GH G	1,41	0,49	3,00	0,40	n.s.
mean GH1	0,69	0,19	3,82	0,73	n.s.
mean GH2	2,56	1,18	4,65	1,31	n.s.
mean GH3	0,83	0,28	0,75	0,17	n.s.
AUC GH G	38,90	13,50	93,90	17,93	n.s.
AUC GH1	4,40	2,10	47,65	10,43	0,02
AUC GH2	30,96	14,57	58,98	24,23	n.s.
AUC GH3	7,41	4,00	9,03	4,25	n.s.
Suppression					
mean GH G	0,85	0,14	1,40	0,24	n.s.
mean GH1	0,77	0,25	2,06	0,58	n.s.
mean GH2	1,24	0,25	1,29	0,25	n.s.
mean GH3	0,52	0,10	0,70	0,13	n.s.
AUC GH G	30,33	5,35	47,01	9,72	n.s.
AUC GH1	7,91	2,96	27,80	9,23	n.s.
AUC GH2	16,73	3,42	15,17	1,84	n.s.
AUC GH3	6,17	1,41	9,48	1,70	n.s.

¹ Statistischer Vergleich mit MANOVA, n.s. = nicht signifikant

² AUC = Fläche unter der Kurve, ng x 1.000 x ml min⁻¹

Tab III.6.2.2: mean=Mittelwert; AUC= Fläche unter der Kurve; SEM=Standardfehler; G=Gesamtnacht; 1-3= Nachtdrittel 1-3;

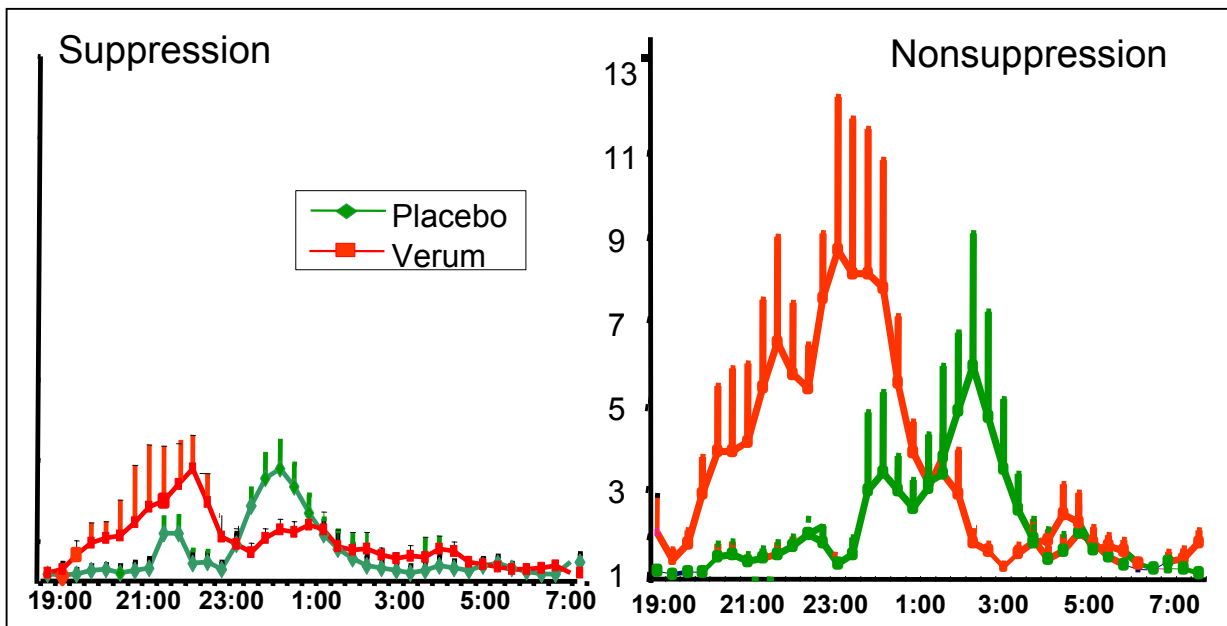


Abb III.6.2.2: AUC für Wachstumshormon in der Placebonacht (grün) und der Verumnacht (rot) getrennt für die Suppression und die Nonsuppression.

IV Diskussion

Als ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Arbeit findet sich, daß bei depressiven Patienten eine akute Gabe von Kortisol eine deutliche Vermehrung des Tiefschlafanteils und der nächtlichen Wachstumshormonsekretion hervorruft. Dabei ergab sich allerdings eine Diskrepanz zwischen der durch Kortisol induzierten „Tiefschlafantwort“ und der Wachstumshormonspiegel, bezogen auf den Funktionsstatus der HPA-Achse. Die REM-Schlafparameter blieben im Wesentlichen unverändert und die subjektive Schlafqualität und die Befindlichkeit waren verbessert.

Die Ergebnisse werden nun in Bezug auf ihre physiologische und pathophysiologische Bedeutung diskutiert. Insbesondere wird der Einfluß von Kortisol auf die neuronale Erregbarkeit, die schlafassoziierte Sekretion von Wachstumshormon (GH), sowie der Einfluß auf die kortisol-induzierten Veränderungen von Schlaf und GH-Sekretion und schließlich die Interaktion von Schlaf und GH diskutiert.

IV.1 Kortisol-Effekt auf die Subjektive Schlafqualität

Die deutliche Besserung der Befindlichkeit am Morgen nach der Kortisolstimulation, sowie das subjektive Gefühl besser geschlafen zu haben entspricht Befunden von DeBattista et al. (2000) der nach einer akuten Gabe von Hydrokortison bei depressiven Patienten am Morgen darauf eine Verbesserung auf der Hamilton-Depressionsskala von 30% beschrieb. Mögliche Erklärungen für diesen Befund sind die Tatsache, daß eine akute Kortikoidgabe die HPA-Überaktivität inhibiert (Arana et al., 1995), indirekt über andere Neurotransmittersysteme vermittelt, wie z.B. das dopaminerge (Schatzberg et al., 1988) oder auch das β -Endorphin (Goodwin et al., 1992) wirkt.

Die Signifikanz des Befundes ließ sich vor allem auf die Patienten mit einer Nonsuppression der HPA-Achse zurückführen und ist möglicherweise ein Hinweis für einen kausalen Zusammenhang im Sinne einer Dosisabhängigkeit. Die Kortisolplasmakonzentrationen lagen für die Patienten mit nicht supprimierbarer

HPA-Achse sowohl unter Placebobedingungen als auch unter Kortisolstimulation im gesamten Nachtverlauf höher als bei den Patienten mit normaler HPA-Achsenfunktion. Aufgrund der kleinen Fallzahl müssen das aber Spekulationen bleiben.

IV.2 Kortisol-Effekt auf die Schlafarchitektur und die quantitative EEG-Analyse

IV.2.1 „Tiefschlafantwort“

Der akute, tiefschlaffördernde Effekt von Glukokortikoiden ist bereits 1972 von Gillin et al. an gesunden Probanden beschrieben worden. Wie bereits erwähnt fanden auch Friess et al. (1995) und Bohlhalter et al. (1997) bei gesunden, männlichen sowie bei älteren Probanden eine Zunahme des Tiefschlafs unter Stimulation mit Kortisol. Anhand der Schlafarchitektur ist es zunächst schwierig zu unterscheiden, inwieweit es sich dabei tatsächlich um eine Zunahme des Tiefschlafes handelt oder ob die Dauer des NonREM-Schlafes zu Lasten anderer Schlafstadien oder der Wachzeit verlängert war und damit auch der Tiefschlafanteil größer wurde. Durch die Anwendung der quantitativen EEG-Analyse ließ sich nun eine signifikante Zunahme der EEG-Aktivität im Deltafrequenzbereich nachweisen, die v.a. im ersten Nachtdrittel auftrat, wo besonders viel langsamwelliger Tiefschlaf vorkommt. Die kortisol-induzierte Zunahme des konventionell bestimmten Tiefschlafes, sowie die Stimulierung der EEG-Aktivität im Delta-Frequenzbereich entspricht damit den Vorstudien von Friess et al. (1995) und Bohlhalter et al. (1997). In elektrophysiologischer Hinsicht entspricht dieser Befund einer Zunahme der Synchronisierung der neuronalen Aktivität (Joels et al., 1997) Im Folgenden soll deswegen auf den Einfluß von Kortikosteroidhormonen auf die neuronale Erregbarkeit und so auf den Einfluß des Hydrokortisons auf das Schlaf-EEG näher eingegangen werden.

Nicht sicher ist bisher, ob die Steroideffekte auf die neuronale Aktivität durch direkten Einfluß auf die Ionenleitfähigkeit, Transmitter- oder Peptidrezeptoren, G-Proteine oder second messenger-Systeme erklärt werden können oder ob es einen

indirekten Zusammenhang beispielsweise über den Einfluß auf intrazelluläre Elektrolyte gibt. Bei dem in der vorliegenden Arbeit beobachteten Effekt einer Tiefschlafvermehrung über Kortisol, könnte es sich also um einen direkten Einfluß von Steroiden auf die neuronale Aktivität, im Sinne einer gesteigerten Erregbarkeit handeln. Eine Vermehrung des Tiefschlafes und damit Zunahme der Synchronisation im Schlaf-EEG ist nämlich auch mit prokonvulsiven Effekten erklärbar. Bereits 1966 wurden Hinweise auf eine EEG-Verlangsamung im Wach-EEG und eine erhöhte Empfindlichkeit für Anfälle bei sowohl Hypo- (Storrie et al. 1966) als auch bei Hyperkortisolismus (Glaser et al. 1955) wie die Autoren in tierexperimentellen Arbeiten nachgewiesen. Ehlers et al. (1979) fanden sogar eine direkte und dosisabhängige Korrelation zwischen der Sekretion des Kortisols im 24 Stunden-Urin und der Sensitivität für epileptische Anfälle durch Photostimulation bei den Baboon-Affen. Diese Befunde wurden auch von Woodbury und Vernadakis (1969, 1972) beobachtet. Letztere fanden eine erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentration im Gehirn, einhergehend mit einer erhöhten Erregbarkeit. Ob die EEG-Effekte von Kortisol aber tatsächlich auf solche Elektrolytveränderungen zurückzuführen sind oder welcher andere Mechanismus dahintersteht, ist bisher noch unklar. Die vorliegenden Daten lassen auf die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen darüber keine Rückschlüsse zu.

Es kann auch diskutiert werden, daß die kortisol-induzierte Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit durch eine indirekte Beteiligung des Neurotransmitters Serotonin vermittelt ist. Linthorst et al. (2000) untersuchte mit Hilfe einer intrazerebralen Mikrodialyse-Technik das serotonerge System bei chronischer Beeinträchtigung der Glukokortikoid-Rezeptorfunktion. Sie beschrieb extrazellulär erhöhte Konzentrationen von 5-HT und 5-HIAA (dem Abbauprodukt von Serotonin) im Hippokampus und gab damit den Hinweis auf eine Übersensitivität des serotonergen Systems in dieser auch für die Schlafregulierung bedeutenden Hirnregion. Crochet et al. 1999 fanden nach Serotoninapplikation über Mikrodialyse eine Zunahme der Anfallsbereitschaft im EEG, allerdings auch eine Schlafragmentierung und eine erhöhte Schlaflatenz. Insofern könnten unsere Befunde einer kortikoid-induzierten Erhöhung der EEG-Synchronisation gerade bei den Patienten, die eine gestörte HPA-Achsenfunktion hatten, zumindest teilweise durch eine serotonerg vermittelte Steigerung der neuronalen Erregbarkeit erklärt werden.

Daneben besteht die Möglichkeit, daß über Kortisol die Aktivität der N-methyl-D-aspartat- (NMDA) Rezeptoren, die depolarisierend auf synaptische Potentiale in den schlafgenerierenden thalamo-kortikalen Bahnen wirken, gesteigert wird. Auch die durch Kortisol stimulierte Veränderung der Immunparameter, wie z.B. die Zytokinkonzentrationen von Interleukin 1 oder TNF-alpha, könnten über eine Stimulation von GHRH und somit GH v.a. an der Tiefschlafantwort beteiligt sein (Pollmacher et al., 2000; Krueger et al., 1993).

IV.2.2 REM-Schlaf

Eine Reduktion der REM-Schlafdauer, wie sie bei Kortisolgabe bei gesunden Probanden gefunden wurde (Friess et al. 1994) konnte in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden. Eine Erklärung hierfür könnte der, in der akuten Depression beobachtete, deutlich erhöhte REM-Schlafanteil, (s.Kap I.6) sein. Das auch als „REM-Druck“ beschriebene Phänomen reduziert oder verhindert möglicherweise bei depressiven Patienten den REM-supprimierenden Effekt von Kortisol, wie er bei gesunden Probanden beobachtet wird (Friess et al, 1995; Bohlhalter et al.,1997). Die Dauer des REM-Schlafes war im Gegenteil sogar erhöht was für die Patienten mit pathologischer HPA-Achsenfunktion betont war aber nicht Signifikanzniveau erreichte. Auch die REM-Latenz nahm unter Kortisolstimulation zu, was wiederum v.a. für den Funktionsstatus der Nonsuppression zutrif. In den vorliegenden Daten war auch der kortisol-induzierte Effekt auf die REM-Dichte, ebenfalls ein charakteristischerweise in der Depression erhöhter Parameter (s.Kap. I.6), nicht signifikant. Eine detailliertere Auswertung einzelner REM-Parameter wurde aufgrund fehlender Relevanz für die Arbeit nicht durchgeführt.

IV.3 Parallelen zwischen Kortisol-Effekten und Schlafentzugseffekten

Interessanterweise, und das ergibt eine Parallele zur akuten Kortisolgabe, fanden Patchev et al. (1991), sowie Prevot et al. (1996) erhöhte Kortikosteron-Konzentrationen bei Ratten nach Schlafentzug. In der vorliegenden Arbeit hatte die Gabe von Kortisol einen erhöhten Tiefschlafanteil einschließlich erhöhter Aktivität, v.a. in der ersten Nachthälfte, bewirkt. Diese Beobachtung entspricht der eines Schlafentzugseffektes und könnte durch zwei vermutlich inverse Prozesse erklärbar sein (Dijk et al., 1993; 1995).

Damit würde eine Erhöhung der Deltafrequenzen, eine Erniedrigung der Spindelfrequenzen erwarten lassen, die die vorliegenden Daten andeutungsweise bestätigen. Auch Lancel et al. (1992) beobachteten nach Schlafdeprivation zwar ein reziprokes Verhältnis zwischen Delta- und Sigmafrequenzen, sowohl in kortikalen als auch weniger betont in thalamischen EEG-Ableitungen bei der Katze, konnten aber bei einer Erhöhung der langsamwelligen Frequenzen keine gleichzeitige kortikale Erniedrigung im Sigmafrequenzbereich feststellen. Die thalamische Aktivität im Sigma-Frequenzbereich war dagegen abgeschwächt. Möglicherweise ist dies mit einer vermehrten Hintergrundaktivität, abhängig von den verwendeten Filtern zur quantitativen Auswertung der Daten, im Spindelfrequenzbereich erklärbar, die sich nicht von Frequenz und Amplitude einzelner Spindeln unterscheiden lässt.

IV.4 Kortisol-Effekte auf die GH-Sekretion

Die akute und pulsatile Gabe von Hydrokortison stimulierte die Sekretion von Wachstumshormon bereits vor Schlafbeginn. Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Friess et al. (1995) und Bohlhalter et al. (1997) zu Effekten von Kortisol auf die GH-Sekretion bei gesunden männlichen jungen und älteren Probanden. Im Gegensatz zu einem in dieser Studie beobachteten sofortigen Anstieg von GH nach der ersten Kortisolgabe wurde von Friess et al. (1994) ein zeitliche Verzögerung der GH-Sekretion von etwa 4 Stunden beschrieben. Im Unterschied zu in dieser Studie auch unter Placebobedingungen vorhandenen GH-Erhöhung vor Schlafbeginn, trat dieser Kurvenverlauf bei den

gesunden Probanden nur unter Kortisolstimulation auf. Eine vor Schlafbeginn erhöhte Sekretion des Wachstumshormons ist in der Literatur kontrovers beschrieben. So fanden zum Beispiel (Holsboer und Steiger 1992) auch bei einem Teil klinisch gesunder Probanden eine erhöhte GH-Sekretion bereits vor Schlafbeginn. Auch Franz et al. (1995) fand für diesen Parameter, d.h. genauer für das Verhältnis von GH vor Schlafbeginn zum GH-Mittelwert der ersten Nachthälfte, keinen Unterschied zwischen den gesunden Probanden und depressiv Erkrankten. Voderholzer et al. (1993) dagegen fanden in einer Gruppe junger depressiv Erkrankter für die 24-Stunden Sekretion von GH reduzierte Werte, v.a. in der ersten Nachthälfte. Mendlewicz et al. (1985) dagegen fand bei depressiven Patienten die GH-Sekretion während der Wachphasen erhöht gegenüber Gesunden, was sich mit suffizienter antidepressiver Medikation wieder normalisierte (Linkowski et al 1987). Die nächtlichen GH-Werte blieben jedoch unverändert. Kortikoide beeinflussen und regulieren die GH-Produktion und Sekretion auf verschiedenen Ebenen. In hypophysären somatotrophen Zellen erhöht Kortisol die Gentranskription von GH (Karin et al., 1990) und stimuliert die Synthese der GHRH-Rezeptoren (Seifert et al., 1985b). Das steht im Einklang mit der hier und in *in vitro* Studien (Vale et al., 1983) beobachteten steroid-induzierten Erhöhung der GH-Sekretion.

Auf die prädiktive Aussagekraft erhöhter GH-Sekretion im Hinblick auf die depressive Erkrankung wird (Kap. IV.5.3) nochmals eingegangen.

IV.5 EEG/ Hormon-Effekte in Abhängigkeit von der HPA-Achse

IV.5.1 Allgemeine Bedeutung der HPA-Überaktivität und Bedeutung für die zelluläre Steroidregulation

Der Aspekt der unterschiedlichen Wirkung von Kortisol in Abhängigkeit der HPA-Funktion soll anhand zellulärer Vorgänge der Steroidregulation erläutert werden. Bei dem bereits beschriebenen Feedback-Defizit der Kortikoide in der Depression (Kap I.1.2.6) ist auch die Involvierung der Chaperone zu berücksichtigen (Kap I.1.3.2). Wie bereits beschrieben können Steroidrezeptoreffekte durch eine veränderte Funktion der Chaperone modifiziert werden (Hendrick und Hartl 1993). Die Überexpression des Immunophilins FKBP51 im Verhältnis zu FKBP52 führt zu einer verminderten Affinität des Glukokortikoidrezeptors zu Kortisol (Reynolds et al., 1999). Über eine verminderte Funktion von Chaperonen und deren Auswirkungen auf das Funktionsniveau der HPA-Achse ist allerdings bisher wenig bekannt. Dennoch kann spekuliert werden, daß die fehlende elektrophysiologische Stimulierbarkeit des Tiefschlafes durch Kortisol bei Vorliegen einer HPA-Achsen-Funktionsstörung (Nonsuppression), auf solche Mechanismen zurückzuführen sein könnte.

Bei Ausbleiben einer steroid-vermittelten Antwort von endokrinologischen und elektrophysiologischen Parametern muß ebenfalls die von Uhr et al. (2000) postulierte Abhängigkeit der Wirkung psychotroper Substanzen vom P-Glykoprotein berücksichtigt werden. Das ATP-bindende Transportprotein ist u.a. direkt an der Blut-Hirn-Schranke lokalisiert und sorgt für einen Rücktransport von Substanzen in die Blutbahn. Möglicherweise ist die Funktion des P-Glykoproteins bzw. die entsprechende Genexpression abhängig vom Funktionstatus der HPA-Achse. Der fehlende Effekt von Kortisol könnte dann auch mit einem aktiven Rücktransport von Kortisol, d.h. dem Verfehlen des Zielortes zusammenhängen.

Eine weitere Komponente könnte der unterschiedliche Metabolismus des applizierten Kortisols darstellen. So konnten beispielsweise Cassidy et al. (2000) zeigen, daß ein schnellerer Abbau von Dexamethason für eine fehlende Suppression der morgendlichen Kortisolbasalwerte verantwortlich war. Dieses Phänomen konnte anhand von suppressionsspezifischen Auswertungen der nächtlichen Plasmakonzentrationen aber ausgeschlossen werden.

Auch die strukturell-morphologischen Veränderungen im Hippokampus bei einer HPA-Achsen-Veränderung, wie zum Beispiel eine beobachtete Volumenabnahme durch neuronalen Zelltod oder eine Herunterregulierung der Glukokortikoidrezeptoren (GR) in monoaminergen Neuronen (Holsboer et al., 1988; Lucassen et al., 2001), ist in Zusammenhang mit den kortisolinduzierten Schlafeffekten zu berücksichtigen. Während der GR eine breite unspezifischere Verteilung im Gehirn aufweist, ist der Mineralokortikoidrezeptor (MR) hauptsächlich auf den Hippokampus beschränkt (Joels und de Kloet 1992). Auch die Funktion der beiden Rezeptortypen ist bei der Interpretation der fehlenden Tiefschlafantwort für den HPA-Funktionsstatus der Nonsuppression entscheidend. Der negative Rückkoppelungsmechanismus, wie oben beschrieben, wird v.a. dem GR zugeschrieben, während der MR v.a. die Aufgabe der Inhibition der HPA-Achse durch den Hippokampus wahrnimmt (Reul et al., 1987). Wie an anderer Stelle bereits erwähnt, ist der Tiefschlaf mit einer geringeren Aktivität der HPA-Achse verbunden (Born et al. 1986). So wäre es denkbar, daß die bei einer hyperaktiven HPA-Achse, d.h. dem Funktionsstatus der Nonsuppression, die reduzierte Anzahl und Kapazität der Mineralokortikoidrezeptoren, sowie das reduzierte Hippokampusvolumen dazu beitragen, den tiefschlaffördernden und HPA suppressiven Effekt von Kortisol nicht oder nur ungenügend zu übertragen und weiterzuleiten.

IV.5.2 Schlaf-EEG und HPA-Status

Bereits unter Placebobedingungen wies das Schlafprofil bezüglich der beiden HPA-Achsen-Funktionsniveaugruppen signifikante Unterschiede auf. So war für die Nonsuppression ein, im Vergleich zur Suppression, deutlich höherer Anteil an Tiefschlaf festzustellen, der sich unter Kortisolgabe allerdings nicht weiter stimulieren ließ, das heißt die Tiefschlafantwort blieb aus. Denkbar wäre, daß die überaktive Streßhormonachse über bisher unklare Mechanismen die Synchronisationsfähigkeit der neuronalen Aktivität blockiert (Kap IV.5.1). In der Literatur finden sich bei Miller et al. (1987) Hinweise auf eine allgemeine und unspezifische Verlangsamung im Wach-EEG binnen 20 Tage nach Dexamethasongabe, betont für das Funktionsniveau der Nonsuppression im Dexamethason-Suppressionstest (DST). Dabei ist keine eindeutige Aussage darüber zu treffen, ob dies mit einer bereits vor Dexamethasonapplikation bestehenden Veränderung der EEG-Aktivität zu erklären ist. Dies stünde im Einklang mit dem in dieser Arbeit bereits unter Placebobedingungen beobachteten höheren Tiefschlafanteil in der Nonsuppressorengruppe. Andererseits könnte die Verlangsamung durch die einmalige Gabe von Dexamethason sekundär verursacht worden sein. Eine gegenteilige Beobachtung machen Hubain et al. (1998) in einer multivariaten Analyse bezogen auf 300 unipolar depressiv erkrankte Patienten. Sie beschrieben eine positive und signifikante Korrelation zwischen dem anhand des DST erhobenen Postdexamethason-Kortisolwert um 16:00 und Schlafparametern, (Aufwachereignisse und Stadium 1), sowie ebenfalls mit psychometrischen Daten (Hamilton Punktwert), sowie mit dem Alter und dem Gewichtsverlust. Dagegen korrelierte der Kortisolwert nach Dexamethasonsuppression (mit 1 mg) negativ mit dem Tiefschlaf, dem REM-Schlaf und dem Anteil an Stadium 2, aber positiv mit dem Hamilton Punktwert und dem Alter. Die Schlafparameter wurden jeweils durch visuelle Auswertung erhoben. Hierzu im Widerspruch stehen die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten, die genau gegenteilige Ergebnisse bezogen auf das Suppressionsniveau und das Schlaf-EEG vermuten lassen. Der Schwellenwert für die Bestimmung des HPA-Funktionsniveaus von 40 ng/ml bei Hubain entspricht 27,5 ng/ml in der vorliegenden Arbeit, wodurch also nicht das gegenteilige Ergebnis zu erklären ist. Zu beachten ist allerdings, daß in der vorliegenden Arbeit der kombinierte DEX/CRH- Test angewendet wurde, und zudem die Suppression mit

einer Dosis von 1,5 mg Dexamethason erfolgte. Die maximalen Kortisolwerte nach Dexamethasonsuppression und CRH-Stimulation (HPA-Achsen-Funktionsstatus der Nonsuppression) korrelieren positiv mit dem erhöhten Tiefschlafanteil bereits unter Placebobedingungen. Ebenso wiesen die Hamilton Punktwerte zum Nonsuppressionsstatus in dieser Arbeit eine zwar nicht signifikante, aber positive Korrelation auf. Unter Placebobedingungen ergaben sich für weitere Parameter, wie die Anzahl der Aufwachereignisse, Schlaflatenz, die Gesamtschlafzeit (SPT), REM-Dauer, -Dichte, und die REM-latenz für den jeweiligen Funktionsstatus der HPA-Achse keine signifikanten Unterschiede, was in Einklang mit der oben erwähnten Studie von Hubain steht.

Auch eine zirkadiane Komponente, d.h. eine Phasenvorverlagerung auf endokrinologischer wie auch auf elektrophysiologischer Ebene in der akuten Episode einer Depression könnte eine Erklärung für die vom Funktionsniveau der HPA-Achse abhängige Tiefschlafantwort sein. Angenommen diese Komponente sei v.a. bei dem Funktionsstatus der Nonsuppression gegeben, dann hätte das beispielsweise für den Kurvenverlauf des Kortisols zur Folge, daß sowohl das zeitliche Auftreten des Kortisolnadir verfrüht, als auch der Nadirwert erhöht wäre. Folglich erfolgt eine zusätzliche Stimulation mit Kortisol gegen 19:00 zu einem Zeitpunkt an dem die Mineralokortikoidrezeptoren bereits weitgehend besetzt sind und zusätzlich ein höheres Ausgangsniveau aufweisen. Der Tiefschlaf wird im Wesentlichen über den MR vermittelt (Born et al. 1991), während der REM-Schlaf die Aktivierung des GR benötigt. Somit wäre gut zu erklären, warum zum Einen der Funktionsstatus der Nonsuppression mit einem höheren Tiefschlafanteil bereits unter Placebo-Bedingungen verbunden ist, sowie auch, daß nach Stimulation mit dem v.a. über den MR vermittelten Kortisol zu diesem Zeitpunkt keine weitere Vermehrung der Tiefschlafmenge möglich war. Interessant wäre nun die Frage, ob bei dem genannten Funktionsniveau der Nonsuppression eine weitere Tiefschlafstimulierung zu einem früheren Tageszeitpunkt erreichbar gewesen wäre und ob eine erhöhte Dosis von Kortisol doch einen Effekt gehabt hätte.

In der Depression findet eine Verschiebung des Gleichgewichtes von MR und GR zugunsten des letztgenannten statt (De Kloet et al. 1992). Wie Born et al. (1991) beschrieben, ist eine durch Kortisol stimulierte Zunahme des Tiefschlafs v.a. MR vermittelt, während durch Aktivierung des GR durch Kortisol und Dexamethason hauptsächlich der REM-Schlaf reduziert wird. Möglicherweise ist eine fehlende

Tiefschlafantwort bei Vorliegen einer Nonsuppression der HPA-Achse auf ein zu geringes Potential der relativ reduzierten MR zurückzuführen. Die in der vorliegenden Studie beobachtete diskrete Zunahme der Dauer des REM-Schlafes, war dominant beim Funktionsstatus der Nonsuppression zu beobachten und könnte eventuell in Folge der ausgebliebenen Zunahme von Tiefschlaf kompensatorisch eingetreten sein.

Unklar ist also, inwiefern ein alteriertes Funktionsniveau der HPA-Achse direkt Einfluß auf die neuronale Aktivität nimmt, und damit vielleicht direkt in die Generierung des Schlafes involviert ist. Auf der anderen Seite besteht die geäußerte Möglichkeit, daß es eben der gestörte Schlaf ist der an der Veränderung des HPA-Achsenniveaus beteiligt ist.

IV.5.3 Hormone und HPA-Status

In der vorliegenden Arbeit waren bereits unter Placebo-Bedingungen für die Kurvenverläufe des Wachstumshormons Unterschiede bezüglich des HPA-Achsen-Status zu beobachten. Während bei Vorliegen einer HPA-Achsen-Suppression der Gipfel der GH-Sekretion ca. um Mitternacht lag, war bei Nonsuppression darüberhinaus ein zweiter, deutlich höherer Gipfel der GH-Sekretion gegen 2:00 zu beobachten. Eine mögliche Erklärung, wie bereits beschrieben, ist hierbei eine auf membranärer und zellulärer Ebene, durch den veränderten Funktionsstatus der HPA-Achse, verzögerte Weiterleitung von Informationen.

Für den HPA-Funktionsstatus der Suppression erreicht der GH-Sekretionsgipfel deutlich niedrigere Werte als im Vergleich zum Vorliegen einer Nonsuppression. Weiterhin ist der GH-Anstieg für erstgenannte Bedingung bereits vor Schlafbeginn wieder abgeklungen, während die GH-Sekretion bei Nonsuppression bis zum Einschlafen ständig zunimmt und erst nach Schlafbeginn binnen der ersten 2–3 Stunden wieder auf das Niveau der Placebobedingung abfällt. Ein signifikanter Einfluß von Kortisol wurde nur für die Nonsuppression vor Schlafbeginn gefunden. Wie bereits erwähnt ist dieser Effekt nicht schlafinduziert, da die Patienten bis 23:00 wachgehalten wurden. Der Unterschied der GH-Antwort in der Verumnacht zwischen den beiden HPA-Achsenniveaus war auf den Zeitraum

von 23:00 bis 3:00 beschränkt, also auf die erste Nachthälfte. In der zweiten Nachthälfte gab es statistisch weder einen Einfluß der Kortisolgabe, noch durch den HPA-Status.

Bereits unter Placebobedingung fiel für den Funktionsstatus der Nonsuppression im Vergleich zu der Suppression erhöhte Werte der GH-Sekretion bereits vor Schlafbeginn auf. Nicht berücksichtigt ist dabei der 24 Stunden Verlauf der GH-Sekretion, wobei es unwahrscheinlich erscheint, daß für die Nonsuppression erhöhte Werte für GH, die v.a. schlafassoziiert sind, während des Tages auftraten.

In der Literatur ist ein Defizit des Wachstumshormons, d.h. eine reduzierte spontane nächtliche Freisetzung des GH, bei depressiven Patienten sowohl in der akuten Phase der Erkrankung, als auch nach der Remission noch persistierend beschrieben (Jarrett et al. 1990a, 1994; Steiger et al. 1989). Allerdings bezieht sich diese Tatsache ausschließlich auf die erste Nachthälfte. Für die zweite Nachthälfte ergaben sich zwischen gesunden Probanden und depressiven Patienten keine unterschiedlichen Ergebnisse. Auch die durch den zentralen α_2 - Rezeptoragonisten Clonidin stimulierbare GH-Antwort scheint über die Erkrankungsphase hinaus herabgesetzt zu sein (Siever et al. 1992). Über den Funktionsstatus der HPA-Achse wurde allerdings keine Aussage getroffen. Die Autoren leiteten daraus die Hypothese ab, daß die reduzierte GH-Sekretion einen „trait marker“ für die depressive Erkrankung darstellt. Dafür sprechen auch Befunde von Coplan et al. (2000), der bei jugendlichen gesunden Probanden eine positive Korrelation erhöhter GH Gesamtsekretion mit dem späteren Auftreten einer depressiven Erkrankung feststellte und eine kurze schlafassoziierte GH-latenz als Prädiktor für die Entwicklung von Suizidalität fand. Diese Befunde sind bedeutsam für den in dieser Arbeit erhobenen Befund einer Assoziation von erhöhten nächtlichen GH-Konzentrationen und dem HPA-Funktionsstatus der Nonsuppression, vor allem im Hinblick auf die prädiktive Aussagekraft einer pathologisch veränderten HPA-Achse und dem Erkrankungsrisiko für Depression. Darüberhinaus liefern diese Ergebnisse auch mögliche Therapieimplikationen, auf die an späterer Stelle eingegangen wird (IV.8). Nimmt man die reduzierte GH-Sekretion und die Überaktivität der HPA-Achse als „state-marker“ einer akuten depressiven Episode an, so stellt sich die Frage ob die Unterschiede bezüglich des Suppressionsstatus der HPA-Achse eventuell bedingt sind durch eine zum Untersuchungszeitpunkt unterschiedlich lange Erkrankungsdauer der Patienten. In

der vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluß der Dauer der Erkrankungsphase oder Anzahl der depressiven Vorerkrankungen festgestellt werden.

IV.5.4 Hormone und EEG-Aktivität

IV.5.4.1 Hormone und NonREM-Schlaf

Die Tiefschafantwort auf Kortisol sowie die Stimulation des Wachstumshormons weisen in dieser Arbeit eine Diskrepanz auf. Die Stimulation der GH-Sekretion kam v.a. bei dem Funktionsniveau der Nonsuppression vor, die Tiefschlafantwort blieb bei diesen Patienten aber im wesentlichen aus. Berücksichtigt werden muß weiterhin das, in dieser Gruppe, erhöhte Ausgangsniveau (Placebobedingung) für GH und Tiefschlafanteil, was eventuell für die vorliegenden Ergebnisse in kausalem Zusammenhang steht. Der Einfluß von GH auf den Schlaf wird kontrovers diskutiert. So fanden beispielsweise Kerkhofs et al. (1993), daß GHRH in den frühen Schlafstunden gegeben keinen Effekt auf den Tiefschlaf hatte, und auch Kern et al. (1993) sahen keinen Effekt von GHRH auf das Schlafprofil gesunder Probanden. Jarret et al. (1990) fanden ebenfalls keinerlei Zusammenhang zwischen der GH-Sekretion und dem Schlaf-EEG bei Gesunden und schlossen daraus, daß der Schlafbeginn und die Sekretion des Wachstumshormons auf zwei unabhängig voneinander, aber durch den Schlafbeginn stimulierter Prozesse beruhen. Auch die Gruppe um Born (1998) sahen keinen direkten Zusammenhang zwischen der GH-Sekretion und einer Schlafinduktion, postulierten umgekehrt aber einen stimulierenden Effekt des Schlafes auf die GH-Sekretion, sowie ein gegenläufiges Verhalten von Tiefschlaf und Kortisolplasmakonzentrationen unter physiologischen Bedingungen. Daten zu einer Dissoziation von Kortisol und NonREM-Schlaf in Zusammenhang mit einer HPA-Achsen-Überaktivität liegen aber bisher nicht vor. Ebenfalls bei gesunden Probanden beobachteten dagegen Seifritz et al. (1996) einen Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von nächtlicher Sekretion des Wachstumshormons (GH) und Kortisols und dem langsamwelligen Schlaf, keine Korrelation aber mit einzelnen Hormonen. Da im Sinne des physiologischen Rückkopplungsmechanismus die Freisetzung von Kortisol in

Abhängigkeit zu Veränderungen der CRH-Konzentration (Reul et al., 1987) und die Sekretion von GH dementsprechend zu Abweichungen der GHRH-Konzentration (Plotsky et al., 1987) gesehen werden kann, widersprechen diese Befunde nicht der von Ehlers und Kupfer (1987) postulierten Hypothese, daß das Verhältnis von GHRH zu CRH dem oben beschriebenen Prozeß S entspricht. Gegen die alleinige Erklärung von Prozeß S für die Tatsache, daß der Tiefschlaf (und hier vor allem die spektrale Leistung im Deltafrequenzband) als Funktion mit der Länge des vorausgegangenen Wachzustandes ansteigt (Borbély et al. 1982; Daan et al. 1984), spricht, daß trotz verlängerten Wachphasen vor Schlafbeginn in den Morgenstunden, der Tiefschlafanteil im Vergleich zu Schlafphasen in der ersten Nachthälfte geringer ausfallen (Dijk et al., 1990; 1991), als es Prozeß S erklären könnte. Ob dies bedingt ist durch einen supprimierenden Effekt des REM-Schlafes auf die EEG-Aktivität des NonREM-Schlafes (Beersma et al, 1990; Brunner et al., 1990), oder durch eine Verschiebung des Aktivitätsgleichgewichts zwischen somatotroper und hypothalamisch-hypophysären- Nebennierenrinden Achse (Ehlers et al., 1987) ist bisher nicht vollständig geklärt. Weiterhin muß bedacht werden, daß peripher gemessene Hormonwerte, wie auch in der vorliegenden Arbeit, nur eine grobe Einschätzung der Interaktion zwischen hypothalamisch freigesetzten Peptiden und der somatotropen- bzw. der HPA-Achse zulassen (Holsboer, 1995). Wichtig ist aber, daß die pulsatile periphere i.v. Applikation von Peptiden und Steroiden durchaus zentrale Effekte erzeugen kann (Steiger et al., 1998).

In Übereinstimmung mit der in der vorliegenden Arbeit beobachteten Dissoziation von kortisol-stimulierter Tiefschlafantwort und GH-Sekretion stehen Befunde von Obál et al. (1988; 1996). Er sah auch bei hypohysektomierten Tieren eine persistente Zunahme des NonREM-Schlafes durch die Stimulation mit GHRH was die Vermutung nahelegt, daß die GH-Freisetzung und die Stimulierung von NonREM-Schlaf durch GHRH über zwei verschiedene Mechanismen geschehen muß, die die GHRH-Neurone an zwei bestimmten und unterschiedlichen hypothalamischen Orten involvieren (Jarrett et al., 1990). Weitere Hinweise für eine Diskrepanz zwischen Stimulation von Tiefschlaf und GH finden sich in einem Übersichtsartikel von Van Cauter et al. (1998) über die Zusammenhänge zwischen Schlaf und der somatotropen Achse finden. Hinweise für eine Tiefschlafstimulierung durch GHRH (Steiger et al. 1992) durch eher zentrale als periphere Mechanismen, finden sich in der Literatur zahlreich. Eine Involvierung von GH in die

Schlafregulierung ist aber weniger gut dokumentiert und deutet eher auf einen Zusammenhang mit dem REM als NonREM-Schlaf (van Cauter, 2000).

Auch eine in der Depression gestörte GABAerge Neurotransmission (Petty et al., 1994), im Sinne erniedrigter GABA-Konzentrationen ist für die in Abhängigkeit der HPA-Achse diskrepanten Befunde zu berücksichtigen. GABA_A Rezeptor-Agonisten nehmen in der Schlafregulierung eine wichtige Rolle ein (Übersichtsarbeit von Lancel et al., 1999). Der Neurotransmitter GABA, nutzt im Gehirn 20% bis 50% aller Synapsen. Die gesteigerte Membranpermeabilität durch schnell aktivierbare Ionenkanäle, vor allem Chlorid- vermittelt, führt zu einer kurzfristigen Hyperpolarisierung und reduzierten Exzitabilität des betreffenden Neurons. Bei subsensitiver GABA-Funktion, eventuell für den Funktionsstatus der Nonsuppression betont, wäre denkbar, daß die, über Ligandenbindung am GABA-Rezeptor vermittelte, Exzitabilität vermindert ist. Dadurch wäre eine herabgesetzte Synchronisierbarkeit der Neurone durch akute Kortisolstimulation denkbar, was gut mit der ausbleibenden Tiefschlafantwort, speziell im EEG-Frequenzbereich von Delta vereinbar ist.

IV.5.4.2 Hormone und REM-Schlaf

Parameter des REM-Schlaf waren in der vorliegenden Arbeit nur marginal verändert, wiesen aber eine Abhängigkeit vom Funktionsniveau der HPA-Achse auf. Die Abnahme der REM-Dichte war nur für die Funktion der Suppression zu beobachten, während die REM-Dauer betont für die Nonsuppression eine diskrete Stimulation erkennen ließ. In Übereinstimmung fanden Kerkhofs et al. (1993) durch GHRH den frühen Schlafstunden eine REM-Schlaf-Stimulierung sowie Steiger et al. (1994) eine Reduktion der REM-Dichte. Bei hypophysektomierten Tieren dagegen war über GHRH der REM-Schlaf nicht mehr stimulierbar (Obál et al. 1988; 1996), was die Vermutung nahelegt, daß die REM-Schlaf-Veränderungen durch GHRH über GH vermittelt werden. Dazu in Einklang steht die in der vorliegenden Arbeit gefundene Assoziation von GH-Sekretion und REM-Schlafdauer betont für das HPA-Funktionsniveau der Nonsuppression. Genanntes Funktionsniveau wies im Vergleich zur Suppression sowohl unter Stimulierung mit Kortisol als auch unter Placebobedingungen deutlich höhere GH-Plasmakonzentrationen und auch eine

deutlichere REM-Schlafinduktion durch periphere i.v Applikation von Kortisol auf. Auch die Kortisolplasmakonzentrationen nach Kortisolgabe waren hierbei ausgeprägter stimulierbar.

Die GH-Freisetzung wird auch durch Somatostatin kontrolliert, was während des Schlafes schwächer ausgerägt zu sein scheint als während der Wachphasen. Daraus kann schließen, daß in hypothalamischen Gebieten, die an der Schlafregulierung und der schlafabhängigen GH- Freisetzung beteiligt sind, ein niedrigerer somatostatinerger Tonus vorherrscht, als in Gebieten, die für die GH-Sekretion während des Tages verantwortlich sind (Van Cauter et al. 1998). Somatostatin (SRIF) zeigte in tierexperimentellen Befunde einen direkter REM-Schlaf induzierender Effekt (Danguir et al. 1986). Humandaten von Steiger et al. (1992) legen allerdings nahe, daß SRIF in der Regulation der Wachstumshormonausschüttung ein Gegenpart des GHRH ist. In einer Untersuchung an gesunden Probanden, im Alter über 60 Jahren, wurde nach einer Gabe von viermal 50 yg SRIF ein deutlich gestörter Nachtschlaf beobachtet, wobei der REM-Schlaf in der gesamten Nacht sogar abnahm und die intermittierenden Wachphasen zunahmen. Daraus leiteten die Autoren ab, daß durch eine im Alter verminderte GHRH-Aktivität ein relatives Somatostatinüberangebot, eine dem GHRH entgegengesetzte schlafstörende Wirkung hat (Steiger et al. 1994). Auch in präklinischen Studien, wie zum Beispiel bei Leresche et al. (2000) wird dem SRIF im sensorischen Thalamus ein, über präsynaptische Mechanismen vermittelter GABA_A und GABA_B inhibierender Effekt zugeschrieben.

IV.6 Methodische Aspekte

Mit der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methode der quantitativen EEG-Auswertung, der Fast Fourier Transformation (FFT), wird wie bereits einleitend erwähnt, die EEG-Aktivität als Fläche unter der Kurve berechnet. Die so ermittelte EEG-Aktivität, ausgedrückt in μV^2 , läßt aber keine Rückschlüsse auf die Anzahl, Amplitude oder Länge, d.h. Dauer der einzelnen Graphoelemente wie etwa der Spindeln oder der Deltawellen zu. So bleibt offen, inwieweit die spektrale EEG-Aktivität bestimmter Frequenzen durch eine vermehrte Anzahl oder eine erhöhte Amplitude bestimmter EEG-Wellen zustande kommt.

In der vorliegenden Studie zeigte sich im Deltafrequenzband, für den HPA-Funktionsstatus der Suppression, nach Stimulation mit Hydrokortison eine signifikante Erhöhung der EEG-Aktivität. Wie erwähnt bleibt offen, ob die Deltawellen in der Anzahl und/oder in der Amplitude zugenommen haben.

IV.7 Andere Einflußgrößen

Ein vorbeschriebener (Antonijevic et al.2000b) Geschlechtsunterschied im nächtlichen GH-Sekretionsmuster ließ sich bestätigen, trug aber nicht ursächlich zu dargestellten Befunden bei, auch nicht zu einem frühmorgendlichen GH-Anstieg unter Kortisolbedingungen. Die Frauen zeigten in der ersten Nachthälfte zweimalig einen GH-Anstieg auf ein den Männern vergleichbares Niveau.

In der vorliegenden Arbeit war aufgefallen, daß die kortisolstimulierte GH-Sekretion bei einer 79 jährigen Patienten besonders hoch ausfiel. Die Patientin war aber dem Funktionsstatus der Suppression zugeordnet, weswegen also der HPA-Status nicht für die deutliche GH-Stimulation durch Kortisol verantwortlich sein kann. Eine im Alter abgeschwächte Wachstumshormon- (GH-) produktion, wie auch eine Reduktion von GHRH zugunsten des schlafstörenden Somatostatins (SRIF), ist vorbeschrieben (Steiger und Holsboer 1997). Allerdings lassen sich keine Hinweise auf eine vermehrte GH-Sekretion nach Kortisol-Stimulation in höherem Alter finden. Gillin et al. (1981b) kam in einer Untersuchung zur Schlafstruktur an Gesunden und depressiven Patienten zu der Schlußfolgerung, daß die Depression ähnlich einem

frühzeitigem Altern erscheint. Nimmt man für die Depression eine im Sinne einer Nonsuppression veränderte HPA-Achsenfunktion an, so paßt die Beobachtung der vermehrten GH-Sekretion der älteren Patientin zu der beschriebenen Tatsache, daß nach Kortisolstimulation die GH-Sekretion bei Vorliegen einer Nonsuppression im Vergleich zur Suppression signifikant erhöht war. Der Einfluss des Alters auf die Schlafstruktur bei depressiven Patienten, wie in der Einleitung beschrieben (Lauer et al. 1991), ist in der vorliegenden Studie aufgrund der kleinen Fallzahl und der gleichmäßigen Altersverteilung bezüglich des HPA-Achsenniveaus statistisch nicht berücksichtigt worden.

Die Hypoglykämie stellt einen potenten Stressor für das Nervensystem dar und führt zu Veränderungen der Kortisolplasmakonzentrationen. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie auf eine standardisierte Ernährung während der Versuchsbedingungen geachtet.

Da der Genuß von Alkohol und Drogen (inklusive Nikotin) ebenso wie deren kurzfristiges Absetzen direkte Auswirkungen auf die Schlafregulation haben (Dijk et al. 1992; Hemmeter et al. 1994), waren der Alkohol- sowie Drogenmißbrauch Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme. Der Nikotinkonsum wurde während des Untersuchungszeitraums nicht verändert.

Die Dauer der der Schlafphase vorausgegangenen Wachzeit wie auch eventuelle kurze Tagschlafepisoden, können einen akuten Einfluß auf den Schlaf zeigen. Ebenfalls von Bedeutung ist das während des Tages erreichte Vigilanz- oder Aktivitätsniveau, was in dieser Studie nicht im Einzelnen berücksichtigt werden konnte, Tagschlafphasen waren untersagt.

Um einen beschriebenen „first night“-Effekt im Schlaflabor auszuschließen, verbrachten die Patienten vier aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor. Zudem gibt es in der Literatur jüngst Hinweise dafür, daß dieser „first night“-Effekt, bei depressiven Patienten deutlich geringer ausgeprägt ist als bei gesunden Kontrollprobanden (Toussaint et al. 2000). Hierbei handelt es sich v.a. um eine Zunahme des NonREM-Schlafes im ersten Schlafzyklus, der in der quantitativen EEG-Analyse von einer Erhöhung der EEG-Aktivität im Delta-Frequenzbereich begleitet wurde. Die unter Placebobedingungen höheren Werte im Delta-Frequenzbereich für den HPA-Achsenstatus der Nonsuppression wären zwar damit vereinbar; das ist dennoch unwahrscheinlich, da diese Veränderung bis in die insgesamt vierte (Verum) Nacht persistierte.

IV.8 Therapeutische Implikation

Die HPA-Achsen-Funktionsstörung manifestiert sich vorrangig durch Hyperkortisolismus. Daraus wurden Überlegungen zum therapeutischen Einsatz von Kortisol synthesehemmern in der Depression abgeleitet. Durch eine Reduktion der Kortisol-Bioverfügbarkeit wird die Sekretion von CRH und AVP jedoch weiter gesteigert und aufgrund deren psychotropen Wirkung ließe das eine depressiogene Wirkung vermuten. Dazu im Einklang stehen Befunde von DeBattista et al. (2000), die einen akut antidepressiven Effekt einer einmaligen Hydrokortisongabe bei depressiven Patienten beobachten konnten. Im Gegensatz zu einer CRH-Gabe verbesserte sich der Punktwert auf der Hamilton Punkteskala am folgenden Tag um ca. 30%. Durch Applikation von Kortisol synthesehemmer können außerdem aus Vorstufen des Kortisols neuroaktive Steroide wie DHEA und Pregnenolon entstehen, die ihrerseits wieder neurotrope Wirkung durch die Beeinflussung der Ionenleitfähigkeit GABAerg- regulierter Ionenkanäle besitzen (Holsboer, 1999) und somit auch Auswirkungen auf die Schlafregulierung haben.

In der vorliegenden Arbeit konnte durch die akute Gabe von Kortisol die wahrscheinlich krankheitsbedingte Reduktion des Tiefschlafes für das Vorliegen einer ungestörten HPA-Funktion wieder auf ein physiologisches Niveau ausgeglichen werden. Für die Bedingung der hyperaktiven HPA-Achse, also eines Kortikoidexzesses, wurde zusätzlich eine physiologischere Schlafarchitektur, im Sinne eines höheren Tiefschlafanteils gefunden. Somit würde die Gabe von Kortisol synthesehemmstoffen auf den Schlaf eine störende Wirkung vermuten lassen.

Die akute Gabe von Kortisol führte weiterhin, für den HPA-Funktionsstatus der Suppression, zu einer Reduktion der REM-Dichte. In Vorbefunden beobachteten wir bei gesunden Probanden (Friess et al., 1994; Bohlhalter et al., 1997) auch eine Reduktion des in der Depression pathologisch vermehrten, REM-Schlafes, ähnlich der Wirkung der meisten Antidepressiva. Für das Funktionsniveau der Nonsuppression blieb diese Wirkung aus und ist ein weiterer Hinweis auf die Subsensitivität der Glukokortikoidrezeptoren bei Vorliegen eines pathologischen HPA-Achsen-Funktion, die ursächlich an der REM-Schlafregulierung beteiligt sind. Die Daten der Vulnerabilitätsstudie lassen vermuten, daß diese Veränderung bereits vor Auftreten psychopathologischer Symptome einer Depression ursächlich für

Auffälligkeiten der Schlafregulierung verantwortlich sind. Jüngst konnte die Gruppe um Schatzberg (Lyons et al., 2001) zeigen, daß eine bereits angeborne Reduktion des Hippokampusvolumens bei neugeborenen Affen, die einem stressvollen Ereignis ausgesetzt wurden, zu einer vermehrten Kortisolausschüttung führte, d.h. angeborenes Hippokampusvolumen und Kortisolsekretion negativ korrelierten. Eine mögliche pathophysiologische Kaskade über eine angeborene hippokampale Hypersensivität für Glukokortikoide, verantwortlich für die Veränderungen in der Schlafstruktur und diese wiederum oft Initialsymptom einer akuten depressiven Erkrankung, könnte möglicherweise frühzeitig, etwa durch CRH- oder Glukokortikoidrezeptorantagonisten, unterbrochen werden.

V Zusammenfassung

Patienten mit depressiven Erkrankungen weisen oft ausgeprägte Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) auf, die meist von einem Hyperkortisolismus begleitet sind. Eine häufige Begleiterscheinung von Depressionen sind subjektive und objektive Schlafstörungen. Die Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien weisen darauf hin, daß die gestörte Regulation der HPA-Achse eine entscheidende Rolle in der Ätiologie der Depression spielt. Ebenso gibt es eindeutige Hinweise für eine Interaktion von HPA-Achse und der Schlafregulation. Im Hinblick auf mögliche Vulnerabilitätsfaktoren für depressive Erkrankungen nimmt die Veränderung bestimmter Schlafparameter einen wichtigen Platz ein.

Kortisol hat charakteristische Effekte auf das Schlaf-EEG und die nächtliche Hormonsekretion bei gesunden Probanden im Sinne einer Stimulierung von Tiefschlaf und Wachstumshormon, dagegen einer Supprimierung von REM-Schlaf (Friess et al., 1994; Bohlhalter et al., 1997).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die kortisol-induzierte Tiefschlafantwort bei depressiven Patienten. Nach Applikation von Kortisol war nach visueller EEG-Auswertung nach Rechtschaffen und Kales die Dauer des NonREM-Schlafes, d.h. Stadium 2-4, beziehungsweise die Dauer des Tiefschlafes, d.h. Stadium 3 und 4, signifikant erhöht. Bei allen anderen erhobenen Parametern ergab sich keine signifikante Veränderung unter Kortisolstimulation. Dieser Befund bestätigte sich in der quantitativen EEG-Analyse im Sinne einer Zunahme der EEG-Aktivität im Delta-Frequenzband und lieferte zudem Hinweise auf Veränderungen weiterer, für die Schlafgenerierung wichtiger, Parameter. Insgesamt war eine Zunahme der spektralen EEG Aktivität über den gesamten Frequenzbereich zu beobachten, was v.a. aus einer Zunahme im Delta-Frequenzband resultiert. Zusätzlich konnte eine Erniedrigung im Frequenzbereich von Sigma, entsprechend der Spindelaktivität, beobachtet werden. Die Haupteffekte von Kortisol bezogen sich jeweils auf die unteren Frequenzbereiche des Delta- (0,78 und 1,96 Hz) und Sigma-Frequenzbandes (11,2 -12,5 Hz). Der Effekt von Kortisol auf die Delta-Frequenzen war vor allem im ersten Nachtdrittel betont, die Signifikanz für den Sigmafrequenzbereich beschränkt sich auf das zweite Nachtdrittel. Der aus Vorstudien (Friess et al. 1995) bekannte REM-supprimierende Effekt von Kortisol war

in dieser Arbeit nicht zu beobachten. Im Gegenteil nahm, nicht signifikant, die Dauer des REM-Schlafes unter Kortisolstimulation zu.

Auch die Plasmakonzentration von Wachstumshormon war unmittelbar nach Injektion von Kortisol signifikant erhöht und entsprach damit dem Kortisol-Effekt bei gesunden Probanden (Friess et al., 1994; Bohlhalter et al., 1997). Der Anstieg war v.a. in den Stunden vor Schlafbeginn (19:00-23:00) und im ersten Nachtdrittel zu beobachten. Die Korrelation mit den übrigen Schlafparametern sowie Alter und Geschlecht bezüglich des nächtlichen Hormon- oder Schlafprofils ergab keinen richtungsweisenden Befund.

Das Funktionsniveau der HPA-Achse, erhoben anhand des kombinierten DEX/CRH-Tests, erwies sich als wichtige Einflußgröße in Bezug auf die Effekte von Kortisol auf Schlaf-EEG und nächtliche Hormonsekretion und ließ eine überraschende Diskrepanz der Befunde beobachten. Anhand des Funktionsniveaus der HPA-Achse ließen sich die Effekte von Kortisol auf den Schlaf wie folgt verteilen.

a) Die subjektive Besserung der Schlafqualität und der Befindlichkeit waren auf das HPA-Funktionsniveau der Nonsuppression beschränkt.

b) Die Tiefschlafantwort anhand der qualitativen EEG-Analyse, d.h. eine Erhöhung des Schlafstadiums 3 und 4, sowie die marginale Reduktion der REM-Dichte fanden sich ausschließlich für das HPA-Funktionsniveau der Suppression. Dagegen waren die nicht signifikante Erhöhung der REM-Schlafdauer und die nicht signifikante Erhöhung der REM-Schlaflatenz für den Funktionsstatus der Nonsuppression betont und die REM-Dichte nahm in dieser Gruppe sogar leicht zu. In der qualitativen EEG-Analyse beschränkte sich die signifikante Zunahme der EEG-Aktivität im Delta-Frequenzbereich wie auch die Reduktion im Sigma-Frequenzbereich auf das HPA-Funktionsniveau der Suppression.

Auch für die Stimulation der Wachstumshormonsekretion ließ sich eine eindeutige Zuteilung für den Funktionsstatus der Nonsuppression vornehmen.

Die Dissoziation zwischen Hydrokortison induzierter Stimulierbarkeit von Tiefschlaf und Wachstumshormon bezogen auf den Suppressionstatus der HPA-Achse ist eine bisher nicht beschriebene Beobachtung. Warum die Tiefschlafantwort bei Vorliegen einer Überfunktion der HPA-Achse ausblieb, läßt sich wie oben ausführlich diskutiert nicht letztlich klären.

Die Befunde dieser Studie zeigen, daß körpereigene wie auch exogen applizierte Kortikoide spezifische Effekte auf das zentrale Nervensystem ausüben und liefern damit Hinweise für eine zentrale Beteiligung der Kortikoide an der gemeinsamen Regulation von endokriner Aktivität und Schlafverhalten. Diese Ergebnisse liefern weitere Hinweise für eine bidirektionale Interaktion zwischen Schlafregulation und hormonellem Funktionsstatus. Damit beinhalten die in dieser Arbeit vorliegenden Befunde auch therapeutische Implikationen, da eine Normalisierung der HPA-Achse von großer Bedeutung für die Schlafregulierung von depressiven Patienten zu sein scheint. Nachdem die kurzfristige Applikation von Hydrokortison einen günstigen Einfluß auf die, in der Depression pathologisch veränderte Schlafregulation sowie die endokrinologischen Mechanismen aufwies, wäre ein therapeutischer Einsatz, vor allem in Hinblick auf die diskutierten Vulnerabilitätsfaktoren für depressive Erkrankungen, wie Schlafstörungen und GH-Sekretion denkbar.

VI Abkürzungen

Abb	Abbildung
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADX	Adrenalektomie
AVP	Arginin-Vasopressin
BF-S	Befindlichkeitsskala
BL	Beschwerdeliste
cAMP	zyklisches Adenosinmonophospha
CBG	Corticosteroid-Bindendes Globuli
CREB	cyclic AMP responsive element binding protein
CRH	Corticotropin releasing hormone
DEX	Dexamethason
GABA _A	γ -AminoButtersäure _A
GH	growth hormon (Wachstumshormon)
GHRH	growth hormon releasing hormone (Wachstumshormon freisetzendes Hormon)
GR	Glukokortikoidrezeptor (en)
GRE	Glukocorticoid responsive elemen
HAMD	Hamilton Depressions Skala
HPA	Hypothalamus-Pituitary-Adrenocortex (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden) Achse
HPS	Hypothalamus-Pituitary-Somatotropic (Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon)-Achse
Hsp	Hitzeschockproteine
Kap	Kapitel
Kort	Kortisol, Kortikosteron
mg	Milligramm
μ g	Mikrogramm
MR	Mineralokortikoidrezeptor
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
NonREM	NonRapid Eye Movement
POMC	Proopiomelanocortin

PVN	Nucleus paraventricularis
REM/REMs	Rapid Eye Movement
RIA	Radioimmunoassay
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SEM	standard error of the mean (Standardfehler)
SWS	Slow-wave sleep (langsamwelliger Schlaf)
Tab	Tabelle
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon

VII Literatur

- Achermann P, Beersam DGM, Borbely AA, (1990), The two-process model: Ultradian Dynamics of sleep. In Horne JA (ed): Sleep '90. Bochum: Pontenagel Press, pp296-300
- Albrecht U, Sun ZS, Eichele G, Lee CC (1997) A differential response of two putative mammalian circadian regulators, *mper1* and *mper2*, to light. *Cell*.91(7):1055-64
- Allera A, Wildt L (1992a) Glucocorticoid-recognizing and -effector sites in rat liver plasma membrane. Kinetics of corticosterone uptake by isolated membrane vesicles--I. Binding and transport. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 42(7):737-56.
- Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Steiger A (2000b) Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls - part II: hormone secretion. *Sleep Res Online*. 3(1):15-21
- Angst J (1997) Epidemiology of depression. In: Honig A, Van Praag HM (eds). *Depression. Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Wiley, Chichester pp. 17-30
- Arana GW, Santos AB, Laraia MT, McLeod-Bryant S, Beale MD, Rames LJ, Roberts JM, Dias JK, Molloy M (1995) Dexamethasone for the Treatment of Depression: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Am J Psychiat* 152:2, 265-267
- Aserinsky E, und Kleitman N (1953) Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118: 273-274
- Asikainen M, Deboer T, Porkka-Heiskanen T, Stenberg D, Tobler I (1995): Sleep deprivation increases brain serotonin turnover in the Djungarian hamster. *Neurosci Lett* 198:21-24
- Bamberger CM, Chrousos GP (1995) The glucocorticoid receptor and RU 486 in man. *Ann NY Acad Sci* 761: 296-310
- Barden N, Reul JM, Holsboer F (1995) Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system?. *TINS* 18 (1):6-11
- Bartholini G, Lloyd KG, Scatton B, Zivkovic B, Morselli PL (1985) The GABA hypothesis of depression and antidepressant drug action. *Psychopharmacol Bull* 21:385-388
- Beato M, Sanchez-Pacheco A (1996) Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. *Endocr Rev* 17:587-609

- Beersma DG, Dijk DJ, Blok CG, Everhardus I (1990) REM sleep deprivation during 5 hours leads to an immediate REM sleep rebound and to suppression of non-REM sleep intensity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 76(2):114-22
- Berger M, Krieg C, Bossert S, Schreiber W, von Zerssen D (1988) Past and present strategies of research on the HPA-axis in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 341:112-25
- Bohlhalter S, Murck H, Holsboer F, Steiger A (1997) Cortisol enhances non-REM sleep and growth hormone secretion in elderly Subjects. *Neurobiology of Aging* 18(4): 423-9
- Bohus B, Benus RF, Fokkema DS, Koolhaas J (1987). Neuroendocrine states and behavioral and physiological stress responses. *Prog Brain Res* 72:57-70
-
- Borbely AA (1982) A Two Process Model of Sleep Regulation. *Human Neurobiol* 1: 195-204
- Borbély AA, Mattmann P, Loepfe M, Strauch I, Lehmann D (1985) Effects of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Hum.Neurobiol.*4:189-194
- Borbely AA (1987) The S-deficiency hypothesis of depression and the two-process model of sleep regulation. *Pharmacopsychiatry.*20(1):23-9
- Born J, DeKloet ER, Wenz H, Kern W, Fehm HL (1991) Gluco- and antiminerocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *Am J Physiol.* 260 (2 Pt 1): E183-8
- Born J, Kern W, Bieber K, Fehm-Wolfsdorf G, Schiebe M, Fehm HL (1986) Night-time Plasma Cortisol Secretion is Associated with Specific Sleep Stages. *Biol Psychiatry* 21:1415-1424
- Born J, Muth S, Fehm HL (1988) The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 13:233-243
- Born J, Fehm HL (1998) Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes.* 106(3):153-63
- Bremne JD, Vermetten E (2001) Stress and development: behavioral and biological consequences. *Dev Psychopathol.*13(3):473-89

- Brunner DP, Dijk DJ, Tobler I, Borbely AA (1990) Effect of partial sleep deprivation on sleep stages and EEG power spectra: evidence for non-REM and REM sleep homeostasis. *EEG and Clin Neurophysiol* 75:492-499
- Cassidy F, Ritchie JC, Verghese K, Carroll BJ (2000) Dexamethasone metabolism in dexamethasone suppression test suppressors and nonsuppressors. *Biol Psychiatry*. 47(7):677-80
- Cassorla FG, Albertson BD, Chrousos GP, Booth JD, Renquist D, Lipsett MB, Loriaux DL (1982) The mechanism of hypercortisolemia in the squirrel monkey. *Endocrinology*. 111(2):448-51
- Cirelli C (2002) How sleep deprivation affects gene expression in the brain: a review of recent findings. *J Appl Physiol* 92(1):394-400
- Contreras D, Destexhe A, Steriade M (1997) Intracellular and computational characterization of the intracortical inhibitory control of synchronized thalamic inputs in vivo. *J Neurophysiol*. 78(1):335-50
- Contreras D, Destexhe A, Sejnowski TJ, Steriade M (1996) control of Spatiotemporal Coherence of a Thalamic Oscillation by Corticothalamic Feedback. *Science* 274(5288):771-774
- Coplan JD, Wolk SI, Goetz RR, Ryan ND, Dahl RE, Mann JJ, Weissman MM (2000) Nocturnal growth hormone secretion studies in adolescents with or without major depression re-examined. integration of adult clinical follow-up data. *Biol Psychiatry*. 47:594-604
- Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, Bertino JR (1989) Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci USA*. 86(2):695-8.
- Daan S, Beersma DG, Borbely AA (1984) Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol*. 246(2 Pt 2):R161-83
- Danguir J (1986) Intracerebroventricular infusion of somatostatin selectively increases paradoxical sleep in rats. *Brain Res*.367(1-2):26-30
- DeBattista C, Posener JA, Kalehzan BM, Schatzberg AF (2000) Acute antidepressant effects of Intravenous hydrocortisone and CRH in depressed patients: a double-blind, placebo-Controlled study. *Am J Psychiatry* 157: 1334-1337

- De Kloet ER. Corticosteroids, stress, and aging (1992) *Ann N Y Acad Sci.* 663:357-71
- DeKloet ER, Reul JMHM (1987) Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology* 47: 109-115
- DeKloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 19(3):269-301
- Delini-Stula A, Radeke E, Van Rieze H (1988) Enhanced functional responsiveness of the dopaminergic system: the mechanism of anti-immobility effects of antidepressants in the behavioral despair test in the rat. *Neuropharmacology* 27:943-947
- Deuschle M, Schweiger U, Standhardt H, Weber B, Heuser I (1996) Corticosteroid-Binding Globulin is not decreased in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology.* 21(8):645-649
- Dijk DJ, Brunner DP, Borbely AA (1990) Time course of EEG power density during long sleep in humans. *Am J Physiol.* 258(3 Pt 2):R650-61
- Dijk DJ, Brunner DP, Borbely AA (1991) EEG power density during recovery sleep in the morning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 78(3):203-14
- Dijk DJ, Brunner DP, Eschbach D, Tobler I, Borbély AA (1992) The effect of ethanol on human sleep EEG power spectra differ from those of benzodiazepine receptor agonists. *Neuropsychopharmacology* 7:225-23
- Dijk DJ, Hayes B, Czeisler CA (1993): Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. *Brain Res.* 626:190-19
- Dijk DJ, Czeisler DA (1995) Contribution of the Circadian Pacemaker and the Sleep Homeostat to the Sleep Propensity, Sleep Structure, Electroencephalographic Slow Waves, and Sleep Spindle Activity in Humans. *J Neuroscience,* 15(5):3526-3538
- Dijk DJ,(1995) EEG slow waves and sleep spindles: windows on the sleeping brain Density and Slow Wave Sleep as a Function of Prior Waking and Circadian Phase. *Sleep* 13(5):430-440
- Ebert D, Ebmeier KP (199) The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry.* 39(12):1044-50

- Ebert D, Berger M (1998): Neurobiological similarities in antidepressant sleep deprivation and psychostimulant use: a psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation. *Psychopharmacology*, 140: 1-10
- Ehlers CL, Killam EK (1979): The influence of cortisone on EEG and seizure activity in the baboon *papio papio*. *EEG & Clin. Neurophysiology*; 47:404-410
- Ehlers CL, Kupfer DJ (1987) Hypothalamic peptide modulation of EEG sleep in Depression: A further application of the S-process hypothesis. *Biol Psychiatry* 22:513-517
- Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL(1991) Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.*72(1):39-45.
- Evans SJ, Murray TF, Moore FL (2000): Partial purification and biochemical characterization of a membrane glucocorticoid receptor from an amphibian brain. *J of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 72: 209-221
- Feinberg M, Gillin JC, Carroll BJ, Greden JF, Zis AP (1982) EEG studies of sleep in the diagnosis of depression. *Biological Psychiatry*. 17(3):305-16
- Flens MJ, Zaman GJ, van der Valk P, Izquierdo MA, Schroeijers AB, Scheffer GL, van der Groep P, de Haas M, Meijer CJ, Scheper RJ (1996) Tissue distribution of the multidrug resistance protein. *Am J Pathol*. 148(4):1237-47
- Ford DE, Kamerow DB (1989) Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 262(11):1479-84.
- Franz B, Kupfer DJ, Miewald JM, Jarrett DB, Grochocinski VJ (1995) Growth hormone secretion timing in depression: clinical outcome comparisons. *Biol Psychiatry*. 38(11):720-9
- Friess E, Tagaya H, Trachsel L, Holsboer F, Rupperecht R (1997) Progesterone-Induced changes in sleep in male subjects. *AM Physiol Society*: E885-E891
- Friess E (1995) The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man. *Advances in Neuroimmunology* 5:111-125
- Friess E, v. Bardeleben U, Wiedemann K, Lauer CJ, Holsboer F (1994) Effects of pulsatile cortisol infusion on sleep-EEG and nocturnal growth Hormone release in healthy men. *J. Sleep Res.* 3:73-79
- Furutani Y, Morimoto Y, Shibahara S, Noda M, Takahashi H, Hirose T, Asai M,

- Inayama S, Hayashida H, Miyata T, Numa S (1983) Cloning and sequence analysis of cDNA for ovine corticotropin-releasing factor precursor. *Nature*. 301(5900):537-40
- Gallopin (2000) Identification of sleep-promoting neurons *in vitro*. *Nature* 404:
- Garvey MJ, Mungas D, Tollefson GD (1984) Hypersomnia in major depressive disorders. *J Affect Disord*. 6(3-4):283-6
- Gillin JC, Duncan WC, Murphy DL, Post RM, Wehr TA, Goodwin FK, Wyatt RJ, Bunney WE (1981b) Age-related changes in sleep in depressed and normal subjects. *Psychiatry Res* 4:73-78
- Gillin JC, Jacobs LS, Fram DH, Snyder F (1972) Acute effect of a glucocorticoid on normal human sleep. *Nature* 237:398-399
- Gillin JC (1998) Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 393:39-43
- Glaser GH, Kornfeld DS, Knight RP (1955): Intravenous hydrocortisone, corticotropin and the electroencephalogram. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 73:338
314:1329-1335
- Goodwin GM, Muir WJ, Seckl JR, Bennie J, Carroll S, Dick H, Fink G (1992) The effect of cortisol infusion upon hormone secretion from the anterior pituitary and subjective mood in depressive illness and in controls. *J Affect Disord* 26:73-83
- Gormley GJ, Lowy MT, Reder AT, Hospelhorn VD, Antel JP, Meltzer HY (1985) Glucocorticoid receptors in depression: relationship to the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry*. 142(11):1278-84
- Gronfier C, Chapotot F, Weibel L, Jouny C, Piquard F, Brandenberger G (1998) Pulsatile cortisol secretion and EEG delta waves are controlled by two independent but synchronized generators. *American Journal of Physiology*. 275(1 Pt 1): E94-100
- Gruen PH, Sachar EJ, Altman N, Sassin (1975) Growth hormone responses to hypoglycemia in postmenopausal depressed women. *Arch Gen Psychiatry*. 32(1):31-3
- Halbreich U, Asnis GM, Schindldecker R, Zurnoff B, Nathan RS (1985) Cortisol secretion in endogenous depression. Basal plasma levels. *Arch Gen Psychiatry* 42:909-914
- Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 6(4):278-96.

- Hartmann E (1966) Mechanism underlying the sleep-dream cycle. *Nature*. 212(62):648-50
- Hawkins DR, Taub JM, Van de Castle RL (1985) Extended sleep (hypersomnia) in young depressed patients. *Am J Psychiatry*. 142(8):905-10
- Heim C, Nemeroff CB (2001) The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*. 49(12):1023-39.
- Hellmann L, Nakada F, Curti J (1973) Cortisol is secreted episodically by normal man. *J Clin Endocrinol* 30:411
- Hemmeter U, Kocher R, Hatzinger M, Seifritz E, Lauer CJ, Holsboer-Trachsler E (1994) Schlafstörungen bei generalisierter Tendomyopathie, Methadonsubstitution und Depression. *Jatros Neurologie* 10:30-43
- Hendrick JP, Hartl F-U (1993) Molecular Chaperone functions of heat-shock proteins. *Annu Rev Biochem* 62: 349-384
- Heßlinger B, Härter M, Barth J, Klecha D, Bode C, Walden J, Bengel J, Berger M (2002) Komorbidität von depressiven Störungen und kardiovaskulären Erkrankungen. *Nervenarzt* 73:205-218
- Heuser IJ, Gotthardt U, Schweiger U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Holsboer F (1994) Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiol Aging* 15:227-231
- Heuser IJ, Holsboer F (1992) The CRH-stimulation test in affective and anxiety disorder: comparison to physical stress. *Clin Neuropharmacol*. 15 Suppl 1 Pt A:159A-160A.
- Hobson JA (1983) Sleep mechanisms and pathophysiology: some clinical implications of the reciprocal interaction hypothesis of sleep cycle control. *Psychosom Med* 45(2):123-40
- Hobson JA, Lydic R, Baghdoyan HA (1986) Evolving concepts of sleep cycle generation. *Behav Brain Sci* 9:371-448
- Hoch CC, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Berman SR, Houck PR, Stack JA (1987) Empirical note: self-report versus recorded sleep in healthy seniors. *Psychophysiology*. 24(3):293-9
- Holsboer F, Haack D, Gerken A, Vecsei P (1984) Plasma dexamethasone concentrations and differential glucocorticoid suppression response of cortisol and corticosterone in depressives and controls. *Biol Psychiatry* 19:281-191

- Holsboer F und Benkert O (1985) Neuroendocrinologic and endocrinologic research in depressive patients. *Nervenarzt*. 56(1):1-11
- Holsboer F (1989) Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 238:302-322
- Holsboer F, Wiedemann K, Rupprecht R, Steiger A (1992) Effects of corticosteroids and neurosteroids on sleep EEG. *Clin Neuropharmacol. Suppl 1 Pt A*:588A-589A.
- Holsboer F, Spengler D, Heuser I (1992) The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Progr Brain Res* , Vol 93, pp385-396
- Holsboer F, Grasser A, Friess E, Wiedemann K (1994): Steroid effects on central neurons and implications for psychiatric and neurological disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 476: 345-359
- Holsboer F (1995) Neuroendocrinology of Mood Disorders. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, ed. F.E.Bloom and D.J. Kupfer, Raven Press, Ltd., N.Y.
- Holsboer F und Barden N (1996) Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev.* 17(2):187-205.
- Holsboer F, (1999): Molekulare Mechanismen der Depressionstherapie. *Handbuch der molekularen Medizin, Band 5 (Hrsg.) D.Ganten/K.Ruckpaul, Springer Verlag Berlin Heidelberg*
- Holsboer F (1999) The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatry Res* 33:181-214
- Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23(5):477-501
- Holsboer F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 62(1-2):77-91
- Holsboer-Trachsler E, Wiedemann K, Holsboer F (1988) Serial partial sleep deprivation in depression-clinical effects and dexamethasone suppression test results. *Neuropsychobiology* 19 (2): 73-8
- hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273:974-7
- Hubain PP, Staner L, Dramaix M, Kerkhofs M, Papadimitriou, Mendlewicz J, Linkowski P (1998). The Dexamethason Suppression Test and Sleep

- Electroencephalogram in Nonbipolar Major Depressed Inpatients: A Multivariate Analysis. *Biol. Psychiatry* 43:220-229
- Jankel WR, Niedermeyer E (1985) Sleep Spindles. *J Clin Neurophysiol* 2(1):1-35
- Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 2(7778):632-5
- Jarrett DB, Coble PA, Kupfer DJ (1983) Reduced Cortisol Latency in Depressive Illness. *Arch Gen Psychiatry* 40:506-511
- Jarrett DB, Miewald JM, Kupfer DJ (1990): Recurrent depression is associated with a persistent reduction in sleep-related growth hormone secretion. *Arch Gen Psychiatry*. 47:113-118
- Jarrett DB, Kupfer DJ, Miewald JM, Grochocinski VJ, Franz B (1994): Sleep-related growth hormone secretion is persistently suppressed in women with recurrent depression: a preliminary longitudinal analysis. *J Psychiatr Res*; 28:211-223
- Joels M, de Kloet ER (1992) Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *TINS* 15 (1):25-30
- Joels M, Karten Y, Heslen W, DeKloet ER (1997) Corticosteroid effects on electrical properties of brain cells: temporal aspects and role of antigluocorticoids. *Psychoneuroendocrinology*. 22 Suppl 1:S81-6
- Joels M, Vreugdenhil E (1998) Corticosteroids in the brain. Cellular and molecular actions. *Mol Neurobiol*. 17(1-3):87-108
- Kang KI, Meng X, Devin-Leclerc J, Bouhouche I, Chadli A, Cadepond F, Baulieu EE, Catelli MG (1999) The molecular chaperone Hsp90 can negatively regulate the activity of a glucocorticosteroid-dependent promoter. *Proc Natl Acad Sci US A* 96(4):1439-44
- Karin M (1990) Transcriptional control and the integration of cell-autonomous and environmental cues during development. *Curr Opin Cell Biol*. 2(6):996-1002
- Katakami J, Arimura A, Froman LA (1985) Involvement of hypothalamic somatostatin in the suppression of growth hormone secretion by central corticotropin-releasing factor in conscious male rats. *Neuroendocrinology*, 41:390-393
- Kawai S, Ichikawa Y, Homma M (1985) Differences in metabolic properties among cortisol, prednisolone and dexamethasone in liver and renal disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 60:848-854
- Keck ME, Holsboer F (2001) Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides*. 22(5):835-44

- Keck ME, Wigger A, Welt T, Muller MB, Gesing A, Reul JM, Holsboer F, Landgraf R, Neumann ID (2002) Vasopressin mediates the response of the combined dexamethasone/CRH test in hyper-anxious rats: implications for pathogenesis of affective disorders. *Neuropsychopharmacology*. 26(1):94-105
- Kerkhofs M, Van Cauter E, Van Onderbergen A, Caufriez A, Thorner MO, Copinschi G (1993) Sleep-promoting effects of growth hormone-releasing hormone in normal men. *Am J Physiol*. 264(4 Pt 1):E594-8
- Kern W, Halder R, Al-Reda S, Späth-Schwalbe E, Fehm HL, Born J (1993): Systemic growth Hormone does not affect human sleep; *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 76, No6:1428-1432
- Knowles JB, MacLean AW (1990) Age-related changes in sleep in depressed and healthy subjects: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 3:257-259
- Knowles JB, Coulter M, Wahnou S, Reitz W, MacLean AW (1990) Variation in process S: effects on sleep continuity and architecture. *Sleep*. 13(2):97-107
- Komoda Y, Honda K, Inoue (1990) SSPS-B, a physiological sleep regulator, from the brainstems of sleep-deprived rats, identified as oxidized glutathione. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*.38(7):2057-9
- Krieg JC, Bossert S, Pirke KM, von Zerssen D, Berger M (1987) The influence of the muscarinic agonist RS 86 on the cortisol system. *Biol Psychiatry* 22:573-582
- Krueger JM, Obál F, Jr. (1993) A neuronal group theory of sleep function. *J. Sleep Research* 2:63-69
- Kumar A, Greden J, Grunhaus L, Eiser A (1985) Sleep-onset REM period in paranoid schizophrenia. *Biol Psychiatry*.20(7):815-6
- Kupfer DJ, Foster G (1972) Interval between onset of sleep and rapid eye movement sleep as an indicator of depression. *Lancet* ii, 648-649
- Kupfer DJ, Foster G, Reich L, Thompson KS, Weiss B (1975) EEG sleep changes as predictors in depression. *Am J Psychiatry* 133 : 622-626
- Kupfer DJ (1976) REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry* 11 : 159-174
- Kupfer DJ, Spiker DG, Coble PA, Shaw DH (1978) Electroencephalographic sleep recordings and depression in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*. 26(2):53-7
- Kupfer DJ, Spiker DG, Coble PA, Neil JF, Ulrich R, Shaw DH (1981) Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am J Psychiatry* 138: 429-434

- Kupfer DJ, Frank E, McEachran AB, Grochocinski VJ (1990) Delta Sleep Ratio. Arch Gen Psychiatry, 47:1100-1105
- Kupfer DJ, Ehlers CL, Frank E, Grochocinski VJ, McEachran AB (1991) EEG Sleep Profiles and Recurrent Depression. Biol Psychiatry 30:641-655
- Lackner C, Daufeldt S, Wildt L, Allera A (1998) Glucocorticoid-recognizing and -effector sites in rat liver plasma membrane. Kinetics of corticosterone uptake by isolated membrane vesicles. III. Specificity and stereospecificity. J Steroid Biochem Mol Biol. 1998 Jan;64(1-2):69-82.
- Lancel M, van Riezen H, Glatt A (1992) The time course of sigma activity and slow wave activity during NREMs in cortical and thalamic EEG of the cat during baseline and after 12 hours of wakefulness. Brain Res. 596:286-295
- Lancel M, van Riezen H, Glatt A (1992) Enhanced slow-wave activity within NREM sleep in the cortical and subcortical EEG of the cat after sleep deprivation. Sleep. 15(2):102-118
- Lancel M (1999): Role of GABAA receptors in the regulation of sleep: initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists. Sleep 22(1):33-42
- Lancel M, Cronlein TA, Müller-Preuss P, Holsboer F (1994) Pregnenolone enhances EEG delta activity during non-rapid eye movement sleep in the rat, in contrast to midazolam. J Brain Res 646 (1):85-94
- Langer G, Heinze G, Reim B, Matussek N (1997) Reduced growth hormone responses to amphetamine in "endogenous" depressive patients: studies in normal, "reactive" and "endogenous" depressive, schizophrenic, and chronic alcoholic subjects. Arch Gen Psychiatry. 33(12):1471-5
- Lauer CJ, Krieg JC, Riemann D, Zulley J, Berger M (1990a) A polysomnographic study in young psychiatric in patients: Major depression, anorexia nervosa, bulimia nervosa. J Affect Disord 18:235-245
- Lauer CJ, Riemann D, Wiegand M, Berger M (1991) From early to late childhood: Changes In EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers. Biol Psychiatry 29: 979-993
- Lauer CJ (1992a) All-Night Electroencephalographic Sleep and Cranial Computed Tomography in Depression: A study of unipolar and bipolar patients. Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci 242: 59-68

- Lauer CJ, Schreiber W, Holsboer F, Krieg JC (1995) In quest of identifying vulnerability markers für psychiatric disorders by all-night polysomnography. *Arch Gen Psychiatry* 52:145-153
- Lauer CJ, Schreiber W, Modell S, Holsboer F, Krieg JC (1998) The Munich vulnerability Study on affective disorders: overview of the cross –sectional observations at index investigation. *J Psychiatric Res* 32:393-401
- Leprout R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E (1997) Sleep Loss Results in an Elevation of Cortisol Levels the Next Evening. *Sleep* 20 (10):865-870
- Leresche N, Asprodini E, Emri Z, Cope DW, Crunelli V (2000): Somatostatin inhibits GABAergic transmission in the sensory thalamus via presynaptic receptors. *Neurosci* 98 (3):513-22
- Lesch KP, Laux G, Pfuller H, Erb A, Beckmann H (1987) Growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 65(6):1278-81
- Lewis A (1934) Melancholia: A historical review. *J Ment Sci* 80:1-14
- Linkowski P (1983)[Laboratory diagnosis of depressive disorders] *Rev Med Brux.*4(4):229-33
- Linkowski P, Mendlewicz J, Leclercq R, Brasseur M, Hubain P, Golstein J, Copinschi, Van Cauter E (1985) The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 61(3):429-8
- Mendlewicz J, Linkowski P (1987) Hypothalamic functions, sleep and circadian rhythms in affective disorders. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 43:221-36
- Linthorst AC, Flachskamm C, Barden N, Holsboer F, Reul JM (2000) Glucocorticoid receptor impairment alters CNS responses to a psychological stressor: an in vivo microdialysis study in transgenic mice. *European Journal of Neuroscience.* 12(1):283-91
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart G, (1937) Potential rhythms of the cortex during sleep. *Science* 81: 597-598
- Lowy MT, Reder AT, Gormley GJ, Meltzer HY (1988) Comparison of in vivo and in vitro glucocorticoid sensitivity in depression: relationship to the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry.* 24(6):619-30
- Lowy MT (1990) Reserpine-induced decrease in type I and II corticosteroid receptors in neuronal and lymphoid tissues of adrenalectomized rats. *Neuroendocrinology.* 51(2):190-6

- Lucassen A, Watson E, Harcourt J, Rose P, O'Grady J (2001) Guidelines for referral to a regional genetics service: GPs respond by referring more appropriate cases. *Fam Pract.* 18(2):135-40
- Luthringer R, Minot R, Toussaint M, Calvi-Gries F, Schaltenbrand N, Macher JP (1995) All-night EEG spectral analysis as a tool for the prediction of clinical response to antidepressant treatment. *Biol Psychiatry.* 38(2):98-104
- Lyons DM, Yang C, Sawyer-Glover AM, Moseley ME, Schatzberg AF (2001) Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry.* 58(12):1145-51
- Matussek N, Ackenheil M, Hippus H, Muller F, Schroder HT, Schultes H, Wasilewski B (1980) Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiatry Res.*2(1):25-36.
- McCarley RW, Hobson JA (1975) Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: A structural and mathematical model. *Science* 189:58-60
- McCarley RW (1982) REM sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. *Am J Psychiatry.* 139(5):565-70
- McCarley RW, Massaquoi SG (1986b) Further discussion of a model of the REM sleep oscillator. *Am J Physiol* 251:R1033-R1036
- McEwen BS, DeKloet ER, Rostene W (1986) Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev* 66:1121-1188
- McGinty D, Szymusiak R (2000) The sleep-wake switch: A neuronal alarm clock. *Nat Med*, 6 (5):510-11
- Mendlewicz J, Linkowski P, Kerkhofs M, Desmedt D, Golstein J, Copinschi G, Van Cauter E (1985) Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 60(3):505-12
- Miller KB and Nelson JC (1987) Dexamethasone Nonsuppression and EEG Abnormalities. *Biol Psychiatry* 22:1151-1155
- Modell S, Ising M, Holsboer F, Lauer CJ (2002) Munich Vulnerability Study on Affective Disorders: Stability of polysomnographic findings over time. *Biological Psychiatry*, in press
- Modell S, Lauer CJ, Schreiber W, Huber J, Krieg JC, Holsboer F (1998) Hormonal Response Pattern in the Combined DEX-CRH test is stable over Time in Subjects at High Familial Risk for Affective Disorders. *Neuropsychopharmacol* Vol. 18, No 4:253-262

- Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F (1997) Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology* 65 (3):216- 22
- Monnier M, Dudler L, Gachter R, Maier PF, Tobler HJ, Schoenenberger GA (1977) The delta sleep inducing peptide (DSIP). Comparative properties of the original and synthetic *Experientia*.33(4):548-52
- Moreno-Reyes R, Kerkhofs M, L'Hermite-Balériaux M, Thorner MO, Van Cauter E, Copinschi G (1998): Evidence against a role for the growth hormone-releasing peptide axis in Human slow-wave sleep regulation. *Am J Physiol* 274: E779-E784
- Morissette J, Villeneuve A, Bordeleau L, Rochette D, Laberge C, Gagne B, Laprise C, Bouchard G, Plante M, Gobeil L, Shink E, Weissenbach J, Barden N (1999) Genome-wide search for linkage of bipolar affective disorders in a very large pedigree derived from a homogeneous population in quebec points to a locus of major effect on chromosome 12q23-q24. *Am J Med Genet*. 88(5):567-87.
- Muller MB, Landgraf R, Keck ME (2000) Vasopressin, major depression, and hypothalamic-pituitary-adrenocortical desensitization. *Biol Psychiatry*. 15;48(4):330-3
- Muggeo M, Tiengo A, Fedele D, Crepaldi G (1975) Growth hormone response to insulin and to arginine in patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 22(3):543-50
- Musselman DL, Marzec U, Manatunga AK, Penna J, Reemsnyder A, Knight BT, Baron A, Hanson JR, Nemeroff CB (2000) Platelet reactivity in depressed patients treated with Paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 57:875-882
- Musselman DL, Tomer A, Knight BT, Porter MR, Kasey J, , Harker LA, Nemeroff CB (1996) Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 153:1313-17
- Nakagawa Y (1980) Continuous observation of EEG patterns at night and daytime of normal subjects under restrained conditions. I. Quiescent state when lying down. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.49(5-6):524-37
- Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE (2001)The role of the brain reward system in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25(4):781-823
- Nemeroff CB (1996) The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry* 1:336-342

- Nicolas A, Petit D, Rompre S, Montplaisir J (2001) Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol.* 112(3):521-527
- Obal F Jr (1986) Effects of peptides (DSIP, DSIP analogues, VIP, GRF and CCK) on sleep in the rat. *Clin Neuropharmacol.* 9 Suppl 4:459-6
- Obal F, Jr, Alföldi P, Cady AB, Johannsen L, Sary G, Krueger JM (1988) Growth hormone-releasing factor enhances sleep in rats and rabbits. *Am J Physiol* 255:R310-R316
- Obal F, Jr, Payne L, Opp MR, Alföldi P, Kapas L, Krueger JM (1993) Antibodies to growth hormone-releasing hormone suppresses sleep and prevent enhancement of sleep after sleep deprivation. *Am J Physiol* 263:R1078-R1085
- Obal F Jr, Floyd R, Kapas L, Bodosi B, Krueger JM (1996) Effects of systemic GHRH on sleep in intact and hypophysectomized rats. *Am J Physiol.* 270(2 Pt 1):E230-7.
- Orchinik M, Murray TF, Moore FL (1991): A corticosteroid receptor in neuronal
- Owens MJ, Nemeroff CB (1991) Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev.* 43(4):425-73
- Papousek M (1975) [Chronobiological aspects of cyclothymia. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb.* 43(8):381-440
- Pappenheimer JR (1982) Bayliss-Starling Memorial Lecture. Induction of sleep by muramyl peptides. *J Physiol.* 336:1-11
- Pariante CM, Nemeroff CB, Miller AH (1995) Glucocorticoid receptors in depression. *Israel Journal of Medical Sciences.* 31(12):705-12
- Patchev V, Felszeghy K, Koranyi L (1991) Neuroendocrine and neurochemical consequences of long-term sleep deprivation in rats: similarities to some features of depression. *Homeost Health Dis.* 33(3):97-108
- Petty F (1994) Plasma concentrations of GABA and mood disorders: a blood test for manic depressive disease? *Clin Chem* 40:296-302
- Plotsky PM, Otto S, Sutton S (1987) Neurotransmitter modulation of corticotropin releasing factor secretion into the hypophysial-portal circulation. *Life Sci.* 41(10):1311-7
- Poland RE, McCracken JT, Lutchmansingh P, Lesser IM, Tondo L, Edwards C. Boone KB, Lin KM (1997) Differential response of rapid eye movement sleep to cholinergic blockade by scopolamine in currently depressed, remitted, and normal control subjects. *Biological Psychiatry.* 41(9):929-38

- Pollmacher T, Durst P, Machér JP, Holsboer F (1992) Antigluccorticoid treatment disrupts endocrine cycle and nocturnal sleep pattern. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 241:372-375
- Pollmacher T, Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D, Mullington J (2000) Experimental immunomodulation, sleep, and sleepiness in humans. *Ann N Y Acad Sci.*;917:488-99
- Prevot E, Maudhuit C, Poul E, Hamon M, Adrien J (1996): SD reduces the citalopram-induced inhibition of serotonergic firing in the nucleus raphe dorsalis of the rat. *J Sleep Res* 5:238-245
- Prevot E, Maudhuit C, Le Poul E, Hamon M, Adrien J (1996) Sleep deprivation reduces the citalopram-induced inhibition of serotonergic neuronal firing in the nucleus raphe dorsalis of the rat. *J Sleep Res.* 5(4):238-45
- Przewlocki R (1984) Some aspects of physiology and pharmacology of endogenous opioid peptides. *Pol J Pharmacol Pharm.*36(2-3):137-58.
- Pugnetti L, Colombo A, Cazzullo CL, Leccardi G, Sicuro F, Scarone S (1982) Daytime sleep patterns of primary depressives: a morning nap study. *Psychiatry Res.* 7(3):287-98
- Purba JS, Hoogendijk WJ, Hofman MA, Swaab DF (1996) Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996 Feb;53(2):137-43
- Raadsheer FC, Tilders FJ, Swaab DF (1994) Similar age related increase of vasopressin colocalization in paraventricular corticotropin-releasing hormone neurons in controls and Alzheimer patients. *J Neuroendocrinol.* 6(2):131-3
- Rao U, McGintyDJ, Shinde A, McCracken JT and Poland RE (1999) Prenatal stress is associated with depression-related electroencephalographic sleep changes in adult male rats: a preliminary report, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 23(5): 929-939
- Rechtschaffen, A und Kales A (1968) *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.* Washington DC: US Govt. Printing Office
- Reul JM, DeKloet ER (1985) Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117:2505-2512
- Reul JM, van den Bosch FR, de Kloet ER (1987) Relative occupation of type-I and

- type-II corticosteroid receptors in rat brain following stress and dexamethasone treatment: functional implications. *J Endocrinol.* 115(3):459-67
- Reul JM, Gesing A, Droste S, Stec I, Weber A, Bachmann C, Bilang-Bleuel A, Holsboer F, Linthorst A (2000) The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol* 405:235-249
- Reynolds CF, Kupfer DJ (1987) Sleep Research in Affective Illness: State of the Art Circa 1987. *Sleep* 10(3) 199-215
- Reynolds PD, Ruan Y, Smith DF, Scammell JG (1999). Glucocorticoid resistance in the squirrel monkey is associated with overexpression of the immunophilin FKBP51. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(2):663-9
- Reynolds CF, Spiker DG, Hanin I, Kupfer DJ. (1983): Electroencephalographic sleep, aging, and psychopathology: new data and state of the art. *Biological Psychiatry.* 18(2):139-55
- Riemann D, Hohagen F, Bahro M, Berger M (1994) Sleep in depression: the influence of age, gender and diagnostic subtype on baseline sleep and the cholinergic REM induction test with RS 86. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience.* 243(5):279-90
- Riemann D, Hohagen F, Fritsch-Montero R, Krieger S, Gann H, Dressing H, Muller W, Berger M (1992) Cholinergic and noradrenergic neurotransmission: impact on REM sleep regulation in healthy subjects and depressed patients. *Acta Psychiatrica Belgica* 92(3):151-71
- Ringel BL und Szuba MP (2001) Potential mechanisms of the sleep therapies for depression. *Depr Anxiety* 14:29-36
- Rivier C, Vale W, Guillemin R (1973) An in vivo corticotropin-releasing factor (CRF) assay based on plasma levels of radioimmunoassayable ACTH. *Proc Soc Exp Biol Med.* 142(3):842-5.
- Rosenhagen MC, Young JC, Wochnik GM, Herr AS, Schmidt U, Hartl FU, Holsboer F, Rein T (2001) Synergistic inhibition of the glucocorticoid receptor by radicicol and benzoquinone ansamycins. *Biol Chem.* 2001 Mar;382(3):499-504.
- Rupprecht R, Koch M, Montkowski A, Lancel M, Faulhaber J, Harting J, Spanagel R. (1999): Assessment of neuroleptic-like properties of progesterone. *Psychopharmacology.* 143(1):29-38

- Rush AJ, Erman MK, Giles DE, Schlessner MA, Carpenter G, Vasavada N, Roffwarg HP (1986) Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*.43(9):878-84
- Sachar EJ, Hellman L, Fukushima DK, Gallagher TF. (1970) Cortisol production in depressive illness. A clinical and biochemical clarification. *Arch Gen Psychiatry*.23(4):289-98
- Sallee FR, Nesbitt L, Dougherty D, Hilal R, Nandagopal VS, Sethuraman G. (1995) Lymphocyte glucocorticoid receptor: predictor of sertraline response in adolescent major depressive disorder (MDD). *Psychopharmacol Bull*. 31(2):339-45.
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1986) Neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*. 7(3):284-301.
- Sapolsky R, Rivier C, Yammamoto G, Plotsky P, Vale W (1987) Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*. 238(4826):522-4
- Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman LG (1969): Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. *Science*; 165:513-515
- Schatzberg AF, Rothschild AJ (1988) The role of glucocorticoid and dopaminergic systems in delusional (psychotic) depression. *Ann NY Acad Sci*. 537:462-471
- Scheuler W, Kubicki St, Scholz G, Marquardt J (1990) Two Different Activities in the Sleep Spindle Frequency Band-Discrimination Based on the Topographical Distribution of Spectral Power and Coherence. *Sleep '90*, Horne J (ed), pp 13-16
- Schildkraut JJ (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supportive evidence. *Am J Psychiatry* 122:509-522
- Schteingart DE (1984) Suppression of cortisol secretion by human growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 4:721-725
- Segnitz B, Gehring U (1997) The function of steroid hormone receptors is inhibited by the hsp90-specific compound geldanamycin. *J Biol Chem*. 272(30):18694-701
- Seifert H, Perrin M, Rivier J, Vale, W (1985b) Binding sites for growth hormone releasing factor on rat anterior pituitary cells. *Nature*. 313:487-426
- Seifritz E, Müller MJ, Trachsel L, Lauer CJ, Hemmeter U, Hatzinger M, Moore P, Holsboer-Trachslers E (1996) Revisiting the Ehlers and Kupfer Hypothesis: The

- Growth Hormone Cortisol Secretion Ratio During Sleep is Correlated with Electroencephalographic Slow Wave Activity in Normal Volunteers. *Biol Psychiatry* 39:139-142
- Seifritz E, Müller M, Annen O, Nil R, Hatzinger M, Hemmeter U, Moore P, Holsboer E (1997): Effects of SD on neuroendocrine response to a serotonergic probe in healthy male subjects. *J Psychiatr Res* 31:543-554
- Seifritz E (2001) Contribution of sleep physiology to depressive pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* 25(S5):S85-88
- Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB (1998) Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J. Neurosci* . 18, 4705-4721
- Shuto Y, Shibasaki T, Wada K, Parhar I, Kamegai J, Sugihara H, Oikawa S, Wakabayashi I. *Life Sci* 2001 Jan 19;68(9):991-6.
- Similar Power Spectra of Multiple Frequency Oscillators and All-night EEG, *Sleep*, 16(6):586-594, 1993
- Siegel JM (2001) The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* 294 (5544):1058-63
- Siever LJ, Trestman RL, Coccaro EF, Bernstein D, Gabriel SM, Owen K, Moran M, Lawrence T, Rosenthal J, Horvath TB (1992) The growth hormone response to clonidine in acute and remitted depressed male patients. *Neuropsychopharmacology*.6(3):165-77
- Silberman EK, Vivaldi E, Garfield J, McCarley RW, Hobson JA (1980) Carbachol triggering of desynchronized sleep phenomena: enhancement via small volume infusions. *Brain Res*. 191(1):215-24
- Smith CL, Hammond GL (1992) Hormonal regulation of corticosteroid-binding globulin biosynthesis in the male rat. *Endocrinology*.130(4):2245-51.
- Spencer RL, Miller AH, Stein M, McEwen BS (1991) Corticosterone regulation of type I and type II adrenal steroid receptors in brain, pituitary, and immune tissue. *Brain Res*. 549(2):236-46
- Steiger A, Bardeleben U von, Herth T, Holsboer F (1989) Sleep-EEG and nocturnal secretion of cortisol and human growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery. *J Affective Disord* 16:189-195

- Steiger A, Guldner J, Hemmeter U, Rothe B, Wiedemann K, Holsboer F (1992) Changes of sleep-EEG and nocturnal hormonal secretion under pulsatile application of GHRH and somatostatin. *Neuroendocrinology* 56:566-573
- Steiger A, Guldner J, Colla-Müller M, Friess E, Sonntag A, Schier T (1994) Growth hormone-releasing hormone (GHRH)-induced effects on sleep EEG and nocturnal secretion of growth hormone, cortisol and ACTH in patients with major depression. *J Psychiat. Res* 28: 225-238
- Steiger A, Lauer C, Rothe B, Holsboer F (1996) Modulation of the sleep EEG and of nocturnal secretion of growth hormone and cortisol by clonidine administered during REM or non-REM sleep. *J Sleep Res* 11:37-41
- Steiger A und Holsboer F (1997) Neuropeptides and Human Sleep. *Sleep* 20(11):1038-1052
- Steiger A, Antonijevic IA, Bohlhalter S, Frieboes RM, Friess E, Murck H. (1998) Effects of hormones on sleep. *Hormone Research* 49 (3-4):125-130
- Steiger A (2002) Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Med Rev.* In press
- Steriade M, Dossi RC, Nunez A (1991) Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves:
- Steriade M (1992) Basic mechanism of sleep generation. *Neurology* 42 (suppl 6): 9-18
- Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ (1993) Thalamocortical Oscillations in the Sleeping and Aroused Brain. *Science*262:679-685
- Steriade M, Contreras D, Amzica F (1994) Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. *TINS* 17 (5):199-208
- Steriade M, Contreras D (1995) Relations between Cortical and Thalamic Cellular Events during Transition from Sleep Patterns to Paroxysmal Activity. *J Neuroscience* 15(1): 623-642
- Steriade M (1996) Neurobiology: Awakening the brain. *Nature* 383(6595): 24-25
- Storrie VM (1966) Supply. *J Am Med Womens Assoc.* 21(10):837-9
- Stokes PE, Stoll PM, Koslow SH, Maas JW, Davis JM, Swann AC, Robins E (1984) Pretreatment DST and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in depressed patients and comparison groups. A multicenter study. *Arch Gen Psychiatry.* 41(3):257-67

- Tagaya H, Trachsel L, Murck H, Antonijevic I, Steiger A, Friess E (2000) Temporal EEG dynamics of non-REM sleep episodes in humans. *Brain Res* 861:233-40
- Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH (1968): Growth hormone secretion during Sleep. *Clin. Invest.* 47: 2079-2090
- Depression, sleep, and antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry.* 59 Suppl 4:55-65
- Thase ME, Kupfer DJ, Spiker DG. Electroencephalographic sleep in secondary depression: a revisit. *Biol Psychiatry.* 19(6):805-14
- Tilders FJH, Schmidt ED, De Goeij DCE (1993): Phenotypic plasticity of CRF neurons during stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 697:39-52
- Thomas R, Beer R, Harris B, John R, Scanlon M (1989) GH responses to growth hormone releasing factor in depression. *J Affect Disord.* 16(2-3):133-7
- Tononi G und Cirelli C (2001) Modulation of Brain Gene Expression during Sleep and Wakefulness: A Review of Recent Findings. *Neuropsychopharmacology* 25 (S5):S28-3
- Toussaint M, Luthringer R, Staner L, Muzet A, Macher J (2000) Changes in EEG power density during sleep laboratory adaptation in depressed inpatients. *Biol Psychiatry.* 47(7):626-33
- Trachsel L (1993) Hartley Transforms and Narrow Bessel Bandpass Filters Produce similar power spectra of multiple frequency oscillators and all-night EEG. *Sleep* 16(6):586-94.
- Trapp T, Rupprecht R, Castren M, Reul JM, Holsboer F (1994) Heterodimerization between Mineralocorticoid and Glucocorticoid Receptor: A New Principle of Glucocorticoid Action in the CNS. *Neuron*, Vol 13, 1457-1462
- Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH (1986) An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med.* 104(2):180-6
- Uchida S, Maloney T, Feinberg I (1994) Sigma (12-16 Hz) and beta (20-28 Hz) EEG discriminate NREM and REM sleep. *Brain Res* 659: 243-248
- Uhr M, Steckler T, Yassouridis A, Holsboer F (2000) Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to *mdr1a* P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology.* 22(4):380-7
- Ustün TB, Sartorius N (1995) Mental illness in primary care: an international study. WHO, Wiley, Chichester

- Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J (1981) Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science*. 213(4514):1394-7
- Vale W, Vaughan J, Yamamoto G, Spiess J, Rivier J (1983) Effects of synthetic human pancreatic (tumor) GH releasing factor and somatostatin, triiodothyronine and dexamethasone on GH secretion in vitro. *Endocrinology*. 112(4):1553-5
- Valverde I, Penalva A, Dieguez C (2000) Influence of different serotonin receptor subtypes on growth hormone secretion. *Neuroendocrinology*. 71(2):145-53
- Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS (1991) Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J. Clin. Invest.* 88:934-942
- Van Cauter E, Plat L, Copinschi G (1998): Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*; 21, No 6:553-566
- Van Cauter E, Leproult R, Plat L (2000) Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):861-8
- Van Cauter E, Copinschi G (2000) Interrelationships between growth hormone and sleep. *Growth Horm IGF Res*.10 Suppl B:S57-62
- Van Dijken HH, De Goeij DCE, Sutanto W, Mos J, De Kloet ER, Tilders FJH (1993) Short inescapable stress produces long-lasting changes in the brain-pituitary-adrenal axis of adult male rats. *Neuroendocrinology* 58:57-64
- Van Oers H, De Kloet ER, Levine S (1997) Persistent, but paradoxical effects on HPA regulation of infants maternally deprived at different ages. *Stress* 1:249-261
- Vernadakis A, Woodbury DM (1972) Influence of cortisol on brain and spinal excitability in developing rats. *UCLA Forum Med Sci*. 15:35-42
- Vernadakis A, Woodbury DM (1969) The developing animal as a model. *Epilepsia*. 10(2):163-78. No abstract available
- Voderholzer U, Laakmann G, Hinz A, Daffner C, Haag C, Hofmann HP, Borschel B (1993) Dependency of growth hormone (GH) stimulation following releasing hormones on the spontaneous 24-hour GH secretion in healthy male and female subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 18(5-6):365-81

- Von Bardeleben U, Holsboer F, Stalla GK, Muller OA (1985) Combined administration of human corticotropin-releasing factor and lysine vasopressin induces cortisol escape from dexamethasone suppression in healthy subjects. *Life Sci.*37(17):1613-8
- Von Bardeleben U und Holsboer F (1988) Human corticotropin releasing hormone: clinical studies in patients with affective disorders, alcoholism, panic disorder and in normal controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 12 Suppl:S165-87
- Wagner S, Castel M, Gainer H, Yarom Y (1997) GABA in the mammalian suprachiasmatic nucleus and its role in diurnal rhythmicity. *Nature.*387(6633):598-603.
- Wacker HR, Müllejans R, Klein KH, Battegay R (1992) Identification of cases of anxiety disorders and affective disorders in community according to ICD-10 by using the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Meth Psychiatr Res* 2:91-100
- Watson S, Porter R (2002) The role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in the attenuated growth hormone response in adolescents with familial loading for affective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 59(2):186-7
- Weitzmann ED, Schaumburg H, Fishbein W (1966): Plasma 17-hydroxycorticosteroid levels during sleep in man. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 26:121-127
- Weitzman ED, Zimmermann JC, Czeisler CA, Ronda J (1983) Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 352-358
- Werth E, Achermann P, Borbely AA (1997) Fronto-occipital EEG power gradients in humansleep. *J. Sleep Res.* 6, 102-112
- Werth E, Achermann P, Dijk DJ, Borbely AA (1997) Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. *EEG and Clin Neurophysiol* 103: 535-542
- Wiedemann K, Lauer C, Loycke A, Pollächer T, Durst P, Macher JP, Holsboer F (1992) Antigluco-corticoid Treatment Disrupts Endocrine Cycle and Nocturnal Sleep Pattern. *Eur Arch Psychiatra Clin Neurosci* 241: 372-275
- Wirz-Justice A (1987) Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors. *Prog Neurobiol.* 29(3):219-59
- Wittchen HU, Krause P, Hofler, M, Pittrow D, Winter S, Spiegel B, Hajak G, Riemann D, Steiger A, Pfister H (2001) Screening study for detection insomnia in

- general practice. Diagnostic error in every second patient? *MMW Fortschr Med* 143(5):43-4
- Wochnik GA, Abel A, Schmidt U, Holsboer F, Rein T (2002) FKBP51 specifically inhibits corticosteroid receptors at different levels. submitted to *J Cell Biol*
- Wolkowitz OM (1994) Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology* 19:233-256
- Yehuda R, Kahana B, Schmeidler J, Southwick SM, Wilson S, Giller EL (1995) Impact of cumulative lifetime trauma and recent stress on current posttraumatic stress disorder symptoms in holocaust survivors. *Am J Psychiatry* 152(12):1815-8
- Young EA, Haskett RF, Watson SJ, Akil H (1991) Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 48:693-699
- Young EA, Kotun J, Haskett RF, Grunhaus L, Greden JF, Watson SJ, Akil H (1993) Dissociation between pituitary and adrenal suppression to dexamethasone in depression. *Arch Gen Psychiatry* 50: 395-403
- Zamboni G, Perez E, Amici R, Jones CA, Parmeggiani (1999) Control of REM sleep: an aspect of the regulation of physiological homeostasis. *Arch Ital Biol.* 137(4):249-62
- Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F (1999) Prediction of Medium-Term Outcome by Cortisol Response to the combined Dexamethasone-CRH Test in Patients with Remitted Depression. *Am. J. Psychiatry* 156:6
- Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M (2001) Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression: a prospective study. *J Psychiatr Res* 35:83-94

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer danke ich in besonderem Maße für die Ermöglichung dieser Promotion und die Schaffung wissenschaftlicher Arbeitsbedingungen am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, sowie die konstruktive Betreuung der Arbeit.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Dr. med. Elisabeth Frieß für die Überlassung des interessanten Themas sowie eine anregende Betreuung meiner Promotionsarbeit. Durch ihre ideenreiche Unterstützung und Förderung hat sie im Rahmen ihrer Arbeitsgruppe eine kreative Arbeitsatmosphäre geschaffen.

Herrn Dr. med. Hans Brunner danke ich für die geduldige und kritische Betreuung bei der Durchführung der spektralanalytischen Auswertung der Schlaf-EEG-Daten, sowie für viele temperamentvolle Gespräche und Ermunterungen.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der klinischen Chemie für die mühevollen Aufarbeitung der Hormonproben.

Herrn Alexander Yassouridis danke ich für die maßgebliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ganz herzlicher Dank gilt allen Kollegen, Freunden und Familienangehörigen, die mich in dieser Zeit mit Wort und Tat zuverlässig begleitet und unterstützt haben.

CURRICULUM VITAE

Name: Schmid
Vorname: Dagmar Astrid
Geb. am: 10.03.1969
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung: Grundschule in Neuburg/ Donau und Deggendorf/ Haidhof;
Comenius-Gymnasium in Deggendorf (Abitur 18.06. 1988)

Hochschule:

10/88: Immatrikulation an der Universität in Regensburg für
Humanbiologie
10/89: Immatrikulation an der Universität in Regensburg für
Humanmedizin
8/91: Ärztliche Vorprüfung (Universität Regensburg)
8/92: Erstes Staatsexamen (Technische Universität München)
3/96: Zweites Staatsexamen (Technische Universität München)
04/96-03/97: Praktisches Jahr (Technische Universität München und
Universitätsklinik, Montpellier, Frankreich)
05/97: Drittes Staatsexamen (Technische Universität München)
06/97-03/98: wissenschaftliche Tätigkeit, Institut für Biostatistik, Dr. Schauerte

AIP

04/98: Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
12/99: Approbation
seit 10/98: Doktorandin und Assistentin der Max-Planck-Gesellschaft