

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

**Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als
Prädiktor der Response in der Wachtherapie bei depressiven
Patienten**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Angela Maria Aigner
aus Altötting**

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Axel Rominger

Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. hum. Dipl. Psych. Roland Mergl

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Depression.....	1
1.2	Neurobiologie der Depression.....	2
1.2.1	An Depressionen beteiligte Neurotransmitter.....	2
1.2.2	Das serotonerge System und seine Rolle bei depressiven Erkrankungen.....	5
1.3	Wachtherapie.....	7
1.3.1	Wachtherapie als antidepressive Therapie.....	7
1.3.2	Mögliche Wirkmechanismen in der Wachtherapie.....	11
1.3.3	Das serotonerge System und seine Rolle in der Wachtherapie.....	15
1.4	Akustisch evozierte Potentiale.....	16
1.4.1	Kortikale evozierte Potentiale.....	16
1.4.2	Die N1/P2-Komponente der akustisch evozierten Potentiale.....	17
1.4.3	Die Dipolquellenanalyse.....	17
1.4.4	Die Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale als Indikator für die serotonerge Aktivität des ZNS.....	18
2	Fragestellung und Hypothesen.....	23
3	Untersuchungsteilnehmer, Materialien und Methoden.....	24
3.1	Untersuchungsteilnehmer.....	24
3.1.1	Allgemeines.....	24
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
3.1.3	Ausgeschlossene Patienten.....	24
3.1.4	Merkmale des Teilnehmerkollektivs.....	25
3.2	Material und Untersuchungsmethoden.....	27
3.2.1	Untersuchungsablauf.....	27
3.2.2	Beurteilung der Pathologie anhand von Fragebögen.....	28
3.2.3	Definition der Response.....	29
3.2.4	Ableitung der akustisch evozierten Potentiale.....	30
3.2.5	Die Durchführung der Dipolquellenanalyse.....	32
3.2.6	Parametrisierung der Lautstärkeabhängigkeit.....	33
3.3	Statistische Verfahren.....	33

4	Ergebnisse.....	35
4.1	Methodische Voruntersuchungen.....	35
4.1.1	Prüfung auf Normalverteilung.....	35
4.1.2	Vergleich der EEG-Aufnahmequalität.....	35
4.1.3	Überprüfen der Hemisphärenunterschiede.....	35
4.1.4	Definition von starker und schwacher LDAEP.....	36
4.1.5	Voruntersuchungen zum Einfluss von Kovariablen auf die LDAEP.....	36
4.1.5.1	Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern und den Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP.....	36
4.1.5.2	Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern und der LDAEP.....	37
4.1.5.2.1	Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der LDAEP.....	37
4.1.5.2.2	Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der LDAEP.....	37
4.1.5.2.3	Zusammenhang zwischen dem Familienstand und der LDAEP.....	38
4.1.5.2.4	Zusammenhang zwischen einer Erstmanifestation und der LDAEP.....	38
4.1.5.2.5	Zusammenhang zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Episode und der LDAEP.....	38
4.1.5.2.6	Zusammenhang zwischen der Anzahl der depressiven Phasen und der LDAEP.....	38
4.1.5.2.7	Zusammenhang zwischen der Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte und der LDAEP.....	39
4.1.5.2.8	Zusammenhang zwischen einer Suizidalität und der LDAEP.....	39
4.1.5.2.9	Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und der LDAEP.....	39
4.1.5.2.10	Zusammenhang zwischen der Medikation und der LDAEP.....	39
4.1.5.2.11	Zusammenhang zwischen der Anzahl der Wachtherapien und der LDAEP.....	40
4.1.6	Zusammenfassung.....	40
4.2	Hauptuntersuchung.....	41
4.2.1	Prädiktionsfähigkeit der starken und schwachen LDAEP für die Wachtherapie-Response.....	41
4.2.2	Zusammenhang zwischen der Response und der LDAEP.....	42
4.2.3	Prädiktionsfähigkeit der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie bei den Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP.....	42
4.2.4	Korrelationen zwischen der LDAEP und dem Einfluss der Wachtherapie auf die Depressionsskalen	42
4.2.5	Abnahme der LDAEP nach Wachtherapie bei Respondern.....	43
4.2.6	Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Parametern der LDAEP.....	43

4.2.7	Zusammenfassung.....	44
4.3	Zusatzuntersuchungen.....	44
4.3.1	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Kovariablen und der Wachtherapie-Response.....	44
4.3.1.1	Einfluss von Kovariablen auf Wachtherapie-Responder und Nonresponder.....	45
4.3.1.2	Zusammenhänge zwischen Medikation und Wachtherapie-Response.....	45
4.3.2	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Kovariablen und dem Depressionsgrad.....	46
4.3.2.1	Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Depressionskalen.....	46
4.3.2.2	Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den Depressionsskalen.....	46
4.3.2.3	Zusammenhang zwischen dem Familienstand und den Depressionsskalen.....	47
4.3.2.4	Zusammenhang zwischen einer Erstmanifestation der Depression und den Depressionsskalen.....	47
4.3.2.5	Zusammenhang zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Episode und den Depressionsskalen.....	47
4.3.2.6	Zusammenhang zwischen der Anzahl der depressiven Phasen und den Depressionsskalen.....	47
4.3.2.7	Zusammenhang zwischen der Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte und den Depressionsskalen.....	48
4.3.2.8	Zusammenhang zwischen einem Suizidversuch und den Depressionsskalen.....	48
4.3.2.9	Zusammenhang zwischen einem Suizidversuch und dem Geschlecht	48
4.3.2.10	Zusammenhang zwischen der Medikation und der Depressivität.....	48
4.3.2.11	Zusammenhang zwischen der Anzahl der Wachtherapien im Haus und den Depressionsskalen.....	49
4.3.3	Einfluss der Wachtherapie auf die Depressivität.....	49
4.3.4	Wachtherapie-Response.....	57
4.3.5	Zusammenhang zwischen einem Morgentief und der Response.....	57
4.3.6	Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und der Response.....	59
4.3.7	Korrelation zwischen den verschiedenen Depressionsskalen.....	59
4.3.8	Zusammenhang zwischen den einzelnen Kovariablen.....	60
4.3.9	Zusammenfassung.....	60
5	Diskussion.....	62
5.1	Die LDAEP als Prädiktor der Wachtherapie-Response.....	62
5.2	Abnahme der LDAEP nach Wachtherapie bei Respondern.....	65

5.3	Einflüsse auf die LDAEP.....	66
5.3.1	Demographische und klinische Einflüsse auf die Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP.....	66
5.3.2	Demographische und klinische Einflüsse auf die LDAEP.....	66
5.3.2.1	Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern und der LDAEP.....	66
5.3.2.2	Zusammenhang zwischen einer Suizidalität und der LDAEP.....	67
5.3.2.3	Zusammenhang zwischen der Medikation und der LDAEP.....	67
5.4	Einflüsse auf die Wachtherapie-Response.....	68
5.5	Einflüsse auf die Depressivität.....	69
5.6	Wachtherapie-Response.....	70
5.7	Das Morgentief als Prädiktor der Wachtherapie-Response.....	72
5.8	Aussagekraft der Depressionsskalen.....	72
5.9	Kritik an der Methode.....	73
5.9.1	Geringe Fallzahlen.....	73
5.9.2	Mögliche Veränderung der Ergebnisse durch die unterschiedliche Medikation.....	73
5.9.3	Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe.....	73
5.9.4	Unschärfe bei der Erfassung der Depressionsschwere.....	74
5.10	Schlußfolgerungen.....	74
6	Zusammenfassung.....	76
7	Literaturverzeichnis.....	78
8	Anhang.....	107
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	107
8.2	Tabellen.....	109
8.3	Abbildungen.....	150
8.4	ICD 10: Affektive Störungen (F30-F39).....	167
9	Danksagung.....	175
10	Lebenslauf.....	176

„Am Morgen wachte ich auf und mit mir meine Schwermut. Und schon heute zeigte sich die spätere Regel, dass auf eine gute Nacht ein schlechter Tag folgte und umgekehrt. Solch ein närrisches Spiel treiben mit uns kranke Nerven. Haben sie nachts geruht, so plagen sie tagsüber, waren sie nachts schlaflos, so bleiben sie den folgenden Tag zahm, oder richtiger, die Aufregung und Spannung der Nacht dauert fort und verhüttet Depressionen.“

1 Einleitung

Der obige Tagebucheintrag von Dr. Heinroth Hansjakob, Theologe, Politiker und Schriftsteller, stammt aus dem Jahr 1894, nach dem er 56-jährig an einer schweren Depression erkrankt war. Aber schon 1818 wird die „Schlafentziehung“ zur Behandlung von Seelenstörungen wie folgt beschrieben (Heinroth, 1818): „.... ein Mittel, welches grausam scheint, aber doch wohlthätig wirkt: die Kranken werden von Zeit zu Zeit, wenn sie sich dem Schlafe überlassen wollen, geweckt“. Die Wachtherapie ist nicht nur eine schon seit langem praktizierte Therapieform bei Depressionen, sie ist auch eine Therapie, die innerhalb von Stunden ihre antidepressive Wirkung entfaltet. Gelänge es, mehr über die Wirkmechanismen der Wachtherapie zu erfahren, bedeutete das auch einen Wissenszuwachs über Depressionen und antidepressive Therapien insgesamt.

1.1 Depression

Die große Bedeutung der depressiven Erkrankungen ergibt sich sowohl aus ihrer Häufigkeit als auch aus ihrem schweren, oft lebensbedrohlichen Charakter. Die WHO-Studie „The Global Burden of Disease“ (Murray und Lopez 1997) nennt die Depression unter den häufigsten Krankheiten in den entwickelten Ländern an erster Stelle. Die Lebenszeitprävalenz beträgt 7-18% (Tölle 1999), wobei 18,7% der Frauen und 6,4% der Männer betroffen sind (Wittchen 1992).

Sie geht mit depressiver Verstimmung, Niedergeschlagenheit, Freudlosigkeit, Hoffnungslosigkeit, einem „Gefühl der Gefühllosigkeit“, Angst, Vermeidungsverhalten, sozialem Rückzug, Interessenlosigkeit, Konzentrationsstörung, Entscheidungsunfähigkeit, vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühlen, Selbstvorwürfen, Antriebsarmut oder Unruhe, Schlafstörungen, Appetitstörungen, Libidoverlust, Amenorrhoe oder Somatisierung einher. Bis zu 55% aller depressiven Patienten leiden unter Suizidalität, 3-4% aller depressiven Patienten nehmen sich das Leben, bei schweren Depressionen sogar 15-20%. Depressionsformen mit psychotischen Symptomen wie Schuldwahn, Verarmungswahn, hypochondrischer Wahn und Sinnestäuschungen sind seltener. Zur Diagnosestellung müssen die Symptome über mehr als 14 Tage vorgelegen haben. Eine Depression verläuft in Phasen, die in der Regel remittieren, ohne wesentliche Persönlichkeitsveränderungen zu

hinterlassen. Die durchschnittliche Phasendauer einer unbehandelten Depression liegt bei 4-8 Monaten. Die beschwerdefreie Phase zwischen den depressiven Episoden beträgt in der Regel mehrere Jahre. In mehr als 50% der Fälle folgt eine zweite depressive Episode. 80-90% der Patienten mit zwei Episoden erkranken ein weiteres Mal. Mit zunehmendem Fortschreiten der Depression werden die Krankheitsphasen länger und die beschwerdefreien Intervalle kürzer (Althaus et Hegerl 2005).

Man unterscheidet deskriptiv zwischen depressiven Episoden und rezidivierenden depressiven Störungen. Die Schwere der Depression wird als leicht, mittelgradig, schwer oder schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen bezeichnet. Bei der selteneren bipolaren affektiven Störung wechselt sich Manie und Depression ab. Früher unterschied man nach der Ursache endogene, reaktive und neurotische Formen und nach dem Alter „Altersdepressionen“ sowie nach der Jahreszeit mit im Winter gehäuften Schüben die saisonale depressive Störung. Unabhängig von der Ursache sind Depressionen durch Antidepressiva abkürzbar. Zur genaueren Beschreibung der Depressionsform findet in dieser Arbeit der Katalog gemäß der International Classification of Diseases (ICD-10) Anwendung. Daneben wird auch häufig das diagnostische und statistische Manual psychischer Störungen (DSM-IV) der amerikanischen psychiatrischen Vereinigung (American Psychiatric Association, 1994) in der Literatur verwendet.

1.2 Neurobiologie der Depression

1.2.1 An Depressionen beteiligte Neurotransmitter

Die Informationsweitergabe im Zentralen Nervensystem (ZNS) erfolgt unter anderem durch Neurotransmitter. Davon sind bereits mehr als 100 entdeckt worden. An der Pathogenese depressiver Erkrankungen sind eine Vielzahl von Neurotransmitter, Hormone und Zytokine beteiligt. Die Neurobiologie der Depression ist nur ansatzweise geklärt, wobei durch die Therapierbarkeit der Depression mit serotonergen und noradrenergen Medikamenten monoaminerge Systeme im Vordergrund der Betrachtung stehen. Diese werden hier kurz aufgeführt. Daneben könnten Stresshormone wie Cortison noch eine größere Rolle spielen.

Aufgrund der Komplexität des Gehirns und der Schwierigkeit, direkte Messungen dort durchzuführen, liefern oft nur indirekte Messungen Hinweise auf beteiligte Botenstoffe.

Monoaminerge Systeme

Monoaminerge Zellgruppen erlangten eine enorme Bedeutung angesichts der Tatsache, dass ein erheblicher Teil aller Psychopharmaka im monoaminernen System inhibitorisch oder exzitatorisch ansetzt. Dies führte zur relevantesten Theorie der Depression, der Monoamin-Mangel-Hypothese (Hasler 2010). Monoamine sind Decarboxylierungsderivate von Aminosäuren und treten in erster Linie als Dopamin, Noradrenalin und Serotonin in Erscheinung, wobei Dopamin die Vorstufe von Noradrenalin ist.

Dopaminerge Zellgruppen

Die dopaminernen Neurone liegen vor allem im Mittel- und Zwischenhirn. Die größte dopaminerde Zellgruppe ist die Pars compacta der Substantia nigra und hemmt im Corpus striatum cholinerge Interneurone. Ihre Aufgabe besteht in der Kontrolle und Regulation von Bewegungsimpulsen und -abläufen. Ihre Degeneration führt zu Morbus Parkinson.

Mesolimbische dopaminerde Neurone nah der Substantia nigra projizieren ins limbische System. Sie sind bei der Empfindung von Lust und Freude vermehrt aktiv, so dass man von der mesolimbischen dopaminernen „Belohnungsbahn“ spricht. Auch viele abhängigkeitserzeugende Stoffe wie Alkohol, Nikotin, Amphetamine und Morphin steigern die Freisetzung von Dopamin dort. Ebenso wird die antipsychotische Wirkung von Dopaminrezeptor-Antagonisten (Neuroleptika) der Blockade von Rezeptoren in den limbischen Innervationsgebieten zugeschrieben. (Forth, Henschler, Rummel 2005; Trepel 2004)

Bei der Depressionsentstehung und -behandlung wird die Rolle des Dopaminsystems zunehmend als wichtig erachtet. Kalia (2005) nennt Dopamin zusammen mit Serotonin, Noradrenalin, Glutamat und Gamma-Aminobuttersäure. Malhi et al. (2005) schlagen sogar vor, depressive Subtypen zu unterscheiden. Durch die unterschiedliche Mitwirkung der serotonergen, noradrenergen und dopaminernen Neurotransmitter käme es zu phänotypischen Unterschieden, wonach man die Therapie ausrichten könne. Dabei ist die Rolle des Dopamins in der Depression jedoch noch unklar. Nach einer Bildgebungsstudie von D'haenen et Bossuyt (1994) könnte es einen Anstieg der D2-Rezeptordichte bei Depressiven geben. Auch in der SPECT-Untersuchung (single photon emission computed tomography) von Laasonen-Balk et al. (1999) war die Dopamin-Rezeptordichte in den Basalganglien bei depressiven Patienten erhöht. Umgekehrt zeigten SPECT-Daten eine Reduktion der striatalen Dopamin-D2-Rezeptoren auf den antidepressiven Effekt der präfrontalen repetitiven transcranialen Magnetstimulation (rTMS) hin. RTMS löste außerdem in präklinischen Studien eine Dopaminausschüttung in mesostriatalen und mesolimbischen Bereichen aus. (Pogarell et al. 2006)

Eine FDG-PET-Untersuchung (18F-Fluorodeoxy-Glucose Positronen-Emissions-Tomographie) zeigte nach Einnahme des Dopamin-Rezeptor-Agonisten Pramipexol einen normalisierten Stoffwechsel im linken unteren parietalen Kortex und im mittleren frontopolaren corticalen Bereich des anteromedialen präfrontalen Kortex bei depressiven Patienten (Mah et al. 2010). Eine Untersuchung an Mäusen (Renard et al. 2004) deutete darauf hin, dass eine hohe Dopaminkonzentration im Gehirn ein limitierender Faktor für die Wirkung von Antidepressiva sein könnte, mehr bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Trizyklischen Antidepressiva und weniger bei Bupropion, einem Dopamin-Wiederaufnahmehemmer. Das Abbauprodukt Homovanillinmandelsäure (HVA) war dagegen bei depressiven Patienten im Liquor erniedrigt (Spoont 1992).

Therapiestudien zeigten antidepressive Eigenschaften des Dopamin-Rezeptor-Agonisten Pramipexol (Goldberg et al. 2004) und des Dopamin-Wiederaufnahmehemmers Bupropion. Bupropion scheint dabei schwache dopaminerige Mechanismen und lang wirkende noradrenerge Effekte zu haben (Ascher et al. 1995). Doch auch Dopamin-Rezeptor-Antagonisten scheinen, zusammen mit Standardantidepressiva, einen antidepressiven Effekt bei Patienten mit einer behandlungsresistenten Depression zu erzielen (Dailly et al. 2004). Gleichzeitig stellte eine Untersuchung von Kugaya et al. (2003) dar, dass auch selektiv-serotonerge Psychopharmaka das dopaminerige Neurotransmitter-System beeinflussen. Sie untersuchten die Veränderung der Serotonin- und Dopamin-Transporter während einer antidepressiven Therapie mittels einer SPECT-Untersuchung. Das SSRI Citalopram hemmte die Serotonin-Transporter und verursachte einen Anstieg der Dopamin-Transporter im Striatum. Der Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion hatte keinen solchen Effekt.

Insgesamt legen sowohl Bildgebungsstudien bei depressiven Patienten, Therapiestudien von Dopaminagonisten und -antagonisten, neurobiochemische Ergebnisse sowie dopaminerige Modulationen durch SSRI eine Assoziation zwischen depressiven Störungen und der zentralen Dopaminaktivität nahe.

Noradrenerge Zellgruppen

In erster Linie spricht die antidepressive Wirkung noradrenerger Psychopharmaka für einen Zusammenhang zwischen noradrenerger Neurotransmission und Depression. Neben den über das serotonerge System wirkenden Antidepressiva gehören die noradrenerg wirkenden zu den wichtigsten Antidepressiva (Gartlehner et al. 2008, Hasler 2010, Dell'osso et al. 2010).

Bei depressiven Patienten wurde ein Rückgang des noradrenergen Stoffwechsels, eine verminderte Dichte noradrenerger Rezeptoren im Locus coeruleus und ein Anstieg des Enzyms Tyrosinhydroxylase, das wichtig für die Biosynthese von Noradrenalin ist, gefunden (Hasler 2010).

Auch der Zusammenhang zwischen der Urinausscheidung des Noradrenalin-Metaboliten Methoxyhydroxyphenylglykol (MHPG) und dem Ansprechen auf noradrenerge Antidepressiva wurde in zahlreichen Studien untersucht. Es zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse (Kelwala et al. 1983). Allerdings stammt ein Großteil des im Urin nachgewiesenen MHPG nicht aus der zentralnervösen Neurotransmission (Möller et al. 1988).

Im Gehirn von depressiven Suizidopfern fand man post mortem einen Anstieg von alpha-2- und beta-2-Adrenozeptoren sowie von Tyrosinhydroxylase (Pandey et Dwivedi 2007).

Der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Desipramin beendete die erlernte Immobilität von Ratten im forcierten Schwimmtest (der als Korrelat von Hoffnungslosigkeit und schlechter Stimmung beim Tier gilt), was nahe legt, dass diese durch das noradrenerge System vermittelt wird (Drugan et al. 2010).

Da es keine Methode gibt, mit der man selektiv die zentrale Noradrenalinzufuhr vermindern könnte, und kein bildgebendes Verfahren, um das zentrale noradrenerge System zu untersuchen, fehlt ein solider Nachweis für Veränderungen dieses Systems in der Depression (Hasler 2010).

1.2.2 Das serotonerge System und seine Rolle bei depressiven Erkrankungen

Serotonerge Zellgruppen sind im Hirnstamm konzentriert in den Raphe-Kernen zu finden. Diese circa 500 000 Nervenzellen (im Vergleich zu den 100 Milliarden Neuronen des Gehirns) projizieren in das gesamte ZNS (Hegerl, Althaus, Reiners 2005), vor allem in die primären sensorischen Cortices. Insbesondere in der Lamina IV war die serotonerge Aktivität erhöht und fiel im Übergang zu den sekundären sensorischen Cortices deutlich ab (Morrison et Foote 1986, Winer 1984).

Serotonerge Zellgruppen verändern und sensitivieren die synaptischen Verbindungen zwischen Neuronen und sind so beteiligt am Informationsprozess, am Lernen, an der Entstehung des Gedächtnisses und an der Feinabstimmung des Verhaltens (Kandel 2006). Man nimmt an, dass sie Aggressionen (Martin et al., 1989), den Sexualtrieb und den Appetit hemmen und den Schlaf und die Stimmung verbessern (Siever et al., 1991). Durch Projektionen ins „arousal system“ nehmen serotonerge Neurone Einfluss auf die Schlaf-Wach-Rhythmen. Die Projektion ins Hinterhorn des Rückenmarks moduliert die Endorphinausschüttung und damit die Schmerzwahrnehmung. Auf diese Weise lässt sich erklären, warum man mit Stoffen, die die Serotoninwirkung im ZNS verstärken, schmerzhemmend einwirken kann. Aufgrund der Wirkmechanismen der Antidepressiva nimmt man an, dass die ins limbische System gerichteten Fasern eine Rolle bei manisch-depressiven Erkrankungen spielen (Trepel 1995, Forth 2005). Trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhöhen

die Serotonininkonzentration im synaptischen Spalt und verändern die Häufigkeit von Serotonin-Rezeptoren an prä- und postsynaptischen Endigungen (Dudel 2001).

In verschiedenen Studien fand man eine erniedrigte Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), dem Haupt-Serotonin-Metaboliten, im Liquor von depressiven Patienten nach Gabe von Probenecid (van Praag et al. 1970, 1973, Sjostrom 1973, Bowers 1974, Goodwin et al. 1977). Bei Orlikov et al. (1994) fiel die Serumkonzentration des Tryptophanmetaboliten Kynurenin in der Depression und normalisierte sich der nach Behandlung. Außerdem zeigten Post-mortem-Untersuchungen an Gehirnen depressiver Patienten einen erniedrigten Serotonin- und 5-HIAA-Spiegel in den Raphe nuclei, dem Hauptort serotonerger Neuronen (Shaw et al. 1967, Bourne et al. 1968, Lloyd et al. 1974, Birkmayer et al. 1975, Beskow et al. 1976, Cochran et al. 1976). Parachlorophenylalanin, ein selektiver Hemmer der Serotonin synthese, konnte Depressionen induzieren und beeinflusste den Therapieerfolg des MAO-Hemmers Tranylcypromin bei depressiven Patienten (Shopsin 1976). Patienten, die mit serotonergen Antidepressiva oder Lichttherapie behandelt wurden, reagierten auf eine Tryptophan-freie Diät mit einem Stimmungsabfall (Delgado 1990, 1999, Neumeister 1997, 1998).

Depressive Patienten, die eine erniedrigte 5-HIAA-Konzentration im Liquor aufwiesen, sprachen in verschiedenen Studien besser auf serotonerge Antidepressiva an (Van Praag 1977, Van Praag et De Hann 1980, Aberg Wistedt et al. 1981, 1982, Maas et al. 1984; Zusammenfassung siehe Möller 2005).

Auch zwischen Suizidalität und serotonergem System konnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Mortalität durch Suizidalität beträgt bei Personen mit rezidivierenden depressiven Episoden fast 15%. Als Prädispositionsfaktor für Suizidalität wird eine verminderte Aktivität der serotonergen Neuronen und ein postsynaptischer Anstieg der Serotoninrezeptoren im ventralen präfrontalen Kortex diskutiert (Mann 1998). Eine Aufgabe des präfrontalen Kortex ist Hemmung, auch der aggressiven Impulse. Bei Untersuchungen post mortem an Gehirngewebe von Suizidopfern fand sich ein niedriger Serotonin-Spiegel im Stammhirn. Desgleichen war der 5-Hydroxyindolessigsäure-Spiegel (5-HIAA-Spiegel) im Liquor in vivo nach einem versuchten Suizid erniedrigt. (Stanley, Mann und Cohen 1986, Asberg 1997, Nordström et al. 1994, Roy et al. 1986, Cooper et al. 1992) Die Hypothese, dass depressive Erkrankungen wohl auf eine Störung des Serotoninstoffwechsels beruhen, konnte durch eine Reihe von Befunden gestützt werden, ist aber weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen, da möglicherweise nur manche und nicht alle depressiven Patienten Auffälligkeiten im serotonergen System aufweisen (Hegerl 1998b), was sich auch im Therapieerfolg mit der Behandlung durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer widerspiegelt.

Eine neue Richtung erhielt die Diskussion durch die Arbeit von Roland Duman und Rene Hen, die

feststellten, dass Stress und Depression zu einer Atrophie von Neuronen im Hippocampus, Antidepressiva im Gyrus dentatus des Hippocampus zu einer Steigerung der Entwicklung neuer Nervenzellen aus Stammzellen führten. Diese wurden binnen zwei bis drei Wochen mit anderen Zellen des Gyrus dentatus vernetzt. So lange brauchen Antidepressiva in der Regel bis zur Linderung der Depressionssymptome (Kandel 2006, Duman et al. 1997). Santarelli et. al. zeigten bei Mäusen, dass sich deren Angstverhalten durch Antidepressiva nach einem Monat deutlich vermindert hatte. Der Effekt sei dabei durch Fluoxetin über 5-HT 1A-Rezeptoren und bei Trizyklischen Antidepressiva über andere Wege vermittelt worden und führte zu einem Neuronenwachstum im Hippocampus um 60%. Bestrahlte man den Hippocampus, kam es nicht zum Neuronenwachstum und der antidepressive Effekt blieb aus. (Santarelli et al. 2003, Spitzer 2004)

Beeinflusst das serotonerge System auch viele Bereiche des ZNS, so wird es selbst ebenso durch Nervenzellen anderer Neurotransmittersysteme moduliert. Glutamaterge Neurone z.B. aus dem präfrontalen Kortex, noradrenerge Afferenzen, lokale Interneurone, die über GABA einen inhibitorischen Einfluss ausüben, sowie Acetylcholin, Histamin und Peptide sollen die serotonerge Aktivität regulieren (Javitt et al., 1995, Mitzdorf, 1985; Vaughan und Arezzo, 1988; Wolpaw, 1979).

1.3 Wachtherapie

1.3.1 Wachtherapie als antidepressive Therapie

Schlaf und Depression sind eng miteinander verbunden. 90% aller depressiven Patienten leiden unter Schlafstörungen (Mendelson et al. 1977). In allen operationalisierten psychiatrischen Diagnosesystemen sowie in den meisten Skalen zur Erfassung depressiver Symptomatik gehören Schlafstörungen zu den diagnostischen Kriterien für depressive Erkrankungen (Wiegand 1995). Es kommt vor allem zu einer Verkürzung der REM-Latenz und zu einer gesteigerten REM-Dichte sowie zu einer Reduktion der Tiefschlafmenge (Lauer et al. 1998, Kupfer et al. 1982). Für eine Verbindung zwischen dem Schlaf und der Pathophysiologie der Depression spricht auch die antidepressive Wirkung der Wachtherapie. Binnen Stunden kann es zu einer Stimmungsaufhellung kommen. So ist zu vermuten, dass durch die Kenntnis der Wirkmechanismen der Wachtherapie Aufschluss über die Neurobiologie der Depression und antidepressiver Therapien allgemein gewonnen werden könnte. Seit 1966 wird die Wachtherapie zur Behandlung depressiver Patienten systematisch angewandt (Schulte 1966, 1971). Durch zahlreiche Studien ist ihre Wirksamkeit mittlerweile belegt (Wu und Bunney 1990, Pflug und Tölle 1971b, Rudolf et al. 1977, Gerner et al. 1979, Gillin 1983, Kuhs und Tölle 1986, 1991). Die Ansprechraten der Wachtherapie wird in der Literatur mit 40% - 70% ange-

geben. Wu und Bunney (1990) kamen in ihrer Zusammenfassung von über 60 Studien bei mehr als 1700 Patienten auf eine Response-Rate von 59%. Die Response-Definitionen unterscheiden sich in den verschiedenen Studien. Es werden Fremd- und Selbstbeurteilungsfragebögen benutzt. Meist wird eine 30%ige Reduktion der Scores in der Hamilton-Depressions-Skala (Hamilton 1967) nach der Wachtherapie als Kriterium verwendet. Es finden sich jedoch auch Definitionen, die die morgendlichen Messwerte am Tag vor und am Tag der Wachtherapie zu Grunde legen, oder Mittelwerte von mehreren Messungen über den Tag vor und der Wachtherapie verwenden.

Neben der antidepressiven Wirkung der Wachtherapie konnte eine aktivierende Wirkung mit Verringerung der psychomotorischen Hemmung, eine Verbesserung einer Konzentrationsstörung und eine verbesserte objektive Schlafkontinuität in der „Erholungsnacht“ (bei Respondern und Nonrespondern) nachgewiesen werden (Übersicht bei Wiegand 1995 und Riemann 2001).

Eine markante Stimmungsaufhellung beginnt überwiegend in den frühen Morgenstunden der Wachtherapienacht, um sich dann über den ganzen folgenden Tag fortzusetzen. Die meisten Autoren beschreiben eine Stimmungsdifferenz zwischen Respondern und Nonrespondern ab 5 – 7 Uhr (Wiegand 1995). Nach van den Hoofdakker und Beersma (1988) besteht der Wachtherapieeffekt in einer „Konservierung“ der Stimmungsaufhellung des Vorabends. Bei 80% der Patienten endet die Besserung nach einer erfolgreichen Wachtherapie, wenn sie von ihrer nächsten Schlafepisode erwachen (Kuhs und Tölle 1986, Wu und Bunney 1990, Leibenluft und Wehr 1992). Auch schon kurze Schlafepisoden ab 90 Sekunden können die Stimmung wieder deutlich verschlechtern (Wiegand et al. 1987, 1993, Dressing et al. 1992, Riemann et al. 1993), wobei die Stimmungsverschlechterung von der Tageszeit des Schlafes abhängt. So zeigte die Hälfte der Patienten durch eine Schlafepisode am Morgen eine Stimmungsverschlechterung, am Nachmittag dagegen wurde die Stimmung kaum beeinflusst (Wiegand 1993).

Bei manchen Patienten kommt es erst am zweiten Tag, nach durchschlafener Nacht, zu einem Wachtherapieeffekt (Matussek et al. 1974, Schmocker et al. 1975, Loosen et al. 1974, Bhanji et al. 1978). Kasper et al. (1990b) sieht in einer „Tag-2-Response“ einen prädiktiven Wert für das Ansprechen auf das überwiegend noradrenerg wirkende Antidepressivum Maprotilin, im Gegensatz zum überwiegend serotonergen Fluvoxamin. Fähndrich (1981) fand eine „Tag-2-Response“ vor allem bei neurotisch depressiven Patienten.

Zusätzlich zu antidepressiver Medikation angewandt scheint die Wachtherapie sowohl deren Wirksamkeit zu verstärken (Dessauer et al. 1985), als auch deren Wirkungseintritt zu beschleunigen (Loosen et al. 1976, Elsenga und van den Hoofdakker 1980, 1982, 1983, van Bemmel und van den Hoofdakker 1981). Dieses Ergebnis konnte von Wiegand (1995) nicht bestätigt werden.

Endogen Depressive sprechen auf die Wachtherapie am besten an, während neurotisch Depressive

schlecht auf Schlafentzug reagieren (Wahlländer 1981). Für das Ansprechen auf die Therapie können ausgeprägte Schlafstörungen ein vorsichtiger Indikator sein (Roy-Byrne et al. 1984). Auch typische Stimmungsschwankungen weisen auf eine erhöhte Response-Rate hin. So sprechen Patienten mit einem Morgentief signifikant besser auf eine Wachtherapie an als Patienten ohne entsprechende Stimmungsschwankungen. Eine deutliche Beziehung zwischen dem Vorhandensein und Ausmaß von Tagesschwankungen wie das Morgentief und das Stimmungshoch am Abend und dem Ansprechen auf die Wachtherapie fanden Cole und Müller (1976), van Scheyen (1977), Rudolf und Tölle (1978), Schilgen und Tölle (1980), Roy-Byrne (1984), Elsenga und van den Hoofdakker (1987), Haug et al. (1987), Cole und Kripke (1989), Riemann et al. (1990), Reinink et al. (1990), Riemann et al. (1991), Haug (1992) und Wiegand (1995). Nur 50% der Patienten ohne Tageschwankungen und weniger als die Hälfte der Patienten mit einem Abendtief zeigten ein Ansprechen auf die Wachtherapie gegenüber 75% der Patienten mit einem Morgentief (Riemann et al. 1990). Auch Bouhuys (1991) sah eine Beziehung zwischen dem Auftreten inverser Tagesschwankungen und einer Wachtherapie-Nonresponse. Demgegenüber konnten Pflug (1976) und Waldmann et al. (1979) keinen Zusammenhang beobachten.

Im Hinblick auf Alter, Alter bei Erstmanifestation, Dauer der gegenwärtigen Episode, Depressionsschwere, Pharmakotherapie, Diagnose und Anzahl vorhergehender depressiver oder (hypo-)maner Episoden zeigte sich bezüglich des Therapieerfolgs keine Korrelation (König et al. 1997). Auch von psychologischen Faktoren, wie der Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung oder der Erwartungshaltung des Patienten, ist der Wachtherapieerfolg unabhängig (Buddeberg und Dittrich 1978).

Zu einer Abflachung von Herzfrequenz und Blutdruck kommt es nach Rudolf und Tölle (1978) durch die Wachtherapie besonders bei Respondern. Nach Pflug et al. (1981) sinkt die Körpertemperatur am Wachtherapietag ab. Nach Goetze und Tölle (1987) hat die Wachtherapie keinen Einfluss auf den Verlauf der zirkadianen Temperaturkurve. (Näheres siehe Wiegand 1995)

Man unterscheidet verschiedene Varianten der Wachtherapie. Die älteste Methode ist die *totale Wachtherapie*. Hierbei beträgt die Dauer des Schlafentzugs meist 36 bis 40 Stunden.

Heute wird in der Regel die *partielle Wachtherapie* angewandt. Dabei beschränkt man den Schlafentzug auf die erste oder zweite Nachhälfte. Dieses Procedere ist für die Patienten angenehmer und wird deshalb dem totalen Schlafentzug inzwischen vorgezogen. Die Wirkung der partiellen Wachtherapie in der zweiten Nachhälfte (Weckzeit 1:30 Uhr) ist der der totalen Wachtherapie vergleichbar (Schilgen und Tölle 1980, Goetze und Tölle 1981, Elsenga et al. 1990, Sack et al. 1988a, Baxter et al. 1986, Holsboer-Trachsler et al. 1988).

Eine experimentelle Variante ist der *selektive REM-Schlaf-Entzug* (Traumschlaf, REM = Rapid-Eye-Movement). Vogel (1975) und Vogel et al. (1980) weckten 3 Wochen lang depressive Patienten zu Beginn jeder REM-Phase (zuerst eine Serie von 6 Nächten mit Wecken, dann eine Erholungsnacht, anschließend wieder 6 Nächte mit Wecken). Daraufhin stellte sich bei endogen Depressiven ein antidepressiver Effekt ein, der dem von Imipramin vergleichbar war.

Eine vierte Variante ist die *Schlafphasenvorverlagerung*. Durch eine tägliche Vorverlagerung der Schlafphase um 6 Stunden über mehrere Tage bis zwei Wochen konnten vollständige oder partielle Remissionen erzielt werden (Wehr et al 1979, Wehr und Wirz-Justice 1981) oder Rezidive nach erfolgreicher totaler Wachtherapie verhindert werden (Vollmann und Berger 1993, Riemann et al. 1995, Elsenga 1992). Souêtre et al. (1991) legten in einer Übersicht dar, dass von 20 behandelten Patienten 75% auf eine 2-3 wöchige Schlafphasenvorverlagerung respondierten. König et al. (1997) untersuchten 33 Patienten, wovon 61% der Wachtherapie-Responder die Stimmung mit Hilfe der Schlafphasenvorverlagerung stabilisieren konnten. Riemann et al. (2005) zeigten in einer Übersicht, dass 50-70% der 185 untersuchten Patienten für den Zeitraum von ca. einer Woche positiv auf das Verfahren ansprachen. Die Rückkehr zum normalen Schlaf-Wach-Rhythmus führte jedoch wieder zu einem Rückfall in die Depression.

Die *serielle Wachtherapie* hat das Ziel, die Wirkung der Wachtherapie durch Wiederholung zu steigern. Die Behandlungsintervalle und -dauer variieren je nach einzelnen Studien sehr stark. Insgesamt zeigten sich ermutigende Ergebnisse, die von vollständiger Remission bei 30% der (unmedizierten) Patienten bis zu Besserung von bis dahin therapierefraktären medizierten Patienten gingen. Die erfolgreichste Art der seriellen Wachtherapie scheint in partiellen Wachtherapien nach einer anfänglichen totalen Wachtherapie ohne „Normalschlafnächte“ zu liegen. Hier konnte ein kumulativer Wachtherapieeffekt ohne nennenswerte Rückschritte erzielt werden (Dessauer et al. 1985, Holsboer-Trachsler und Ernst 1986, Sack et al. 1988a). Interessanterweise entspricht die Schlafenszeit bei der seriellen Wachtherapie mit partiellen Wachtherapien den Ausführungen Theodor Stöckmanns, der Ende des 19. Jahrhunderts den „Naturschlaf“ von 19:30 Uhr bis 23:30 Uhr als den „natürlichen und heilsamen Schlafrhythmus“ bekannt machte, dem er die Heilung aller möglicher Krankheiten zuschrieb (Stöckmann 2005).

Waren zwei oder drei „Normalschlafnächte“ zwischen den Wachtherapienächten, war kein nennenswerter „kumulativer“ Effekt zu beobachten. In den meisten Studien variierte die Wirkung der einzelnen Wachtherapien intraindividuell stark, eine konstante Response oder Nonresponse bestand häufig nicht (Wiegand 1995).

1.3.2 Mögliche Wirkmechanismen in der Wachtherapie

Von der Erforschung der Wirkmechanismen der Wachtherapie verspricht man sich Erkenntnisse über die Depression und die antidepressive Therapie im Allgemeinen. Verschiedene Neurotransmitter und Hormone waren bisher Gegenstand der Forschung.

Schilddrüsenhormone

Während und nach einer Wachtherapie wird bei Depressiven und Gesunden der physiologische nächtliche Thyreotropin (TSH) -Anstieg gleichermaßen gesteigert, alle Schilddrüsenhormone werden vermehrt freigesetzt (Kasper et al. 1988a, Kaschka et al. 1989, Baumgartner et al. 1990b, Kuhs et al. 1996). Folgt eine zweite Wachtherapie allerdings unmittelbar einen Tag nach der ersten, zeigt sich ein signifikanter Abfall von TSH und Trijodthyronin (T3) im Serum unabhängig von der Response (Leibenluft et al. 1993). Insgesamt scheinen die Amplituden des nächtlichen TSH-Anstiegs bei Depressiven gegenüber Gesunden aber reduziert zu sein (Sack et al. 1988b). Dabei ergibt sich ein uneinheitliches Bild. Nach Baumgartner et al. (1990b), Leibenluft et al. (1993) und Kuhs et al. (1995) korreliert der TSH-Spiegel nicht mit der Wachtherapie-Response. Nach Ebert und Kaschka (1995) und Kaschka et al. (1989) zeigen Responder während der Wachtherapie einen stärkeren TSH-Anstieg als Nonresponder. Demgegenüber fanden Baumgartner und Haug (1988) bei Respondern schon vor der Wachtherapie höhere TSH-Werte und einen geringeren Anstieg während der Wachtherapie als bei Nonrespondern. Für Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) ergab sich nach Baumgartner et al. (1990b) ein ähnliches Bild. Vor der Wachtherapie waren die T3- und T4-Spiegel bei Respondern schon höher als bei Nonrespondern und stiegen während der Wachtherapie weniger an.

Glukokortikoide

Welche Rolle Glukokortikoide während der Wachtherapie im antidepressiven Wirkmechanismus spielen, ist noch unklar. Während der Wachtherapie zeigen Depressive und Gesunde ähnliche Cortisolsekretionsmuster. Unabhängig von der Response wird die Cortisolausschüttung gesteigert. Responder und Nonresponder unterscheiden sich auch nicht vor der Wachtherapie (Kasper et al. 1983, Roy-Byrne et al. 1984, Kuhs 1985, Goetze und Tölle 1987, Bouhuys et al. 1990). Während und nach der Wachtherapie haben Responder möglicherweise einen stärkeren Anstieg von Cortisol im Serum als Nonresponder (Yamaguchi et al. 1978, Gerner et al. 1979, Baumgartner et al. 1990b, Ebert und Kaschka 1995). Nach Yamaguchi et al. (1978) besteht eine prädizierende Beziehung zwischen einem niedrigen Cortisolspiegel vor der Wachtherapie und der Response. Auch Gerner et al.

(1979) beobachteten einen niedrigeren Cortisolspiegel bei Respondern vor der Wachtherapie. Sack et al. (1988b), Baumgartner et al. (1990a), Leibenluft et al. (1993), Ebert et al. (1994c) und Kuhs et al. (1995) fanden dagegen keine Veränderung der Serumcorticoide durch die Wachtherapie. (Detaillierte Ausführung siehe Ruhrmann 1996)

Nasrallah et al. (1980), van Scheyen (1984), Holsboer-Trachsler und Ernst (1986) und Holsboer-Trachsler et al. (1988) beschreiben eine Normalisierung des Dexamethason-Suppressions-Test nach der Wachtherapie. Eine ausbleibende Suppression des Cortisols wird bei psychiatrischen Erkrankungen, besonders bei endogenen Depressionen, beobachtet. Eine prädiktive Bedeutung für den Wachtherapieerfolg, die dem Dexamethason-Suppressions-Test in Pilotuntersuchungen zugemessen wurde, konnte in großen Studien nicht bestätigt werden (siehe Kapitany 1996).

Reist et al. (1991) fanden einen Abfall des hypothalamisch sezernierten CRH (Corticotropes Releasing Hormon) und des hypophysär sezernierten ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) nach der Wachtherapie bei depressiven Patienten. Kaschka et al. (1992) sahen bei den Respondern einen signifikanten Abfall des ACTH-Spiegels. Der Abfall von CRH und ACTH könnte Folge einer cortisolbedingten Feedbackhemmung sein. (siehe Ruhrmann 1996)

Prolaktin

Die Prolaktinsekretion, die durch den Schlaf-Wach-Rhythmus gesteuert und dopaminerig gehemmt werden kann, wird laut Ebert et al. (1993) durch eine Wachtherapie verringert, wobei der Abfall bei Respondern möglicherweise stärker ausgeprägt ist als bei Nonrespondern. Keinen Bezug zur Response fanden Kasper et al. (1988a) und Baumgartner et al. (1990b). Leibenluft et al. (1993) und Kuhs et al. (1995) fanden dagegen keinerlei Veränderung der Prolaktinsekretion durch die Wachtherapie.

Wachstumshormon

Eine Stimulation der Wachstumshormon-Ausschüttung beschrieben Baumgartner et al. (1990b) und Reist et al. (1991). Seifritz und Holsboer-Trachsler (1996) sahen eine Unterdrückung der Wachstumshormonausschüttung um Mitternacht und eine deutliche Zunahme zwischen 5:00 bis 8:00 Uhr während der Wachtherapie. Baumgartner et al. (1990b) fand einen größeren Anstieg der Wachstumshormon-Ausschüttung bei Respondern als bei Nonrespondern während der Wachtherapie.

Cholinerge Hyperaktivität

Wu et al (1992) konnten in Studien mit Positronen-Emmissions-Tomographie (PET) bei depressiven Wachtherapie-Respondern einen signifikant höheren Glucoseumsatz als bei Nonrespondern im Bereich des Gyrus Cinguli, der mit vielen cholinergen Afferenzen innerviert ist, beim Übergang von Non-REM-Schlaf zu REM-Schlaf nachweisen, wobei sich der Hypermetabolismus durch eine totale Wachtherapie vollständig zurückbildete.

Der stimmungsaufhellende Effekt der Wachtherapie in der zweiten Nachhälfte oder der totalen Wachtherapie wird durch die zirkadiane Rhythmik des cholinergen Systems erklärt. Durch die Wachtherapie werde eine zusätzliche Stimulation des cholinergen Systems in der morgendlichen vulnerablen Phase durch REM-Schlaf vermieden (Riemann 2005).

Modirrousta et al. (2007) und McKenna et al. (2009) sahen dagegen mittels einer Immunfluoreszenz-Färbung, dass GABA-Rezeptoren auf Membranen cholinriger Neurone des basalen Frontalhirns von Nagetieren während der Wachtherapie zu- und während des Schlafes abnehmen.

GABA-A-Benzodiazepin-Rezeptorsystem

Seifritz und Holsboer-Trachsler (1996) sahen durch den Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil eine Hemmung Wachtherapie-induzierter Veränderungen (des Schlafes nach der Wachtherapie und der Wachstumshormon-Sekretion), weshalb sie eine zumindest teilweise Vermittlung der Wachtherapie-Wirkung über Gamma-Aminobuttersäure (GABA) -A-Rezeptoren vermuten.

Erhöhung der Adenosinkonzentration

Der Neuromodulator Adenosin spielt in der Schlafregulation eine wichtige Rolle. Die Wachtherapie bewirkt eine Erhöhung der Adenosinkonzentration im ZNS und ein Hochregulieren der Adenosin-A1-Rezeptoren, was zu einer Hemmung cholinriger Neuronen führt (Berger et al. 2003).

Dopamin

Zur Rolle des katecholaminergen Neurotransmitters Dopamin in der Wachtherapie gibt es einige Studien. Das dopaminerge Abbauprodukt Homovanillinmandelsäure (HVA) steigt nach einer Wachtherapie an. Vor einer Wachtherapie ist HVA bei Respondern niedriger als bei Nonrespondern und steigt durch eine Wachtherapie bei Respondern, fällt dagegen bei Nonrespondern (Matussek et al. 1974, 1977; Gerner et al. 1979, Roy-Byrne et al. 1984, Müller et al. 1993). Bei „Tag 2 – Respondern“ fand man entsprechende Veränderungen in der folgenden Nacht (Loosen et al. 1974).

Für einen dopaminergen Wirkmechanismus bei der Wachtherapie spricht auch die indirekt in einer IBZM-SPECT-Untersuchung (Iodobenzamid bindet an Dopamin-D2-Rezeptoren) nachgewiesene erhöhte intrasynaptische Dopaminkonzentration bei Respondern nach einer Wachtherapie. Durch bildgebende Verfahren wie PET oder SPECT ließ sich bei depressiven Wachtherapie-Respondern (und nicht-depressiven Kontrollen) vor einer Wachtherapie eine Hyperaktivität des Gyrus cingulatus, des frontoorbitalen Kortex und der Amygdalae (limbischer Hypermetabolismus) nachweisen, der nach der Wachtherapie normalisiert war (Ebert et al. 1991, 1994a, Volks et al. 1992, Wu et al. 1992, 1994). Eine Hyperaktivität der limbisch-thalamisch-kortikalen Schleife wird laut Ebert mit einer reduzierten dopaminergen Neurotransmission in Verbindung gebracht. Dies ließ sich durch eine SPECT-Studie bestätigen, bei der es durch eine Wachtherapie bei Respondern zu einer erhöhten synaptischen Dopaminkonzentration kam (Ebert et al. 1994b). Die Wachtherapie führt demnach zu einer dopaminergen Stimulation.

Noradrenalin

Vom Locus coeruleus geht 70% der noradrenergen Innervation aus. Er feuert relativ konstant mit Ausnahme des REM-Schlafes, der die noradrenerge Ausschüttung stoppt (Siegel et Rogawski 1988). Aber gerade während dieser Zeit ist die Sensitivität der Zielzellen wohl besonders hoch (Siegel et Rogawski 1988, Troncone et al. 1986, Wirz-Justice et al. 1981). Deshalb liegt die Annahme nahe, dass die Aktivierung des ruhenden Locus coeruleus durch die Wachtherapie oder durch selektiven REM-Schlaf-Entzug für den Wachtherapie-Effekt verantwortlich ist (Payne et al.). Messungen von Noradrenalin und dessen Metaboliten in Verbindung mit der Wachtherapie wurden in verschiedenen Studien durchgeführt. Das noradrenerge Abbauprodukt Vanillinmandelsäure (VMA) steigt nach einer Wachtherapie deutlich an, das Abbauprodukt 3-Methoxy-4-hydroxyphe-nylglykol (MHPG) erhöht sich leicht. Bei Respondern kommt es zu einem erhöhten Noradrenalin-spiegel im Liquor und einer gesteigerten Noradrenalinausscheidung. Vor einer Wachtherapie ist VMA bei Respondern niedriger als bei Nonrespondern und steigt durch eine Wachtherapie bei Respondern, fällt dagegen bei Nonrespondern (Matussek et al. 1974, 1977, Gerner et al. 1979, Roy-Byrne et al. 1984, Müller et al. 1993). Bei „Tag 2 – Respondern“ fand man entsprechende Verände-rungen in der folgenden Nacht (Loosen et al. 1974). MHPG ist vor einer Wachtherapie bei Respon-dern höher als bei Nonrespondern und fällt nach einer Wachtherapie bei Respondern, steigt dagegen bei Nonrespondern (Ebert und Kaschka 1995, Gerner et al. 1979, Post et al. 1976, Matussek et al.

1977, Roy-Byrne et al. 1984).

Die Monoaminoxidase (MAO) scheint durch die Wachtherapie nicht beeinflusst zu werden (Wirz-Justice et al. 1976, Fähndrich 1986).

1.3.3 Das serotonerge System und seine Rolle in der Wachtherapie

Einige Untersuchungen (Matussek et Patschke 1963, Borbely et al. 1980, Koella 1984, Wauquier et Dugovic 1990, Petri 1995) unterstützen die These, dass Serotonin an der Schlafregulation beteiligt ist und die Wachtherapie über einen Eingriff in das serotonerge Transmittersystem wirkt. Der Nucleus suprachiasmaticus, ein Kern des Hypothalamus, der für den zirkadianen Rhythmus zuständig ist, wird von serotonergen Nervenzellen innerviert. Diese zeigen eine tonische Aktivität. Im Wachzustand haben sie Entladungsraten von ungefähr drei Spikes pro Sekunde. Diese Entladungsraten bleiben auch bei verschiedenen körperlichen Zuständen wie unterschiedliche Körpertemperatur, Puls, Blutdruck oder Blutzucker und bei Schmerzreizen und anderen sensorischen Stimuli konstant. Die serotonergen Neurone besitzen damit Schrittmachereigenschaften (Aghajanian und Van der Maelen, 1982). Allein die Vigilanz verändert die Feuerrate der serotonergen Nervenzellen. Im aktiven Wachzustand wird sie auf vier bis fünf Spikes pro Sekunde gesteigert, bei Müdigkeit oder im Schlaf sinkt sie auf ein bis zwei Spikes pro Sekunde, während des REM-Schlafes stellen die serotonergen Neuronen ihre Aktivität völlig ein (Jacobs und Azmitia, 1992).

Bisher gibt es nur sehr wenige Serotoninmessungen in Bezug auf die Wachtherapie. Da Serotonin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, kann man über den Zusammenhang von peripher gemessenem und zentralem Serotonininspiegel nur Mutmaßungen anstellen. Deshalb versucht man, über Stoffe der Serotonininsynthese und des Serotoninabbaus Rückschlüsse auf die Serotoninausschüttung im Gehirn zu ziehen.

Salomon (1994) sah mittels intravenöser Tryptophangabe einen Prolaktinanstieg nach einer Wachtherapie bei weiblichen depressiven Patienten, was als Index für die Serotoninfunktion gilt. Beim Hauptmetaboliten des Serotonins, der 5-Hydroxyindolessigsäure, konnten im Liquor bei Respondern zwar niedrigere Ausgangswerte als bei Nonrespondern gefunden werden. Vor und nach einer Wachtherapie gab es dagegen keinen Unterschied bei Respondern und Nonrespondern. (Gerner et al. 1979, Post et al. 1976, van Scheyen 1977). Auch bei Rao et al. (1996) blieb die Blutserotonin-konzentration bei einem selektivem Delta-Wellen-Schlafentzug gegenüber den Kontrollnächten konstant. Allerdings gab es einen Unterschied in der Kurve der Serotoninausschüttung. Haug et al. (1988) verglichen die Anzahl und Affinität der thrombozytären ^3H -Imipramin-Bindungsstellen vor und nach einer Wachtherapie. Die maximale ^3H -Imipramin-Bindungskapazität der Thrombozyten

wird als Maß für die Zahl der Serotonintransporter verwendet. Es gab weder zwischen Patienten und Kontrollen noch zwischen Responder und Nonresponder signifikante Unterschiede. (siehe Ruhrmann 1996)

1.4 Akustisch evozierte Potentiale

Zusammenfassend konnte bisher keine Beziehung zwischen der Wachtherapie-Response und neuroendokrinologischen Effekten belegt werden. Es ist unklar, welche biologischen Mechanismen der antidepressiven Sofortwirkung der Wachtherapie zugrunde liegen. Deshalb ist es sinnvoll, die möglichen serotonergen Mechanismen der Wachtherapie *in vivo* zu überprüfen. Hierzu gibt es als indirektes Verfahren die Ableitung ereigniskorrelierter evozierten Potentiale.

1.4.1 Kortikale evozierte Potentiale

Ein ereigniskorreliertes Potential ist eine elektroenzephalographische Aktivität, die mit zeitlicher Koppelung vor oder nach einem bestimmten Ereignis auftritt und einen zeitgenauen Auftritt der Neuronenaktivität wiedergibt. Durch ereigniskorrelierte und evozierte Potentiale lassen sich zentralnervöse Phänomene darstellen. Sie bilden basale biochemische bzw. neuroendokrinologische Vorgänge wie auch Bewusstseinsvorgänge und kognitive Prozesse ab (Hegerl 1989).

Ereigniskorrelierte Potentiale resultieren aus der Summation von kortikalen exzitatorischen und in geringerem Maß von inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (Mitzdorf, 1994). Dabei wird durch das elektrische Signal im Axon einer Nervenzelle an der präsynaptischen Membran ein Überträgerstoff (Neurotransmitter, z.B. GABA oder Glutamat) freigesetzt, der durch den synaptischen Spalt zur postsynaptischen Membran diffundiert und dort erneut ein elektrisches Signal erzeugt (Silbernagl und Despopoulos 2003).

Dadurch spiegeln ereigniskorrelierte Potentiale funktionelle Aspekte dieser Neurotransmitter und außerdem indirekte modulatorische Effekte der Neuromodulatoren (z.B. Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin) oder Hormone (z.B. des kortikalen Systems) wider (Hegerl 2001).

Im Kortex laufen eine Vielzahl von Aktivitäten gleichzeitig ab, die sich bei einer elektroenzephalographischen Messung (EEG) überlagern. Um eine bestimmte ereigniskorrelierte Aktivität sichtbar zu machen, werden ereigniskorrelierte EEG-Abschnitte durch den Einsatz von Computerprogrammen aufsummiert und gemittelt, so dass die Reizantworten im Vergleich zu den restlichen Signalen verstärkt werden. Durch den damit verbesserten Signal-Rausch-Abstand tritt die evozierte Aktivität gegenüber den nicht ereignisgekoppelten Aktivitäten deutlich hervor und kann in ihrer Latenz und Amplitude vermessen werden (Hegerl 1998b).

1.4.2 Die N1/P2-Komponente der akustisch evozierten Potentiale

Akustisch evozierte Potentiale (AEP) sind Veränderungen der hirnelektrischen Aktivität nach Tönen. Eines dieser Potentiale ist die N1/P2-Komponente. Sie erscheint 70 – 200 ms nach dem Ton und zeigt individuell sehr unterschiedliches Verhalten bezüglich der Lautstärkeabhängigkeit (Hegerl et al. 2001). Aufgrund von magnetencephalographischen Studien, intracraniellen Ableitungen und Läsionsstudien kennt man als die Hauptgeneratoren der N1/P2-Komponente der AEP den primären und den sekundären akustischen Kortex (Wood et al. 1984, Näätänen und Picton 1987, Vaughan und Arezzo 1988, Mäkelä und Hari 1990). Die elektrische Dipolquellenanalyse von Scherg (Scherg et von Cramon 1990, Scherg et al. 1989) bietet die Möglichkeit, die Subkomponenten des primären und sekundären akustischen Kortex zu trennen.

1.4.3 Die Dipolquellenanalyse

Bei der Dipolquellenanalyse versucht man, die an der Kopfhaut gemessene Potentialverteilung durch die Aktivität zugrunde liegender Stromdipole, d.h. durch die Summenaktivität bestimmter Hirnstrukturen (Quelle) zu erklären. Die Annahme von Dipolfeldern zur Beschreibung der elektrischen Hirnaktivität ist möglich, weil die Membranströme im biologischen Gewebe sehr langsam ablaufen und daher im Sinne der elektromagnetischen Feldtheorie quasi-statisch sind. Dipolfelder verhalten sich wie Vektoren, d.h. die vielen kleinen Dipole der einzelnen Nervenzellen addieren sich bei hinreichender Entfernung zu einem Summendipol. Der Beitrag jeder Quelle zum gemessenen Potential hängt von ihrer Entfernung und von ihrer räumlichen und elektrischen Orientierung (Richtung ihres Summendipols) sowie von den anatomisch-physikalischen Gegebenheiten (Kopfmodell) ab. Die Verteilung der Ladungen innerhalb eines Volumenleiters bzw. der Stromquellen innerhalb des Kopfes lässt sich nicht eindeutig aus der gemessenen Potentialverteilung an der Oberfläche rekonstruieren ("inverses Quellenproblem"), weshalb man ein Verfahren zur Rückrechnung der tatsächlichen Dipolkonfiguration - die Dipolquellenanalyse - benötigt. Dabei muss man sich auf die Summenaktivitäten einer hinreichend kleinen Zahl von Hirnstrukturen, die kleiner ist als die Anzahl der Messkanäle, beschränken.

Zur Aufstellung eines Quellenmodells ist erstens ein Modell für die Beschreibung der elektrischen Aktivität eines kortikalen Areals unter Zusammenfassung von Neuronenverbänden ähnlicher Orientierung notwendig. Zweitens benötigt man ein Kopfmodell, das die Ausbreitung dieser Aktivität im Kopf und die Spannungsverteilung an der Kopfhaut berechnet (Kugelschalenmodell, z.B. mit Berücksichtigung individueller Abweichungen von der mittleren Dicke des Schädelknochens und der Kopfhaut). Drittens ist ein Rechenverfahren nötig, das die tatsächlichen Quellenparameter mög-

lichst gut näherungsweise berechnet. Dabei wird eine bestimmte Quellenkonfiguration angenommen und eine Potentialverteilung auf der Kopfhaut berechnet. Diese wird mit der gemessenen Potentialverteilung verglichen, um dann nach und nach durch eine Veränderung der Dipole hinsichtlich ihrer Lokalisation und Orientierung eine optimale Anpassung beider Potentialverteilungen und eine Minimierung der nicht erklärbaren Restvarianz zu erhalten, was anschließend Aussagen über mögliche Dipolgeneratoren erlaubt.

Dafür entwickelten Scherg und von Cramon das räumlich-zeitliche Dipolmodell, das die Dipolquellenpotentiale direkt durch eine Inversion der Gewichtematrix berechnet (Scherg und von Cramon 1986 a, b). Weitere Einzelheiten finden sich bei Scherg 1991 und Hegerl 1998b.

Das Quellenanalyseprogramm BESA (Brain Electrical Source Analysis) teilt die N1/P2-Komponente in zwei Dipolquellen pro Hemisphäre auf, da Scherg mit Hilfe des räumlich-zeitlichen Dipolmodells unter Parametrisierung der Wellenformen der Quellenaktivität zeigen konnte, dass diese durch zwei Quellen im Bereich des Hörkortex erklärt werden kann (Scherg 1991). Der eine Dipol liegt in der superioren Temporalregion, besitzt eine tangentiale Orientierung und erklärt den Großteil der kortikalen Aktivität während der N1/P2-Komponente. Dieser zeigt die stärkste Lautstärkeabhängigkeit und spiegelt vor allem die Aktivität des primären akustischen Kortex. Der andere Dipol entstammt dem oberen und lateralen Temporallappen, besitzt eine radiale Orientierung und präsentiert vor allem die Aktivität des sekundären akustischen Kortex. Da allein der primäre akustische Kortex eine sehr hohe serotonerge Innervation aufweist, ist nur für die Lautstärkeabhängigkeit des tangentialen Dipols ein enger Zusammenhang zur serotonergen Neurotransmission zu erwarten (Hegerl et al. 1994).

1.4.4 Die Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale als Indikator für die serotonerge Aktivität des ZNS

Eine direkte Messung von Serotonin im Gehirn des Menschen ist derzeit in vivo unmöglich. Deshalb wurden verschiedene Messverfahren in der Körperperipherie wie z.B. die Bestimmung von Serotonin und seinen Hauptmetaboliten im Liquor und im Serum entwickelt. Jedoch spiegeln diese nur zu einem sehr geringen Teil die Aktivität serotoninhaltiger Nervenzellen im Gehirn und damit die postsynaptische Ausschüttung von Serotonin wider (Stoffwechselprodukte des Serotonins im Liquor wie 5-Hydroxyindolessigsäure z.B. zu 10-20%) (Hegerl 1998b).

Neuere Technologien zur Messung der serotonergen Aktivität im Gehirn stellen bildgebende Verfahren wie PET und SPECT dar. Jedoch haben auch sie trotz ihrer neurochemischen Spezifität und Sensitivität Grenzen. Zum einen untersuchen sie mehr die molekularen wie die funktionellen

Aspekte des serotonergen Systems. Zum anderen sind sie invasive Untersuchungen, die radioaktives Material verwenden. Dadurch können sie nicht beliebig oft wiederholt werden. Außerdem benötigen sie viel Zeit und Geld. (O'Neill 2008a)

Gefragt ist also ein Messverfahren, das die Höhe der Ausschüttung des Serotonin beschreibt. Aufgrund verschiedener grundlagenwissenschaftlicher und klinischer Arbeiten ist zu vermuten, dass die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LDAEP) von der Höhe der kortikalen Serotonin-Freisetzung abhängt und als eines der validesten Messverfahren für die Funktion des serotonergen Systems im Gehirn des Menschen in Frage kommt (Näheres siehe Hegerl et Juckel 1993, Hegerl et al. 2001). Dabei wird die N1/P2-Komponente gemessen. Diese wird durch die Lautstärke des Stimulus beeinflusst. Laute Töne rufen höhere Amplituden als leise Töne hervor. Dieses Anwachsen der Amplitude als Antwort auf eine anwachsende Lautstärke des Stimulus beschreibt die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale und zeigt große individuelle Unterschiede.

Die Grundlage der Hypothese ist die serotonerge Neurotransmission, die den sensorischen Prozess im primären akustischen Kortex moduliert. Eine hohe serotonerge Neurotransmitterausschüttung in den Raphekernen sollte sich demnach in einer schwachen Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale äußern, also in einem schwächeren Anstieg der kortikalen Antwort bei zunehmender Lautstärke der Töne. Eine niedrige serotonerge Neurotransmitterausschüttung sollte sich in einer starken LDAEP widerspiegeln. (Hegerl et al. 2001, Hegerl und Juckel 1993, Juckel et al. 1997)

Die serotonerge Innervation ist in allen primären sensorischen Cortices hoch. Am höchsten ist sie jedoch im primären Hörkortex, wobei die IV. Schicht am dichtesten serotonerg innerviert ist (Lewis et al. 1986, Azmitia et Gannon 1986, Campbell et al. 1987, Takeuchi und Sano 1983). Da zur IV. Schicht viele Neurone aus dem Thalamus ziehen, scheint die serotonerge Innervation die Signalweiterleitung im Anfangsstadium zu modulieren (Morrison et al. 1982, Juckel et al. 1997).

Um nun die akustisch evozierten Potentiale des primären, für die zentrale serotonerge Neurotransmission wichtigen Hörkortex von dem des sekundären Hörkortex trennen zu können, entwickelten Scherg und Picton die Dipolquellenanalyse. Dabei spiegelt der tangentiale Dipol vor allem die Aktivität des primären Hörkortex, der radiale Dipol die Aktivität des sekundären Hörkortex wider. (Scherg et Picton 1991)

Als Maß für die Lautstärkeabhängigkeit des tangentialen oder radialen Dipols wurde der Steigungsmedian berechnet. Hierzu wurden die 5 Amplitudenwerte der fünf Intensitätsstufen untereinander durch alle möglichen Geraden verbunden und die Steigung dieser 10 Verbindungsgeraden berechnet. Aus diesen wurde dann der Steigungsmedian berechnet. Die Steilheit dieses Steigungs-

medians hat die Einheit [μ V/10 dB] und wird als Parameter für die Lautstärkeabhängigkeit verwendet (Hegerl et al. 1994, Gallinat 1996, Gallinat et al. 1999, Carrillo-de-la-Pena et al. 2000). Bereits Buchsbaum und Pfefferbaum (1971) betonten jedoch, dass sich der Unterschied zwischen einer schwachen und einer starken LDAEP v.a. bei den höheren Intensitätsstufen zeige. Das wurde in anderen Studien bestätigt (Gallinat et al. 1999, Carrillo-de-la-Pena et al. 2000). Deshalb sollten die Amplitudenwerte der Töne bei 84 und 94 dB SPL deutlichere Prädiktoren für eine Wachtherapie-Response sein als die LDAEP der fünf Intensitäten.

Für die LDAEP des tangentialen Dipols wurde eine exzellente Test-Retest Reliabilität nach drei Wochen ($r = 0.91$) gefunden, für die LDAEP des radialen Dipols stellte man dagegen eine geringe Test-Retest Reliabilität fest ($r = 0.38$). Außerdem wurde ein negativer Zusammenhang zwischen LDAEP und Alter gesehen. Das Geschlecht zeigte keinen Einfluss auf die LDAEP. (Hegerl et al. 1994)

Verschiedene grundlagenwissenschaftliche und klinische Arbeiten unterstützen die These einer direkten Beziehung zwischen der serotonergen Funktion und der LDAEP. Eine Übersicht über Studien zur LDAEP findet sich bei O'Neill et al. (2008a).

Im Tierversuch mit Katzen konnten Juckel et al. (1997, 1999) durch direkte epidurale Ableitungen von akustisch evozierten Potentialen den Einfluss des serotonergen Systems auf die LDAEP im primären akustischen Kortex nachweisen. Die Katzen erhielten dabei verschiedene Serotonin-Agonisten und -Antagonisten, wobei die Agonisten die LDAEP senkten und die Antagonisten die LDAEP ansteigen ließen. Diese Effekte wurden nur über dem primären akustischen Kortex gefunden. Die Beobachtungen von Manjarrez et al. (2005) an Ratten bestätigten diese Ergebnisse. In klinischen Studien wurde eine inverse Beziehung zwischen der LDAEP und Messungen der Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure, Homovanillinmandelsäure und Tryptophan im Liquor (von Knorring und Perris 1981, Gottfries et al. 1976, Hegerl et al. 1991b) gesehen.

Patienten mit einer starken LDAEP sprachen besser auf die Behandlung mit Serotoninagonisten an als Patienten mit einer schwachen LDAEP (Paige et al. 1994, Hegerl et al. 1991b, Bruneau et al. 1989, Dykman et al. 1983, Hegerl et al. 1992, Hegerl et Juckel 1993, Gallinat et al. 2000, Hegerl et al. 2001, Rosenberg 2003).

Der genaue Wirkmechanismus von Lithium ist zwar bisher nicht bekannt, es gibt aber viele Hinweise darauf, dass es die Wirkung von Serotonin erhöht (Müller-Oerlinghausen 1985, 1987, Odagaki et al. 1992, Price et al. 1989, 1990). Patienten, die einen Amplitudenanstieg mit ansteigender Stimulusintensität zeigten, reagierten gut auf eine Lithiumbehandlung (Buchsbaum et al. 1971, Borge et al. 1971, Baron et al. 1975, Buchsbaum et al. 1979, Nurnberger et al. 1997). Auch

Hegerl et al. (1987 und 1992) fanden eine stärkere LDAEP bei Lithium-Respondern. Bei Norra et al. (2010) korrelierte die LDAEP dagegen nicht mit dem Lithiumspiegel gesunder Probanden.

Nach Gabe von Serotonin-Agonisten und Lithium sah man eine Reduktion der Intensitätsabhängigkeit (von Knorring et al. 1980, Buchsbaum et al. 1971, Hubbard et al. 1980). Auch in der Untersuchung von Nathan et al. (2006) nahm die LDAEP nach Gabe eines Serotonin-Agonisten ab. Allerdings fand sich in anderen Studien nach Einnahme von SSRIs und Lithium keine Veränderung der LDAEP (Paige et al. 1994, Gallinat et al. 2000, Rosenberg 2003, Guille et al. 2008, Oliva et al. 2010).

Auch nach einer Tryptophan-Auslassdiät (eine diätetische Intervention, die den Plasma-Tryptophan-Spiegel schnell vermindert und den Serotonin-Stoffwechsel beeinflusst) änderte sich die LDAEP nicht (Dierks et al. 1999, Debener et al. 2002, Norra et al. 2008, O'Neill et al. 2008b). Nur bei Kähkönen et al. (2002) zeigte sich auf eine Tryptophan-Auslassdiät hin eine Reduktion der LDAEP der magnetischen N1/P2-Komponente im primären Hörkortex.

Alkohol lässt die Serotoninausschüttung ansteigen. Ein Entzug bei Alkoholabhängigen führt zu einer Serotoninabnahme. Übereinstimmend damit konnte man bei Alkoholabhängigen im Entzug einen Anstieg der LDAEP und bei Gesunden, die Alkohol tranken, eine Abnahme der LDAEP sehen (Hegerl et al. 1996).

Eine Untersuchung der LDAEP von Zwangspatienten und einer gesunden Kontrollgruppe zeigte keine Unterschiede (Carrillo de-la-Pena et al., 2000). In einer SPECT-Studie von Pogarell et al. (2004) sah man bei Zwangspatienten jedoch eine Verbindung zwischen der LDAEP, Serotonin-Transportern und Dopamin-Transportern. Man fand eine gesteigerte $[123\text{I}]b\text{-CIT}$ -Bindung in verschiedenen Gehirnregionen, was auf eine erhöhte Serotonin- und Dopamin-Transporterdichte und indirekt auf einen verminderten Serotonin- und Dopaminspiegel hinweist, und mit einer starken LDAEP korreliert war. O'Neill et al. (2008a) folgern daraus, dass bei Zwangserkrankungen eine serotonerge und eine dopaminerge Dysfunktion involviert sein könnte. Die Korrelation zwischen der LDAEP, Serotonin- und Dopamin-Transportern könnte außerdem auf eine synergistische Beziehung dieser beiden monoaminergen Systeme in der Modulation der LDAEP hindeuten.

Auch die generalisierte Angsterkrankung wird mit einer serotonergen Dysfunktion in Verbindung gebracht. Senkowski et al. (2003) untersuchte die LDAEP an medikationsfreien Patienten mit einer generalisierten Angsterkrankung und berichtete von einer signifikant schwächeren LDAEP bei den Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe.

Ebenso wird von einem Zusammenhang zwischen Persönlichkeitszügen, bei denen man eine serotonerge Dysfunktion vermutet, wie Sensationslust und Impulsivität und der LDAEP berichtet. Eine ausgeprägte Sensationslust ging mit einer starken LDAEP und möglicherweise einer niedrigen

Serotoninaktivität einher (Hegerl et al. 1995, Brocke et al. 2000). In ähnlicher Weise sahen Juckel et al. (1995), dass hohe Messwerte in der Messung von „Verlangen nach Neuem“ mit einer starken LDAEP verbunden waren. Und Norra et al. (2003) fanden in einer Studie mit Borderline Patienten eine starke LDAEP mit Impulsivität korreliert.

Die Einnahme von MDMA („Ecstasy“) bewirkt vermutlich den Verlust von Serotonin-Nervenendigungen (siehe O'Neill 2008). Nach Tuchtenhagen et al. (2000) zeigten abstinent MDMA-Abhängige eine starke LDAEP. Ähnliche Ergebnisse berichteten Croft et al. (2001) von Langzeit-MDMA-Abhängigen.

Insgesamt spricht viel für einen Zusammenhang zwischen der zentralen serotonergen Funktion und der LDAEP.

2 Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche serotonerge Mechanismen der Wachtherapie zu überprüfen. Als indirekte Messmethode des zentralen serotonergen Systems soll dabei die Bestimmung der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale herangezogen werden.

Es sollen dabei folgende Hypothesen geprüft werden:

- A) Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Prüfung der Hypothese, dass Wachtherapie-Responder sich durch eine signifikant stärkere Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Hinweis auf eine serotonerge Dysfunktion vor der Wachtherapie auszeichnen als Nonresponder.
- B) Zusätzlich soll geprüft werden, ob es bei Wachtherapie-Respondern nach der Wachtherapie zu einer Abnahme der LDAEP als Ausdruck einer Zunahme der serotonergen Aktivität kommt.
- C) Außerdem soll explorativ ein möglicher Einfluss von demographischen und klinischen Parametern wie Geschlecht, Patientenalter, Familienstand, Dauer der aktuellen depressiven Phase, Anzahl der depressiven Episoden, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, Suizidversuche, Krankheitsschwere, Medikation und Anzahl der bereits ausgeführten Wachtherapien vor der Studie auf die LDAEP getestet werden.
- D) Auch der Zusammenhang zwischen der Wachtherapie-Response und demographischen und klinischen Parametern wie Patientenalter, Geschlecht, Anzahl der depressiven Episoden, psychiatrischen Klinikaufenthalten, Dauer der aktuellen depressiven Phase, Suizidversuchen, Anzahl der Wachtherapien vor der Studie, Familienstand und Medikation soll untersucht werden.
- E) Desgleichen soll der Einfluss demographischer und klinischer Parameter auf die Depressivität, der Einfluss der Wachtherapie auf die Depressivität sowie ein möglicher Zusammenhang eines Morgenrits mit der Wachtherapie-Response geprüft werden.

3 Untersuchungsteilnehmer, Materialien und Methoden

3.1 Untersuchungsteilnehmer

3.1.1 Allgemeines

39 depressive Patienten wurden von Oktober 1996 bis November 1998 auf den Stationen (v.a. auf der Depressionsstation C 1) der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München von Stationsärzten und Doktoranden ausgewählt.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Gesucht wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit einer depressiven Störung ohne eine schizoaffektive Störung, d.h. mit ICD 10-Diagnosen F31.3 - 5 (bipolare affektive Störung, gegenwärtig depressive Episode), F32 (depressive Episode), F 33 (rezidivierende depressive Störung) und F 34.1 (Dysthymie), die einen Hamilton-Wert (HAM-D 21) von mindestens 14 am ersten Morgen vor der Wachtherapie aufwiesen. Die Beschreibung der ICD 10 Diagnosen ist im Anhang 8.4 aufgeführt.

Ausschlusskriterien:

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einer schizoaffektiven Störung (ICD 10: F25), mit einer organischen depressiven Störung (ICD 10: F06), mit schweren körperlichen Vorerkrankungen, insbesondere kardiopulmonale Störungen, mit einer Anamnese von cerebralen Krampfanfällen (aufgrund der möglichen Anfallsprovokation durch die Wachtherapie), mit deutlichen Hörstörungen, da diese die Untersuchung der akustisch evozierten Potentiale nicht erlauben (unter 30 dB bei 1000 Hz, der Ausschluss erfolgte durch einen apparativen Hörtest), und mit weniger als 38 artefaktfreien Reizantworten pro Lautstärkeintensität in der Ableitung der akustisch evozierten Potentiale.

3.1.3 Ausgeschlossene Patienten

19 der 39 Patienten (49%) wurden aus folgenden Gründen von der Studie ausgeschlossen: Bei 13 Patienten wurden weniger als 38 artefaktfreie Reizantworten pro Lautstärkeintensität (d.h. weniger als 38 Mittelungszahlen) im EEG abgeleitet. Bei 4 Patienten wurden die Fragebögen nicht ausge-

füllt, und 5 Patienten besaßen am ersten Morgen einen Hamilton-Score unter 14. Da drei Patienten zu wenig artefaktfreie Reizantworten und zugleich einen zu niedrigen Hamilton-Score hatten bzw. bei einem Patienten zugleich die Fragebögen nicht ausgefüllt wurden, verblieben auswertbare Daten von 20 Patienten.

3.1.4 Merkmale des Teilnehmerkollektivs

Die 20 Patienten setzten sich aus zwölf Männern und acht Frauen zusammen. Der Altersdurchschnitt betrug 38 Jahre, bei den Frauen 35 und bei den Männern 40 Jahre, wobei die Jüngste 20 Jahre und der Älteste 65 Jahre alt war. Elf der teilnehmenden Patienten waren verheiratet, neun ledig.

An ICD 10-Diagnosen wurden die F 31.31, F 32.11, F 32.2, F 32.3, F 33.11, F 33.2, F 33.3, F 34.1 erhoben. Die Diagnosenbeschreibung kann im Anhang nachgelesen werden. Die Mehrzahl der Patienten litt an einer unipolaren, ein Patient an einer bipolaren affektiven Störung.

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Verteilung der ICD-10-Diagnosen im Patientenkollektiv.

Tabelle 1: ICD-10-Diagnosen

ICD-10-Diagnose	F31.31	F32.11	F32.2	F32.3	F33.11	F33.2	F33.3	F34.1
Anzahl Patienten	1	3	5	4	1	3	1	2

Eine Familienanamnese ergab bei dreizehn der Patienten, dass ein naher Verwandter zumindest einmal an einer Depression erkrankt war und/oder sich suizidiert hatte. Bei vier Patienten war die Familienanamnese bezüglich psychiatrischer Erkrankungen leer, für drei Patienten gab es keine Angaben. Zwölf Patienten stellten sich mit einer Erstmanifestation vor. Acht Patienten hatten bereits mehrere depressive Episoden hinter sich, drei davon vier bis zehn Episoden. Dabei war keiner der teilnehmenden Patienten öfter als das zweite Mal in einer psychiatrischen Klinik. Für dreizehn Patienten war der aktuelle ihr erster Klinikaufenthalt in einer Psychiatrie. Die Dauer der aktuellen depressiven Episode erstreckte sich von einigen Tagen bis auf sechs Jahre und sieben Monate, durchschnittlich 13,5 Monate. Sieben der Patienten hatten in ihrem Leben einen Suizidversuch unternommen, meist kurz vor dem aktuellen Klinikaufenthalt. Die Anzahl der Wachtherapien vor der Studie im Haus lag zwischen eins und achtzehn.

In der folgenden Tabelle 2 sind die Ausgangswerte der Patienten aufgeführt.

Tabelle 2: Ausgangswerte des gesamten Patientenkollektivs

Anzahl	20
Geschlecht	
männlich	11
weiblich	9
Alter in Jahren	38.0 ± 12.4
verheiratet /	
ledig	9
Erstmanifestation der Depression	12
Dauer der depressiven Phase in Monaten	13.5 ± 21.8
Anzahl der depressiven Phasen	2.1 ± 2.2
Anzahl psychiatrischer Klinikaufenthalte	1.4 ± 0.5
Suizidversuche	0.4 ± 0.5
positive Familienanamnese	13
Baseline HAM-D Score	20.0 ± 4.5
Baseline BRMS Score	16.1 ± 5.0
Baseline DS Score	39.0 ± 8.3
Baseline VAS Score	30.4 ± 9.1
Anzahl der Wachtherapien vor der Studie	3.1 ± 3.9

Die Patienten nahmen folgenden Medikamente: Anafranil, Aponal, Cipramil, Dominal, Hypnorex, Lithium, Remergil, Risperdal, Saroten, Serdolect, Seroxat, Stangyl, Stilnox, Tavor, Tegretal, Tre-vilor, Ximovan, Zyprexa, sowie ASS, ACC, Jodid, Euthyrox, Multibionta, Presomen und Tebonin. Dabei wurden von vielen Patienten mehrere Medikamente eingenommen. Im Anhang in Tabelle 7 sind die Wirkstoffgruppen und Medikamente des Patientenkollektivs aufgeführt.

3.2 Material und Untersuchungsmethoden

3.2.1 Untersuchungsablauf

Vor der Teilnahme an der Studie erklärten die Patienten ihr informiertes Einverständnis. Die Beurteilung der psychopathologischen Befunde durch Fremd- und Selbstbeurteilungsfragebögen fand vor, am Tag der Wachtherapie und am Tag nach der Wachtherapie morgens und abends statt. Sämtliche Interviews eines Patienten wurden stets von demselben Arzt durchgeführt. Ein Arzt interviewte meist mehrere Patienten. Die Selbstbeurteilungsfragebögen wurden zusätzlich während der Wachtherapie ausgefüllt. Die akustisch evozierten Potentiale wurden am Tag vor und am Tag der Wachtherapie zur selben Uhrzeit durch speziell geschultes Personal in der EEG-Abteilung der Psychiatrie, Nußbaumstrasse 7 abgeleitet.

Tabelle 3: Ablauf der Untersuchung

		EEG	Fremdbeurteilungsbögen	Selbstbeurteilungsbögen
Tag 1	7.00 – 7.30			
	7.30 – 9.00		X	X
	9.00 – 14.00	X		
	17.00 – 18.00		X	X
Tag 2	Wachtherapie			
	4.00			X
	7.00 – 7.30			
	7.30 – 9.00		X	X
	9.00 – 14.00	X		
	17.00 – 18.00		X	X
Tag 3	7.30 – 9.00		X	X
	17.00 – 18.00		X	X

Der Ablauf der Wachtherapie gestaltete sich folgendermaßen:

Am Tag vor der Wachtherapie erhielten die Patienten keine sedierende Nachtmedikation, die Abendmedikation spätestens bis 18.00 Uhr, und gingen wie gewohnt zu Bett. Um 1.30 Uhr wurden

die Patienten geweckt. Sie blieben bis mindestens 20.00 Uhr des gleichen Tages wach und wurden durch das Pflegepersonal der Station C1 betreut. Die Nacht bis 6.00 Uhr verbrachten die Patienten auf Station C1, manchmal auch C0, mit selbst gewählten Aktivitäten wie sich unterhalten, fernsehen, spielen, stricken, auf einem Fahrradergometer fahren oder spazieren zu gehen. Um ca. 4.00 Uhr füllten die Patienten die Selbstbeurteilungsfragebögen aus.

3.2.2 Beurteilung der Pathologie anhand von Fragebögen

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Wachtherapie wurden zur Fremdbeurteilung die Hamilton-Depressions-Skala (HAM-D) und die Bech- Rafaelsen-Skala für Melancholie (BRMS) und zur Selbstbeurteilung die Visuelle Analogskala (VAS) sowie die Skala nach von Zerssen zur Erfassung der Depressivität (DS) angewandt.

Die *Hamilton-Depressions-Skala* ist ein Fremdbeurteilungsfragebogen zur quantifizierten Beurteilung des Schweregrades einer Depression in Form eines halbstandardisierten Interviews. Sie wurde 1957 von Hamilton entworfen, 1960 veröffentlicht (Hamilton 1960) und inzwischen auf 21 Items erweitert. Bei Item 18 (Tagesschwankungen) sind jedoch zwei Aspekte zu beurteilen, so dass vom Diagnostiker 22 Urteile gefordert werden. Bei Item 16 (Gewichtsverlust) gibt es zwei mögliche Informationsquellen: a) Schilderung des Patienten, b) gemessenes Körpergewicht. Bei 17 Items sind die Symptomschweregrade operational definiert, wodurch der Beurteiler angewiesen wird, die Schweregradeinschätzung aufgrund beschriebener inhaltlicher, stimmlicher, mimischer, gestischer oder sonstiger Auffälligkeiten vorzunehmen, während bei den restlichen fünf Urteilen subjektiv zwischen den Extremmöglichkeiten "nicht vorhanden" bis "schwer" oder "extrem schwer" zu urteilen ist. 10 Items besitzen einen Ausprägungsgrad von 0 bis 4, ein Item von 0 bis 3 und 11 Items von 0 bis 2. Die einzelnen Ausprägungsgrade werden zu einer Gesamtzahl addiert, die von 0 (nicht depressiv) bis maximal 67 (stark depressiv) reichen kann. In der vorliegenden Studie wurde zur Beurteilung des Ausgangswertes vor der Wachtherapie die HAM-D-Skala mit 21 Items verwendet. Es wurden nur Patienten ab einer Gesamtzahl von 14 in der Auswertung berücksichtigt. Zur Verlaufsbeurteilung wurden die Items 4 (Einschlafstörung), 5 (Durchschlafstörung) und 6 (Schlafstörungen am Morgen) aufgrund der Wachtherapie, sowie Item 16 (Gewichtsverlust) weggelassen.

Die *Bech-Rafaelsen Melancholie-Skala* wurde 1980 von Bech und Rafaelsen ausgehend von psychometrischen Analysen zur Hamilton-Depressions-Skala entwickelt. Sie besteht aus 11 Items, die jeweils fünfstufig skaliert sind (0 bis 4). Die Gesamtzahl reicht somit von 0 (nicht depressiv) bis 44

(stark depressiv). Die Items werden dabei einheitlich auf einer hinsichtlich des Schweregrades operationalisierten Skala beurteilt. In der Verlaufsbeurteilung wurde Item 9 (Schlafstörungen) weggelassen.

Die *Depressivitäts-Skala nach von Zerssen* ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen mit 16 Items und erfaßt emotionale Beeinträchtigungen von der Art ängstlich-depressiver Verstimmtheit sowie subjektive Zustandsänderungen in Verlaufsuntersuchungen (von Zerssen 1970). Alle Items sind vierstufig skaliert, wobei der Patient zwischen "trifft gar nicht zu", "trifft etwas zu", "trifft überwiegend zu" oder "trifft ausgesprochen zu" wählen muss. Die Gesamtpunktzahl reicht von 16 (nicht depressiv) bis 64 (stark depressiv).

Bei der *Visuellen Analog Skala* (Aitken 1969) zeichnen die Patienten auf einer neun Zentimeter langen Linie zwischen zwei gegenteiligen Extremen auf, wie ihre Stimmung momentan aussieht. Sie enthält sechs Items. Zur Auswertung werden die Linien links der Unterteilung abgemessen und in Zentimetern angegeben. Die Gesamtzahl geht somit von 0 (nicht depressiv) bis 54. In der Verlaufsbeurteilung wurde Item 5 (Schlaf) weggelassen.

Die HAM-D und die BRMS wurden am Tag vor und nach der Wachtherapie, sowie am zweiten Tag danach, jeweils morgens (zwischen 8.00 Uhr und 9.00 Uhr) und abends (zwischen 17.00 Uhr und 18.00 Uhr) bewertet. Die VAS und die DS wurden von den Patienten jeweils morgens und abends am Tag vor der Wachtherapie, am Tag danach sowie am darauffolgenden Tag ausgefüllt, zusätzlich in der durchwachten Nachthälfte zwischen 3.00 Uhr und 5.00 Uhr. Für die Fremdbeurteilungsskalen wurde ein Patient stets von demselben Arzt bewertet, der zu den anderen Testergebnissen und Zwischenergebnissen keinen Zugang hatte.

3.2.3 Definition der Response

Nach der in der Literatur (Petri 1995) üblichen Weise wurden als Responder diejenigen Patienten definiert, bei denen eine Besserung des HAM-D - Mittelwertes von mindestens 30% zu verzeichnen war, wobei die Items 4 - 6 (Schlafstörungen), 16 (Gewicht) und 18 (Tagesschwankungen) nicht berücksichtigt wurden.

$$\frac{\text{Wert (Tag1)} - \text{Wert (Tag2)}}{\text{Wert (Tag1)}} * 100 = \text{Schlafentzugsresponse [\%]}$$

Es wurden dabei die Morgenwerte, die Abendwerte und die Tagesmittelwerte (Mittelwert aus Morgen- und Abendwert) verwendet.

3.2.4 Ableitung der akustisch evozierten Potentiale

Die akustisch evozierten Potentiale wurden vor und nach der Wachtherapie am Vormittag zum jeweils selben Zeitpunkt abgeleitet. Vor der ersten Ableitung wurden die Patienten mit einem Audiometer (HP 8745/10 von Philips) auf deutliche Hörstörungen untersucht. Die Ableitung erfolgte in einem schalldichten und elektrisch abgeschirmten Raum. Die Patienten lagen mit offenen Augen bei zurück geneigter Rückenlehne in einem Stuhl mit Kopfstütze und wurden gebeten, auf eine drei Meter entfernte Wand auf ein Bild zu blicken um Bewegungen und Augen blinzeln während der Aufnahme zu vermeiden.

Als Stimuli der evozierten Potentiale wurden Sinustöne (1000 Hz, Dauer 40 ms mit Anstieg und Abfall von jeweils 10 ms, Plateau von 20 ms, Interstimulus-Intervall randomisiert zwischen 1,8 – 2,2 s) in 5 Intensitätsstufen (57, 67, 77, 87, 97 dB sound pressure level = SPL) verwendet, generiert von einem PC-Stimulator mit Soundkarte (Creative Labs Soundblaster 16), die in pseudorandomisierter Form binaural über Kopfhörer angeboten wurden. Während einer Gesamtdauer von 17 Minuten wurden 505 Tonsignale (jeweils 101 gleiche Stimuli, verteilt nach dem Zufallsprinzip, jedoch nie mehr als zwei gleiche, aufeinanderfolgende Lautstärken) eingespielt. Begonnen wurde bei niedriger Intensität mit fünf Beispieltönen ohne Trigger. Vor der Aufnahme wurde der Schalldruckpegel der Kopfhörer mit einem Schallpegelmeßgerät (Typ 2235, Brüel & Kjaer, Dänemark) durch ein künstliches Ohr (Typ 4152, 6 cm³ coupler, B & K) mit Druckfeldmikrofon (Typ 4144, 1 inch, B & K) kalibriert.

Die Ableitung erfolgte durch ein EEG/EP-Gerät mit 33 Elektroden, d.h. 32 Kanälen, die gegen Cz als Referenz verschaltet waren und über Fpz geerdet wurden (Standard Electrode Position Nomenclature, American Electroencephalographic Society, 1991), unter Benutzung von B.E.S.T- Software (Brain Electrical Signal Topography, Wien, Österreich), Version 3.24, 1993. Dabei wurden 30 Elektroden mittels einer Haube, bestückt nach dem erweiterten 10-20-System nach Jaspers (Jaspers 1958), plaziert (Elektro-Cap Electrode System). Zwei Elektroden wurden auf dem linken und dem rechten Mastoid (A1, A2) angebracht. Eine zusätzliche Elektrode wurde lateral des linken Auges positioniert, um Augenartefakte aufzuzeichnen. Die Position der 33 Elektroden ist in Abbildung 1 dargestellt.

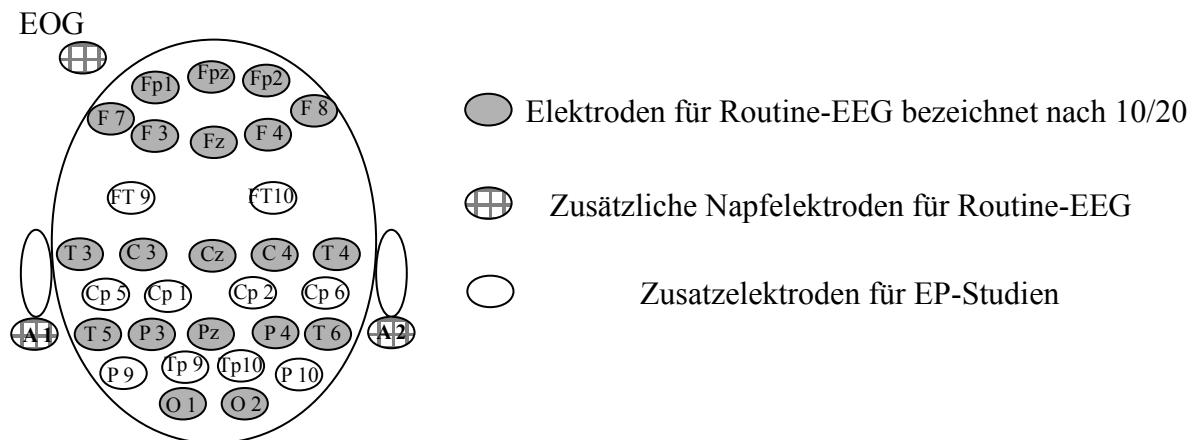


Abbildung 1: Elektrodenschema BEST

Vor jeder Ableitung wurden die Elektrodeneingänge zur Korrektur von Verstärkungsunterschieden zwischen den Kanälen softwaremäßig kalibriert. Das Signal durchlief dabei die gesamte Kette Verstärker – Analog/Digitalwandler - Darstellung. Vor der Ableitung wurden die Hautwiderstände (Impedanz) der Elektroden überprüft. Sie lagen jeweils unter 5 kOhm.

Die Daten wurden mit einer Abtastfrequenz von 256 Hz und einem analogen Bandpaßfilter (0,16-70 Hz bei 24 dB/Oktave) aufgezeichnet (Grossegger und Drbal 1993).

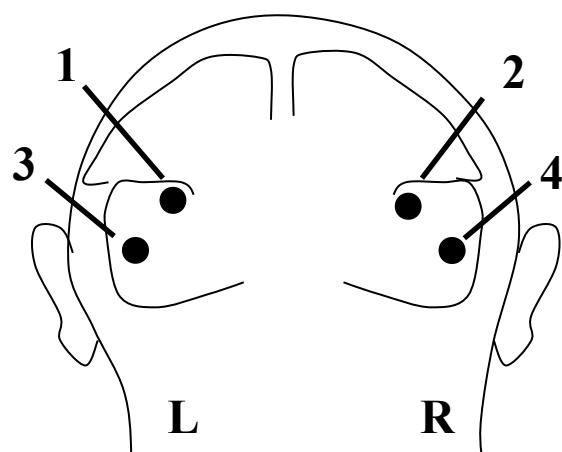
Für jede der fünf Intensitätsstufen wurden 100 Reizantworten mit einer Prästimulus-Epoche von 200 ms und einer Poststimulus-Epoche von 600 ms aufgenommen. Vor der Mittelung wurden die ersten fünf Reizantworten jeder Intensitätsstufe verworfen, um kurzzeitige Habituationssphänomene zu reduzieren. Zur Artefaktkontrolle wurden alle Reizantworten, bei denen Potentiale von $+/-.50 \mu\text{V}$ (bei okulären oder Bewegungsartefakten) in einem der 32 Kanäle auftraten, automatisch von der Mittelung ausgeschlossen. Die mittlere Anzahl der artefaktfreien Reizantworten pro Intensität betrug $73.3 +/- 15.4$. Die Anzahl der Artefakte unterschied sich nicht für die beiden Untersuchungstage oder für die einzelnen Intensitätsstufen (t-Test für gepaarte Stichproben). Patienten mit weniger als 38 artefaktfreien Reizantworten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die verbliebenen Reizantworten wurden dann getrennt für jede Intensitätsstufe gemittelt und in ASCII-Format gebracht. Durch die Mittelung der Reizantworten ist eine Abgrenzung der ereignisgekoppelten elektroenzephalographischen Aktivität von der häufig viel größeren, nicht ereignisgekoppelten Aktivität und somit eine Bewertung der durch den wiederholten Sinnesreiz hervorgerufenen systematischen Spannungsänderungen und Potentialgipfel möglich.

3.2.5 Die Durchführung der Dipolquellenanalyse

An den gemittelten Reizantworten jedes Patienten wurde anschließend eine Dipolquellenanalyse mit Brain Electrical Source Analysis (BESA) Version 2.1 durchgeführt (BESA, Scherg und Picton 1991).

Zur Dipolquellenanalyse wurden die Daten reduziert (von 205 auf 97 Messzeitpunkte pro Kanal), die Nulllinie bezogen auf die Prästimuluszeit korrigiert, digital gefiltert (Tiefpassfilter 20 Hz, Hochpassfilter 1Hz, 24 dB Dämpfung/Oktave) und in gemittelte Referenzdaten umgerechnet, um jede Elektrode für die Dipolquellenanalyse gleich zu gewichten. Danach wurde für jeden Patienten ein individuelles Dipolmodell, das für die erste und die zweite EEG-Ableitung verwendet wurde, durch die Bildung einer Grand-Average-Kurve (Mittelung der fünf Kurven der Reizantworten) errechnet, um die passendste Lokalisation und Orientierung der tangentialen Dipole zu erhalten (Hegerl et al. 1994). Bei den radialen Dipolen wurde auf eine weitere Feinabstimmung verzichtet. Ein Beispiel eines Dipolmodells ist unten in Abbildung 2 aufgeführt.

Dann wurden die Kurven der gemittelten Reizantworten getrennt für die fünf Intensitätsstufen in dieses individuelle Dipolmodell eingegeben. Die Dipolquellenanalyse wurde dabei und bei der Bildung der individuellen Dipolmodelle auf den Latenzbereich der N1/P2-Komponente von 66.7 ms bis 233 ms begrenzt. Anschließend wurde für jeden Patienten die Dipolaktivität durch Bestimmung der Größe der Dipole (des mittleren tangentialen und radialen sowie des rechten und linken tangentialen und radialen Dipols), der Amplituden und der Latenzen, getrennt für die fünf Lautstärken, parametrisiert. Ein Dipolmoment ist definiert als die Wurzel des Mittelwerts über die Quadrate der Dipolstärken an allen Abtastpunkten im Analyseintervall (in μV_{eff}). Damit ist ein Dipolmoment von der Richtung der Dipolquellenaktivität unabhängig (Scherg und von Cramon 1990, Scherg 1991).



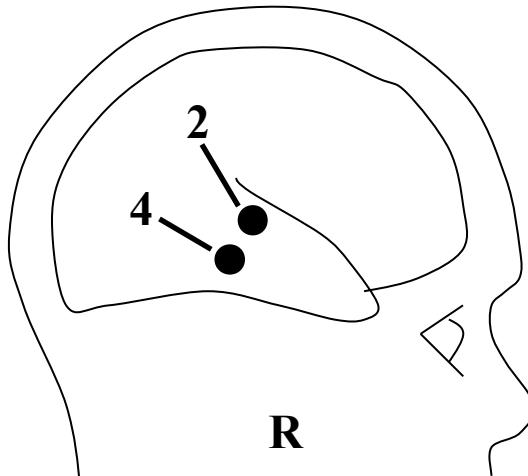


Abbildung 2: Lage der Dipole

In der vorliegenden Arbeit erklärt das Modell des tangentialen Dipols jeweils mehr als 81,5% der Varianz der Skalppotentiale im Zeitraum der N1/P2-Komponente. Im Anhang in Tabelle 8 sind die durchschnittlichen Restvarianzen der einzelnen Intensitäten aufgeführt.

3.2.6 Parametrisierung der Lautstärkeabhängigkeit

Als Maß für die Lautstärkeabhängigkeit des tangentialen und radialen Dipols wurde der Steigungsmedian berechnet. Hierzu wurden die fünf Amplitudenwerte der fünf Intensitäten untereinander durch alle möglichen Geraden verbunden und die Steigung dieser zehn Verbindungsgeraden berechnet. Aus diesen wurde dann der Steigungsmedian berechnet. Die Steilheit dieses Steigungsmedians hat die Einheit [μ V/10 dB] und wird als Parameter für die Lautstärkeabhängigkeit verwendet (Hegerl et al. 1994, Gallinat et al. 2000, Carrillo-de-la-Pena et al. 2000, Strobel et al. 2003).

3.3 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows.

Zur Prüfung der Hypothesen wurden parametrische und nicht-parametrische Testverfahren verwendet.

Unabhängige Gruppen (z.B. Patienten mit schwacher versus starker Lautstärkeabhängigkeit) wurden hinsichtlich ordinalskalierter Variablen (z.B. psychopathologische Ratingskalen) mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen, hinsichtlich dichotomer Variablen (z.B. Geschlecht) mit Fishers exaktem Test, hinsichtlich intervallskalierter Variablen (z.B. Alter) mit dem t-test für unabhängige Stichproben, sofern die Daten normalverteilt waren (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p > 0.05$). Abhängige, nicht normalverteilte und ordinalskalierte Stichproben (z.B. der Vergleich vor und nach der

Wachtherapie) wurden mit dem Wilcoxon-Test verglichen.

Die Korrelation von verschiedenen Parametern (z.B. Effekt des Alters auf die Lautstärkeabhängigkeit) wurde für Variablen mit der Produkt-Moment-Korrelation von Pearson und für ordinalskalierte Variablen (z.B. der Zusammenhang zwischen dem Grad der Depressivität und der Lautstärkeabhängigkeit) mit der Rangkorrelation von Spearman berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0.05$ festgesetzt. Ein Wert von $p < 0.10$ wurde als statistische Tendenz gewertet.

4 Ergebnisse

Im Vorfeld wurde ein möglicher Einfluss verschiedener Kovariablen (Geschlecht, Patientenalter, Familienstand, Dauer der aktuellen depressiven Phase, Anzahl der depressiven Episoden, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, Suizidalität, Krankheitsschwere, Anzahl der bereits ausgeführten Wachtherapien vor der Studie und Medikation) auf die LDAEP untersucht.

4.1 Methodische Voruntersuchungen

4.1.1 Prüfung auf Normalverteilung

Die Daten der LDAEP und der Fragebögen, sowie die Parameter Alter, Erstmanifestation einer Depression, Anzahl der depressiven Phasen, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, Dauer der aktuellen depressiven Phase, Anzahl der Suizidversuche, Medikation, Rezidivprophylaxe mit Lithium, Anzahl der Wachtherapien im Haus vor der Studie und Anzahl der artefaktfreien Mitteilungen pro Lautstärkeintensität wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft und waren überwiegend nicht normalverteilt (LDAEP des mittleren tangentialen Dipols: $Z = 0,234$, $p = 0,005$; LDAEP des mittlerer radialer Dipols: $Z = 0,231$, $p = 0,006$; Fragebögen: $0,111 < Z < 0,336$ bei $0,001 < p < 0,20$). Ebenso gestalteten sich die oben aufgeführten Parameter ($0,02 < p < 0,48$; $1,365 < Z < 1,846$), die außer "Alter" ($p = 0,411$; $Z = 0,887$) und "Mittelungszahlen" ($0,477 < p < 0,985$; $0,457 < Z < 0,842$) nicht normalverteilt waren. In diesen Fällen wurden nicht-parametrische Testverfahren verwendet.

4.1.2 Vergleich der EEG-Aufnahmequalität

Die EEG-Aufnahmequalität, gemessenen an den artefaktfreien Reizantworten pro Intensität, unterschied sich zwischen den beiden LDAEP-Gruppen nicht (s. im Anhang Tabelle 10 und Tabelle 11).

4.1.3 Überprüfen der Hemisphärenunterschiede

Für die LDAEP wurde, wie in Kapitel 3.2.6 beschrieben, der Steigungsmedian für den radialen und tangentialen Dipol berechnet. Zunächst geschah dies für beide Hemisphären getrennt.

Dann verglich man die LDAEP der tangentialen Dipole der rechten und linken Hemisphäre mit dem Vorzeichenrangtest von Wilcoxon. Es zeigte sich kein Unterschied der Messwertreihen, sowohl beim ersten als auch beim zweiten Ableitungstermin (1. Ableitungstermin: $Z = -1,195$; $p = 0,232$;

2. Ableitungstermin: $Z = -0,896$; $p = 0,370$). Somit genügte es, die LDAEP des mittleren tangentialen Dipols für die Auswertung zu benutzen.

Die Lautstärkeabhängigkeit der radialen Dipole der rechten und linken Hemisphäre unterschieden sich dagegen signifikant sowohl beim ersten als auch beim zweiten Ableitungstermin

(1. Ableitungstermin: $Z = -2,334$; $p = 0,020$; 2. Ableitungstermin: $Z = -2,427$; $p = 0,015$), weswegen diese im Folgenden getrennt berücksichtigt wurden.

4.1.4 Definition von starker und schwacher LDAEP

Aufgrund der LDAEP der mittleren, rechten und linken tangentialen und radialen Dipole wurden die Patienten am Median in zwei Gruppen geteilt. Patienten mit einem LDAEP-Wert unter dem Median besaßen demnach eine schwache, Patienten mit einem LDAEP-Wert über dem Median eine starke LDAEP. Maßgeblich für die Prädiktion einer niedrigen serotonergen Aktivität war in den vorangegangenen Studien die LDAEP des mittleren tangentialen Dipols (Carrillo-de-la-Pena et al. 2000, Gallinat et al. 2000, Hegerl et al. 2001, Rosenberg 2003). Die Mediane sind im Anhang in Tabelle 9 aufgeführt.

4.1.5 Voruntersuchungen zum Einfluss von Kovariablen auf die LDAEP

Vor der Hauptuntersuchung sollte geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen demographischen und klinischen Parametern und den Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP bestand, ob sich also die beiden Gruppen, die verglichen wurden, auch durch andere Parameter neben der Wachtherapie unterschieden. Anschließend wurde ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern und der LDAEP untersucht.

4.1.5.1 Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern und den Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP

Zuerst wurde der Einfluss von demographischen und klinischen Parametern auf die Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP untersucht.

Die folgenden Parameter Geschlecht, Patientenalter, Familienstand, Dauer der aktuellen depressiven Phase, Anzahl der depressiven Episoden, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, Suizidversuche, Krankheitsschwere (erhoben durch die Fragebögen), Anzahl der bereits ausgeführten Wachtherapien vor der Studie und Medikation wurden geprüft. Die Gruppen der Patienten mit einer schwachen und einer starken LDAEP unterschieden sich jedoch hinsichtlich ihrer Ausgangswerte nicht. Die einzige Ausnahme bildete der Selbstrating-Fragebogen Visuelle Analog Skala (VAS), der

einen signifikanten Unterschied zeigte. Die Gruppe mit einer schwachen LDAEP des mittleren tangentialen Dipols beurteilte sich als depressiver als die Gruppe mit einer starken LDAEP. Die Gruppe mit einer schwachen LDAEP des mittleren radialen Dipols stufte sich als weniger depressiv als die Gruppe mit einer starken LDAEP ein. Dies ist der Abbildung 13 und der Abbildung 14 im Anhang zu entnehmen.

Die Ausgangsparameter wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test, dem t-Test für unabhängige Stichproben und dem χ^2 -Test auf einen möglichen Zusammenhang untersucht. Sie sind bezüglich der LDAEP des mittleren tangentialen und radialen Dipols im Anhang in Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellt. Die Werte für die Parameter Medikation und LDAEP sind in Tabelle 14 und Tabelle 15 aufgeführt.

4.1.5.2 Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern und der LDAEP

Im Folgenden wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen den Parametern Geschlecht, Patientenalter, Familienstand, Erstmanifestation, Dauer der aktuellen depressiven Episode, Anzahl der depressiven Phasen, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, Suizidversuche, Krankheitsschwere (erhoben durch die Fragebögen), Medikation und Anzahl der Wachtherapien vor der Studie und der LDAEP bestand.

4.1.5.2.1 Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der LDAEP

An der Studie nahmen elf männliche und neun weibliche Patienten teil. Der Vergleich der LDAEP der tangentialen und radialen Dipole der weiblichen Patienten mit der der männlichen Patienten ergab bei der Anwendung des Mann-Whitney-U-Test keinen Unterschied ($0,138 < p < 0,970$; $-1,026 < Z < -0,038$).

4.1.5.2.2 Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der LDAEP

Ob das Alter einen Einfluss auf die Lautstärkeabhängigkeit hat, wurden mit der Rangkorrelation r von Spearman überprüft. Eine signifikante Korrelation zeigte sich nur zwischen dem Alter und der LDAEP des linken radialen Dipols ($p = 0,036$; $r = -0,472$). Bezuglich der LDAEP des mittleren tangentialen und radialen Dipols war weder am ersten noch am zweiten Ableitungstermin ein Zusammenhang erkennbar (1. Ableitung: LDAEP des mittleren tangentialen Dipols: $p = 0,681$,

$r = 0,098$; LDAEP des mittleren radialen Dipols: $p = 0,241$, $r = -0,275$; 2. Ableitung: LDAEP des mittleren tangentialen Dipols: $p = 0,635$, $r = -0,113$; LDAEP des mittleren radialen Dipols: $p = 0,449$, $r = 0,179$).

4.1.5.2.3 Zusammenhang zwischen dem Familienstand und der LDAEP

Auch der Familienstand der Patienten spielte keine Rolle (Mann-Whitney-U-Test: $0,160 < p < 0,970$; $-1,406 < Z < 0,038$).

4.1.5.2.4 Zusammenhang zwischen einer Erstmanifestation und der LDAEP

Patienten, bei denen es sich um die Erstmanifestation einer Depression handelte, unterschieden sich bezüglich der LDAEP des mittleren radialen Dipols signifikant ($p = 0,045$; $Z = -2,007$) von Patienten, die bereits mehrere depressive Episoden erlebten (Mann-Whitney-U-Test), wobei Patienten mit einer Erstmanifestation eine stärkere LDAEP als Patienten mit mehreren depressiven Episoden hatten. Das Ergebnis ist in der Abbildung 15 im Anhang dargestellt. Die LDAEP aller anderen Dipole unterschied sich nicht bezüglich der Erstmanifestation der Depression.

4.1.5.2.5 Zusammenhang zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Episode und der LDAEP

Die durchschnittliche Dauer der aktuellen depressiven Episode betrug 13,5 Monate. Eine Korrelation zwischen ihr und der LDAEP mittels der Rangkorrelation von Spearman bestand nicht. Eine Ausnahme bildete die signifikante Korrelation zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Phase und der LDAEP des linken radialen Dipols der zweiten Ableitung ($p = 0,022$; $r = -0,507$).

4.1.5.2.6 Zusammenhang zwischen der Anzahl der depressiven Phasen und der LDAEP

Auch ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der depressiven Phasen und der LDAEP war nicht gegeben. Einzig eine statistische Tendenz war mit der Rangkorrelation von Spearman zwischen der Anzahl der depressiven Phasen und der LDAEP des mittleren radialen Dipols zu sehen ($p = 0,066$; $r = -0,418$).

4.1.5.2.7 Zusammenhang zwischen der Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte und der LDAEP

Bei der Prüfung der Korrelation zwischen der Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte und der Lautstärkeabhängigkeit war mit der Rangkorrelation von Spearman kein Zusammenhang nachzuweisen. Einziger Ausreißer: Eine signifikante Korrelation bestand zwischen der Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte und der LDAEP des linken radialen Dipols der zweiten Ableitung ($p = 0,040$; $r = 0,464$).

4.1.5.2.8 Zusammenhang zwischen einer Suizidalität und der LDAEP

Sieben der Patienten hatten in ihrem Leben einen Suizidversuch, meist kurz vor dem aktuellen Klinikaufenthalt, unternommen. In vielen Studien fanden sich bei Suizidopfern und unmittelbar nach Suizidversuchen erniedrigte Serotonininspiegel. Deshalb wäre eine erhöhte LDAEP des mittleren tangentialen Dipols bei den Betroffenen zu erwarten gewesen. Mit dem Mann-Whitney-U-Test war aber keine signifikante Korrelation zwischen der Suizidalität und der LDAEP der tangentialen oder radialen Dipole zu sehen.

4.1.5.2.9 Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und der LDAEP

Die Schwere des Krankheitsbildes vor der Wachtherapie wurde durch die Fremdbeurteilungsfragebögen Hamilton-Depressions-Skala (HAM-D 21) und Bech-Rafaelsen-Skala für Melancholie (BRMS) und durch die Selbstbeurteilungsfragebögen Visuelle Analogskala (VAS) und die Skala nach von Zerssen zur Erfassung der Depressivität (DS) am Tag 1 erhoben. Einige Korrelationen zwischen der Krankheitsschwere und der LDAEP mit der Rangkorrelation von Spearman waren zu sehen. In Tabelle 16 im Anhang sind die Korrelationen in einer Übersicht dargestellt.

4.1.5.2.10 Zusammenhang zwischen der Medikation und der LDAEP

Teilweise zeigten sich Hinweise auf Zusammenhänge zwischen der Medikamenteneinnahme und der LDAEP. Eine tendenzielle Korrelation zeigte sich mit dem Mann-Whitney-U-Test zwischen der Einnahme von SSRI und der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols ($p = 0,090$; $Z = -1,694$). Dabei hatte die Gruppe ohne SSRI eine stärkere LDAEP als die Gruppe mit SSRI-Einnahme. Zusammenhänge sowohl zwischen Trizyklischen Antidepressiva und der LDAEP wie auch zwischen Mirtazapin und der LDAEP bestanden nicht. Ein Zusammenhang zwischen der LDAEP und der Einnahme von Lithium zeigte sich in der zweiten EEG-Ableitung: Die LDAEP des mittleren

tangentialen Dipols Tag 2 ($p = 0,081$; $Z = -1,746$) korrelierte tendenziell mit der Einnahme von Lithium. Dabei war die LDAEP der Patientengruppe mit Lithiumeinnahme schwächer als ohne. Die Einnahme des Benzodiazepins Lorazepam korrelierte signifikant mit der LDAEP des mittleren radialen ($p = 0,036$; $Z = -2,101$) und des rechten radialen Dipols ($p = 0,029$; $Z = -2,179$). Unter Lorazepam-Einnahme war die LDAEP des mittleren radialen Dipols schwächer (siehe Abbildung 16 im Anhang). Neuroleptika hatten keinen Einfluss auf die LDAEP.

4.1.5.2.11 Zusammenhang zwischen der Anzahl der Wachtherapien und der LDAEP

Zwischen der Anzahl der Wachtherapien im Haus vor der Studie und der LDAEP war mittels der Rangkorrelation von Spearman kein Zusammenhang zu sehen.

4.1.6 Zusammenfassung

Zuerst wurden die Daten der LDAEP und der Fragebögen, sowie die einzelnen Parameter auf Normalverteilung geprüft und zeigten sich überwiegend nicht normalverteilt. In diesen Fällen wurden nicht-parametrische Testverfahren verwendet.

Es wurde die LDAEP der tangentialen Dipole der rechten und linken Hemisphäre verglichen, die sich nicht unterschieden. Daher wurde für die weiteren Auswertungen die LDAEP des mittleren tangentialen Dipols verwendet.

Die LDAEP der radialen Dipole der rechten und linken Hemisphäre unterschieden sich dagegen signifikant, weswegen diese getrennt berücksichtigt wurden.

Es wurden Patienten mit „starker“ und „schwacher“ LDAEP definiert, indem die Patienten am Median der LDAEP in zwei Gruppen geteilt wurden. Patienten mit einem LDAEP-Wert unter dem Median besaßen eine schwache, Patienten mit einem LDAEP-Wert über dem Median eine starke LDAEP.

Anschließend wurde geprüft, ob sich die beiden Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP durch demographische und klinische Parameter unterschieden. Dies war nur beim Selbstrating-Fragebogen VAS der Fall. Dabei beurteilten sich Patienten mit einer schwachen LDAEP als depressiver. Anschließend wurde der Einfluss der einzelnen demographischen und klinischen Parameter auf die nicht am Median geteilte LDAEP überprüft. Dabei fanden sich einzelne signifikante Werte, jedoch kein systematischer Zusammenhang.

Zusammenfassend konnte man feststellen, dass die vorliegenden Messwerte keinen deutlichen Zusammenhang der LDAEP mit den demographischen und klinischen Parametern zeigten.

4.2 Hauptuntersuchung

Im Folgenden wurde die Hypothese untersucht, dass sich Wachtherapie-Responder durch eine signifikant stärkere Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LDAEP) vor der Wachtherapie auszeichnen als Nonresponder.

4.2.1 Prädiktionsfähigkeit der starken und schwachen LDAEP für die Wachtherapie-Response

Zwischen den Gruppen mit einer starken und einer schwachen LDAEP fand sich hinsichtlich der Response (nach dem Morgenwert, dem Abendwert und dem Tagesmittelwert der verschiedenen Depressionsskalen) mit Fishers exaktem Test weder unter Benutzung der LDAEP des mittleren tangentialen noch eines anderen Parameters der LDAEP ein Unterschied.

Es wurde dabei die LDAEP der tangentialen und der radialen Dipole der Mittelwerte der fünf Lautstärkeintensitäten sowie explorativ die der mittleren tangentialen Dipole der beiden lautesten Töne bei 84 dB und 94 dB SPL, die laut Buchsbaum und Pfefferbaum (1971) sowie Gallinat et al. (1999) und Carrillo-de-la-Pena et al. (2000) hauptsächlich verantwortlich für die Unterscheidung zwischen Augmentern und Reducern zeichnen, getestet. Näheres siehe Tabelle 17 im Anhang.

Die einzige signifikante Unterscheidung zeigte sich bei der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tons bei 94 dB hinsichtlich der Abendwert-Response der BRMS. Die Nonresponder hatten dabei vor der Wachtherapie eine stärkere LDAEP als die Responder (siehe Abbildung 17 im Anhang).

Tendenziell signifikant unterschieden sich die Gruppen mit einer starken und einer schwachen LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tons bei 94 dB bezüglich der Abendwert-Response der HAM-D und der Tagesmittelwert-Response der BRMS. Die Gruppen mit einer starken und einer schwachen LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tons bei 84 dB konnte man bezüglich der Abendwert-Response und der Tagesmittelwert-Response der VAS tendenziell unterscheiden. Die Gruppen mit einer starken und einer schwachen LDAEP des rechten tangentialen Dipols unterschieden sich bezüglich der Tagesmittelwert-Response der BRMS. Näheres siehe Tabelle 17 im Anhang.

Wachtherapie-Responder zeichneten sich somit nicht durch eine größere Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale vor der Wachtherapie aus als Nonresponder. Eine Prädiktion der Wachtherapie-Response durch die LDAEP war bei den untersuchten Patienten nicht möglich.

4.2.2 Zusammenhang zwischen der Response und der LDAEP

Anschließend wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet, ob sich die Gruppen der Responder und Nonresponder bezüglich der LDAEP unterschieden. Für die Morgen-Response konnte keinerlei Signifikanz festgestellt werden (siehe im Anhang Tabelle 18).

Die Gruppen der Responder und Nonresponder der Abend-Response der BRMS (siehe im Anhang Tabelle 19) zeigten einen tendenziell signifikanten Unterschied bei der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols, des mittleren radialen Dipols, des linken tangentialen Dipols und des mittleren tangentialen Dipols des lautesten Tones (bei 94 dB).

Die Gruppen der Responder und Nonresponder der Tagesmittelwert-Response der BRMS (siehe im Anhang Tabelle 20) unterschieden sich signifikant bei der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols (siehe im Anhang Abbildung 18), bei der LDAEP des rechten tangentialen Dipols und bei der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des lautesten Tones (bei 94 dB) (siehe Abbildung 19).

4.2.3 Prädiktionsfähigkeit der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie bei den Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP

Die Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP zeigten beim Vergleich der Stimmungsänderung (Differenz der vier Depressionsskalen vor und nach Wachtherapie) mit dem Mann-Whitney-U-Test mit wenigen Ausnahmen keinen Unterschied.

Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen der LDAEP des linken radialen Dipols des zweiten Ableitungstermins und der Differenz der Hamilton-Depressions-Skala des ersten und zweiten Abends (siehe Abbildung 20 im Anhang).

Tendenziell signifikante Unterschiede sah man zwischen der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des zweiten Ableitungstermins und der Differenz der Selbstbeurteilungsbögen Visuelle Analogskala des ersten und des zweiten Abends, sowie zwischen der LDAEP des rechten radialen Dipols des zweiten Ableitungstermins und der Differenz der Selbstbeurteilungsbögen der Skala nach von Zerssen zur Erfassung der Depressivität des ersten und des zweiten Abends. Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 21 und Tabelle 22 dargestellt.

4.2.4 Korrelationen zwischen der LDAEP und dem Einfluss der Wachtherapie auf die Depressionsskalen

Mit der Rangkorrelation von Spearman wurde der Zusammenhang zwischen der LDAEP und der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie (Differenz der Depressionsskalen vor und nach der Wachtherapie) geprüft.

Tendenziell signifikante Zusammenhänge gab es zwischen der Stimmungsänderung von Abend 1 zu Abend 2 bei der BRMS und der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols der EEG-Ableitung 1 sowie der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB der EEG-Ableitung 1. Signifikante Zusammenhänge konnte man zwischen der Stimmungsänderung von Abend 1 zu Abend 2 bei der VAS und der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols der EEG-Ableitung 2, der Stimmungsänderung von Abend 1 zu Abend 2 bei der HAM-D und der LDAEP des linken radialen Dipols der EEG-Ableitung 2, der Stimmungsänderung von Abend 1 zu Abend 2 bei der BRMS und der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 84 dB der EEG-Ableitung 2 sehen. Tendenziell signifikante Zusammenhänge gab es zwischen der Stimmungsänderung von Abend 1 zu Abend 2 bei der VAS und der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 84 dB der EEG-Ableitung 2, sowie der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB der EEG-Ableitung 2, und zwischen der Stimmungsänderung von Abend 1 zu Abend 2 bei der BRMS und der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB der EEG-Ableitung 2. Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 23 und Tabelle 24 abgebildet.

4.2.5 Abnahme der LDAEP nach Wachtherapie bei Respondern

Die zweite Hypothese beinhaltet, dass es bei Wachtherapie-Respondern nach der Wachtherapie zu einer Abnahme der LDAEP als Ausdruck der Zunahme der serotonergen Aktivität kommt.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde die LDAEP des mittleren tangentialen und des mittleren radialen Dipols der Wachtherapie-Responder vor und nach der Wachtherapie mit dem Wilcoxon-Test verglichen. Der Vergleich wurde dabei anhand der verschiedenen Definitionen der Wachtherapie-Response (Morgen-, Abend- und Tagesmittelwert-Response der vier Fragebögen) durchgeführt. Bei der für das serotonerge System maßgeblichen LDAEP des mittleren tangentialen Dipols gab es vor und nach der Wachtherapie keine Unterschiede. Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 25 aufgeführt.

4.2.6 Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Parametern der LDAEP

Die LDAEP aller Patienten vor und nach der Wachtherapie, untersucht mit dem Wilcoxon-Test, unterschied sich nicht ($0,447 < p < 0,927$; $-0,784 < Z < -0,112$). Ein Einfluss der Wachtherapie war nicht zu erkennen.

Eine mögliche Korrelation zwischen den verschiedenen Parametern der LDAEP wurde mit der Rangkorrelation von Spearman untersucht. Zwischen der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols und des mittleren radialen Dipols fand sich keine Übereinstimmung.

Der rechte, der linke und der mittlere radiale Dipol korrelierten in Ableitung 1 signifikant ($0,000 < p < 0,047$; $0,450 < r < 0,880$). In Ableitung 2 korrelierte der mittlere radiale Dipol mit dem linken und dem rechten radialen Dipol ($0,000 < p < 0,024$; $0,504 < r < 0,815$), aber nicht der linke mit dem rechten radialen Dipol.

4.2.7 Zusammenfassung

In der Hauptuntersuchung wurde die Hypothese geprüft, dass Wachtherapie-Responder sich durch eine signifikant stärkere LDAEP vor der Wachtherapie auszeichnen als Nonresponder. Die LDAEP von Wachtherapie-Respondern und Nonrespondern vor der Wachtherapie unterschied sich jedoch nicht. Hinweise darauf, dass die Wachtherapie über das serotonerge Transmittersystem wirkt, ergaben sich aus diesen Untersuchungen nicht.

Anschließend wurde getestet, ob sich die Gruppen der Wachtherapie-Responder und Nonresponder bezüglich der LDAEP unterschieden. Dabei gab es einige einzelne signifikante Unterschiede. Die Gruppen der Responder und Nonresponder der Tagesmittelwert-Response eines Fragebogens (der BRMS) unterschieden sich bezüglich der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols, der LDAEP des rechten tangentialen Dipols und der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des lautesten Tones.

Beim Vergleich der Stimmungsänderung zeigten die Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP mit wenigen Ausnahmen keinen Unterschied.

Auch ein Zusammenhang zwischen der LDAEP und der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie schien bis auf wenige Ausnahmen nicht vorzuliegen.

Die zweite Hypothese beinhaltete, dass es bei Wachtherapie-Respondern nach der Wachtherapie zu einer Abnahme der LDAEP als Ausdruck der Zunahme der serotonergen Aktivität kommt. Bei der für das serotonerge System maßgeblichen LDAEP des mittleren tangentialen Dipols waren jedoch vor und nach der Wachtherapie keine Unterschiede zu sehen, so dass es auch für diese Hypothese in den vorliegenden Untersuchungen keine Hinweise für eine Bestätigung gab.

4.3 Zusatzuntersuchungen

4.3.1 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Kovariablen und der Wachtherapie-Response

In Zusatzuntersuchungen wurde der Einfluss von demographischen und klinischen Parametern auf die Gruppen von Wachtherapie-Respondern und Nonrespondern untersucht.

4.3.1.1 Einfluss von Kovariablen auf Wachtherapie-Responder und Nonresponder

Nach der Morgenwert-Definition der Response (HAM-D) gab es 13 Responder und 7 Nonresponder, nach der Abendwert-Definition 7 Responder und 13 Nonresponder und nach der Tagesmittelwert-Definition 11 Responder und 9 Nonresponder. Es wurden die Parameter Geschlecht, Patientenalter, Familienstand, Dauer der aktuellen depressiven Phase, Anzahl der depressiven Episoden, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, Suizidversuche, Krankheitsschwere (erhoben durch die Fragebögen) und Anzahl der bereits ausgeführten Wachtherapien vor der Studie mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem χ^2 -Test geprüft. Die Gruppen der Responder und Nonresponder zeigten jedoch bezüglich ihrer Ausgangswerte keine Hinweise auf Unterschiede. In Tabelle 26 bis Tabelle 28 ist ein Überblick zu finden. Es wurde dabei nach der Morgenwert-Response (Tabelle 26), der Abendwert-Response (Tabelle 27) und der Tagesmittelwert-Response (Tabelle 28) der Hamilton-Depressionsskala differenziert.

4.3.1.2 Zusammenhänge zwischen Medikation und Wachtherapie-Response

Anschließend wurden Korrelationen zwischen der Medikation und der Wachtherapie-Response untersucht. Die Patienten nahmen folgenden Medikamente: Anafranil, Aponal, Cipramil, Dominal, Hypnorex, Lithium, Remergil, Risperdal, Saroten, Serdolect, Seroxat, Stangyl, Stilnox, Tavor, Tegretal, Trevilor, Ximovan, Zyprexa, sowie ASS, ACC, Jodid, Euthyrox, Multibionta, Presomen und Tebonin. Dabei nahmen einige Patienten mehrere Medikamente ein.

Im Anhang in Tabelle 29 bis Tabelle 31 wurden die Wirkstoffgruppen und Medikamente des Patientenkollektivs und ihre Verteilung in der Responder- und Nonrespondergruppe der Hamilton-Depressionsskala aufgeführt und mit dem exakten Test nach Fisher verglichen. Signifikant unterschieden sich Responder und Nonresponder der Morgenwert-Response bei der Einnahme von Atypischen Antidepressiva ($p=0,041$) und von Lithium ($p=0,031$). Bei den Patienten, die Atypische Antidepressiva einnahmen, gab es deutlich mehr Morgenwert-Responder als Nonresponder. Unter den Patienten, die Lithium einnahmen, gab es dagegen deutlich mehr Nonresponder als Responder.

Responder und Nonresponder der Abendwert-Response unterschieden sich bei der Einnahme von Atypischen Antidepressiva ($p=0,041$) und von Neuroleptika ($p=0,041$). Bei den Patienten, die Atypische Antidepressiva einnahmen, gab es etwas mehr Nonresponder. In der Neuroleptika-Gruppe waren nur Nonresponder.

Die Responder und Nonresponder der Tagesmittelwert-Response zeigten Unterschiede bei der Einnahme von Trizyklischen Antidepressiva ($p=0,038$) und von Atypischen Antidepressiva ($p=0,041$).

Bei den Patienten, die Trizyklische Antidepressiva einnahmen, gab es signifikant mehr Nonresponder auf die Wachtherapie. Unter den Patienten, die Atypische Antidepressiva einnahmen, waren nur Responder. Näheres ist im Anhang in Tabelle 29 bis Tabelle 31 aufgeführt.

Die Ausgangs-Depressionswerte waren dabei für alle Patientengruppen mit und ohne Medikamenteneinnahme gleich. Eine Ausnahme bildete die VAS für die Atypischen Antidepressiva ($p = 0,006$, $Z = -2,6$) und die DS ($p = 0,059$, $Z = -1,905$). Patienten, die Atypische Antidepressiva einnahmen, waren schon vor der Wachtherapie weniger depressiv (Patienten mit Atypischen Antidepressiva: VAS 17,9, DS 32,25; Patienten ohne Atypische Antidepressiva: VAS 27,52, DS 40,8).

4.3.2 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Kovariablen und dem Depressionsgrad

Im folgenden wurde ein Zusammenhang zwischen den Depressionsskalen und den Parametern Geschlecht, Patientenalter, Familienstand, Erstmanifestation, Dauer der aktuellen depressiven Episode, Anzahl der depressiven Phasen, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, Suizidversuche, Medikation und Anzahl der Wachtherapien im Haus vor der Studie geprüft.

4.3.2.1 Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Depressionsskalen

Der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Depressionsskalen, geprüft durch den Mann-Whitney-U-Test, stellte sich teilweise signifikant dar: In den Fremdbeurteilungsbögen HAM-D Tag 1 ($p = 0,005$; $Z = -2,823$) und die BRMS Tag 1 ($p = 0,018$; $Z = 2,372$) wurden die männlichen Patienten vor der Wachtherapie als deutlich depressiver eingestuft als die weiblichen Patienten (siehe im Anhang Abbildung 21 und Abbildung 22). Bei den Selbstbeurteilungsbögen gab es keine Hinweise auf eine Korrelation (DS: $p = 0,513$; $Z = -0,655$; VAS: $p = 1,0$; $Z = 0,0$).

4.3.2.2 Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den Depressionsskalen

Ein Zusammenhang zwischen dem Alter und den Depressionsskalen, geprüft mit der Rangkorrelation von Spearman, war bei den Selbstbeurteilungsfragebögen VAS signifikant ($p = 0,059$; $r = -0,457$) und DS tendenziell ($p = 0,080$; $r = -0,411$) nachzuweisen. Um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen, wurden die Patienten abhängig vom Median von 35,5 Jahren in zwei Altersgruppen aufgeteilt und bezüglich der Unterschiede in der Depressivität mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Die Gruppe der Patienten unter 35,5 Jahre wies dabei in der VAS und in der DS einen statisti-

schen Trend zu einem Zusammenhang auf (VAS: $p = 0,53$; $Z = -1,96$; DS: $p = 0,79$; $Z = -1,801$), wobei die jüngeren Patienten sich als depressiver einstuften als die älteren Patienten (siehe im Anhang Abbildung 23).

4.3.2.3 Zusammenhang zwischen dem Familienstand und den Depressionsskalen

Die Depressionsskalen zeigten sich unbeeinflusst vom Familienstand (ledig/verheiratet) (Mann-Whitney-U-Test: ns).

4.3.2.4 Zusammenhang zwischen einer Erstmanifestation der Depression und den Depressionsskalen

Die Gruppe der Patienten, die an einer Erstmanifestation der Depression litt, unterschied sich von den Patienten, die bereits mehrmals erkrankt waren, in den Selbstbeurteilungsbögen (Mann-Whitney-U-Test): Einen signifikanten Unterschied gab es bei der DS ($p = 0,028$; $Z = -2,194$), einen tendenziellen bei der VAS ($p = 0,069$; $Z = -1,817$). Dabei gaben die Patienten mit einer Erstmanifestation einen höheren Depressionsgrad an als die Patienten mit mehreren Episoden (siehe im Anhang Abbildung 24 und Abbildung 25). Die Fremdbeurteilungsbögen zeigten keinen Unterschied.

4.3.2.5 Zusammenhang zwischen der Dauer der aktuellen depressiven Episode und den Depressionsskalen

Korrelationen zwischen den Depressionsskalen und der Dauer der aktuellen depressiven Phase waren mit der Rangkorrelation von Spearman nicht nachzuweisen.

4.3.2.6 Zusammenhang zwischen der Anzahl der depressiven Phasen und den Depressionsskalen

Die Korrelation zwischen der Anzahl der depressiven Phasen und der Selbstbeurteilungskala DS von Tag 1 war mit der Rangkorrelation von Spearman signifikant ($p = 0,026$; $r = -0,508$). Die Patienten mit einer depressiven Phase gaben einen höheren Depressivitätsgrad an als die Patienten mit mehreren Phasen. Ansonsten gab es keine Korrelationen zwischen der Depressivität und der Anzahl der depressiven Phasen.

4.3.2.7 Zusammenhang zwischen der Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte und den Depressionsskalen

Ein Zusammenhang zwischen der Depressivität und der Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte war mit der Rangkorrelation von Spearman nicht zu finden.

4.3.2.8 Zusammenhang zwischen einem Suizidversuch und den Depressionsskalen

Deutlich war dagegen der Zusammenhang zwischen einem Suizidversuch und der Depressivität. Signifikant korrelierten mit dem Mann-Whitney-U-Test Patienten mit einem Suizidversuch mit dem HAM-D Tag 1 ($p = 0,030$; $Z = -2,188$) und dem BRMS Tag 1 ($p = 0,008$; $Z = -2,594$). Eine statistische Tendenz gab es in Bezug auf die Selbstbeurteilungs-DS von Zerssen Tag 1 ($p = 0,083$; $Z = -1,737$). Dabei erschienen allerdings die Patienten ohne Suizidversuch deutlich depressiver als die Patienten mit einem Suizidversuch in der Vorgeschichte (siehe im Anhang Abbildung 31 und Abbildung 28).

4.3.2.9 Zusammenhang zwischen einem Suizidversuch und dem Geschlecht

Zwischen dem Geschlecht und Patienten, die einen Suizidversuch unternommen hatten, gab es mit dem exakten Test nach Fisher keine Korrelationen.

4.3.2.10 Zusammenhang zwischen der Medikation und der Depressivität

Patienten, die SSRI einnahmen, beurteilten sich selbst als depressiver als die, die keine SSRI einnahmen. Sie unterschieden sich signifikant bezüglich der VAS ($p = 0,044$; $Z = -2,012$). Näheres siehe im Anhang Abbildung 27).

Auch Patienten, die Trizyklische Antidepressiva einnahmen, stuften sich als depressiver ein als Patienten ohne Trizyklische Antidepressiva: Signifikant unterschieden sie sich in Bezug auf die VAS ($p = 0,046$; $Z = -1,993$) und die DS ($p = 0,033$; $Z = -2,131$). Näheres siehe im Anhang Abbildung 29 und Fehler: Referenz nicht gefunden.

Patienten, die Mirtazapin (einen selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) einnahmen, sahen sich dagegen als weniger depressiv als die ohne Mirtazapin-Einnahme: VAS ($p = 0,046$; $Z = -1,993$), DS ($p = 0,033$; $Z = -2,131$), siehe im Anhang Abbildung 39 und Abbildung 32.

Bei der Einnahme von Lithium, Neuroleptika und Benzodiazepinen gab es keine Unterschiede.

4.3.2.11 Zusammenhang zwischen der Anzahl der Wachtherapien im Haus und den Depressionsskalen

Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Depression und der Anzahl der Wachtherapien im Haus vor der Studie war nicht zu erkennen (Rangkorrelation von Spearman).

4.3.3 Einfluss der Wachtherapie auf die Depressivität

Der Einfluss der Wachtherapie auf die Depressivität wurde anhand der vier Fragebögen gemessen. Beim Vergleich der verschiedenen Messzeitpunkte fiel ein deutlicher Rückgang der Depressionswerte nach der Wachtherapie am Tag 2 auf. Am Tag nach der Wachtherapie (Tag 3) kam es zu einem erneuten Anstieg der Depressionswerte auf etwa das Ausgangsniveau.

Der Rückgang der Depressionswerte am Wachtherapie-Tag (Tag 2) war signifikant (Wilcoxon-Test) in den Fremdbeurteilungsbögen Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) und Bech-Rafaelsen Melancholie-Skala (BRMS) und in dem Selbstbeurteilungsbogen Depressivitäts-Skala von Zerssen (DS). Der Selbstbeurteilungsbogen Visuelle Analog Skala (VAS) zeigte dagegen bei der Gesamtgruppe keinen signifikanten Unterschied der Depressionswerte. Am Tag nach der Wachtherapie (Tag 3) fand sich bei den Fremdbeurteilungsbögen HAM-D und BRMS und beim Selbstbeurteilungsbogen VAS kein Unterschied zwischen Tag 1 (vor der Wachtherapie) und Tag 3. Der Selbstbeurteilungsbogen DS wies dagegen einen Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 3 auf, wobei die Depressionswerte an Tag 3 deutlich niedriger waren als an Tag 1. Auffällig war auch ein signifikanter Unterschied zwischen dem Morgen und dem Abend des Tages vor der Wachtherapie (Tag 1). Der Fremdbeurteilungsbogen HAM-D und die Selbstbeurteilungsbögen VAS und DS zeigten einen signifikanten Unterschied am Tag 1, nicht aber am Tag der Wachtherapie. In der Abbildung 3 bis Abbildung 6 und im Anhang in Tabelle 32 und Tabelle 33 sind die Ergebnisse dargestellt.

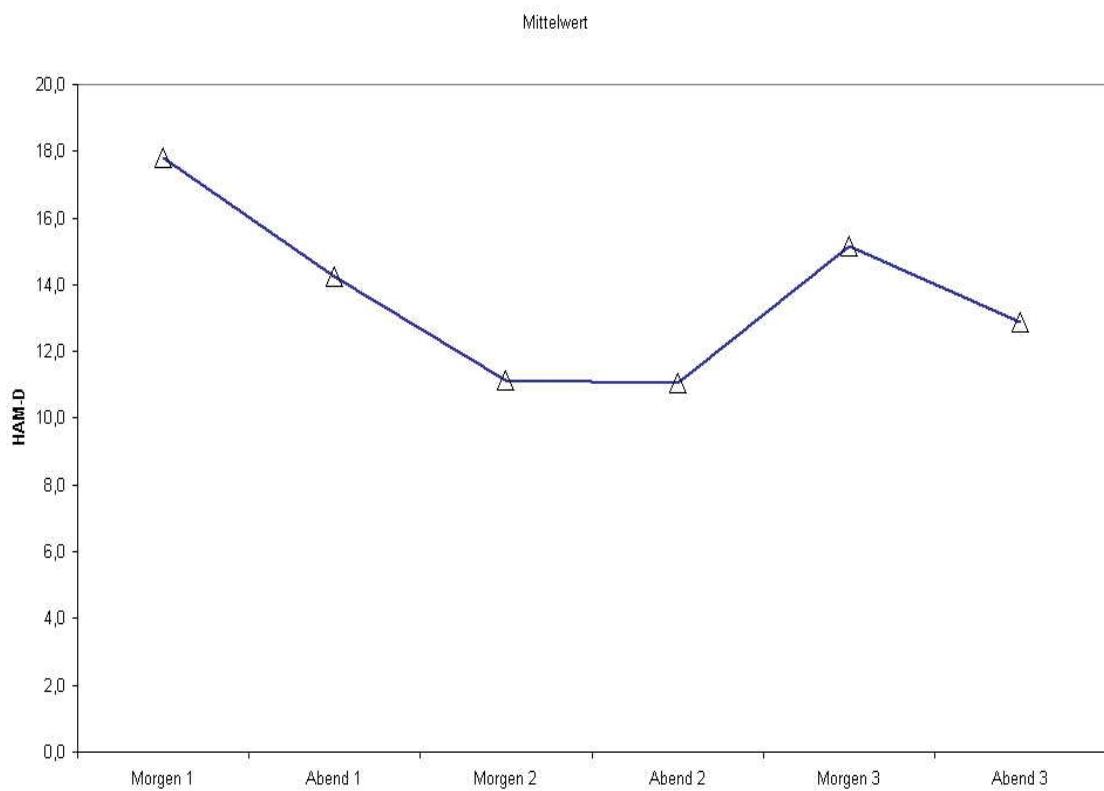


Abbildung 3: Verlauf der Hamilton-Depressionsskala-Werte aller Patienten

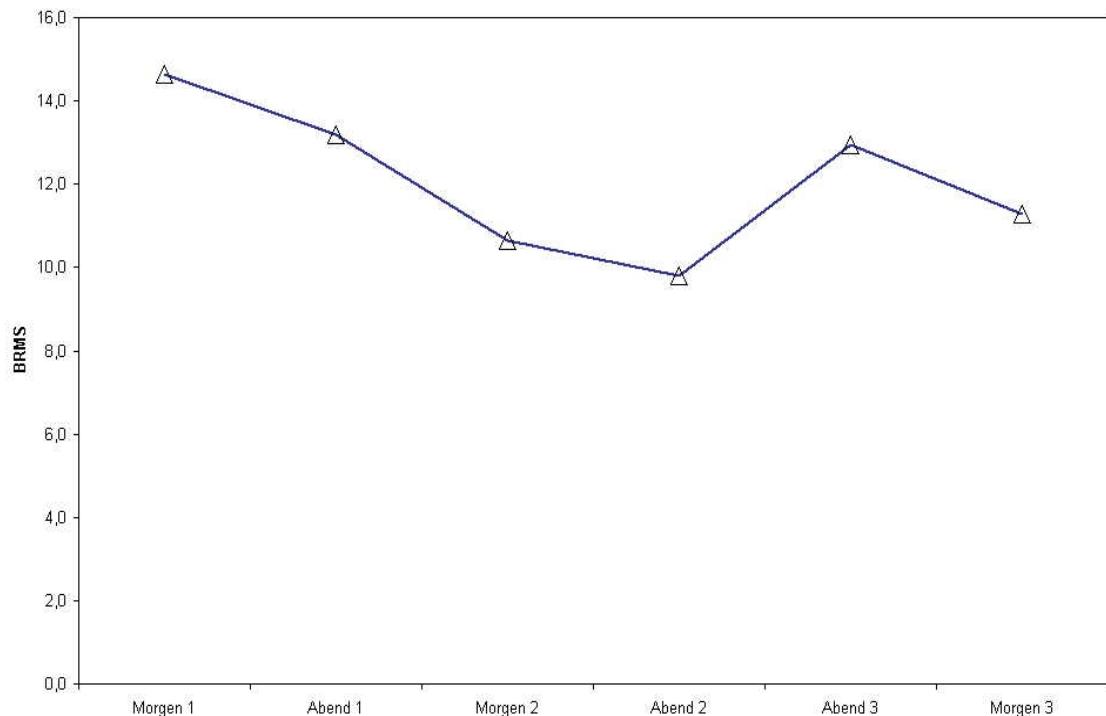


Abbildung 4: Verlauf der Bech-Rafaelsen Melancholie-Skala-Werte aller Patienten

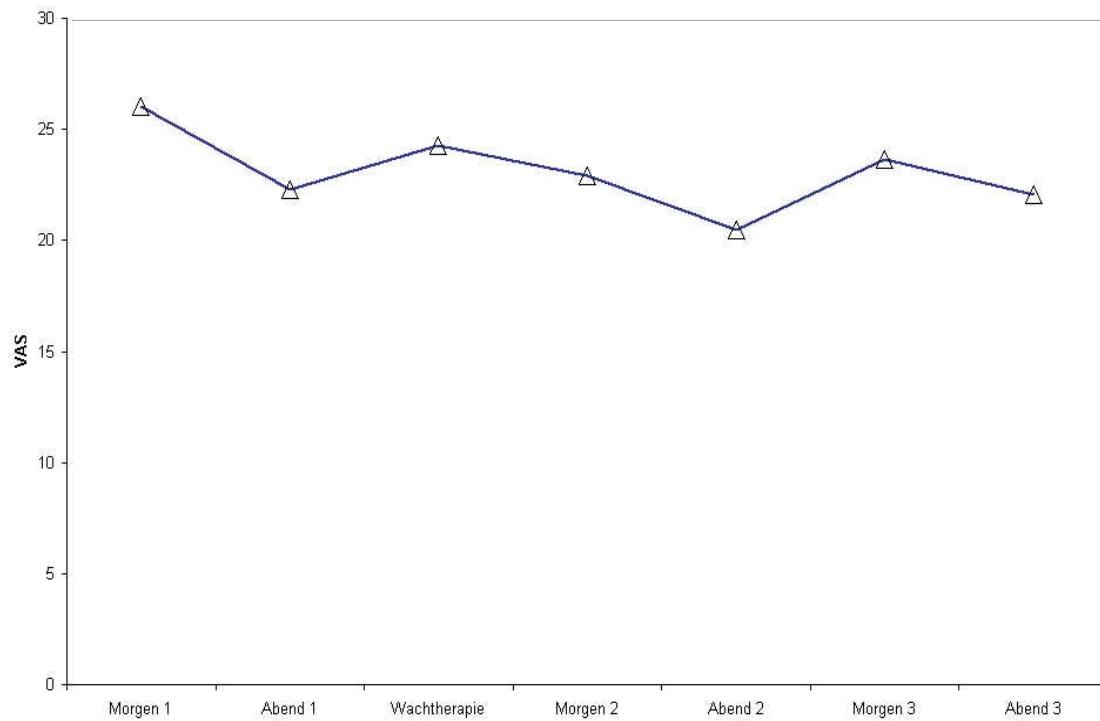


Abbildung 5: Verlauf der Visuelle Analog Skala-Werte aller Patienten

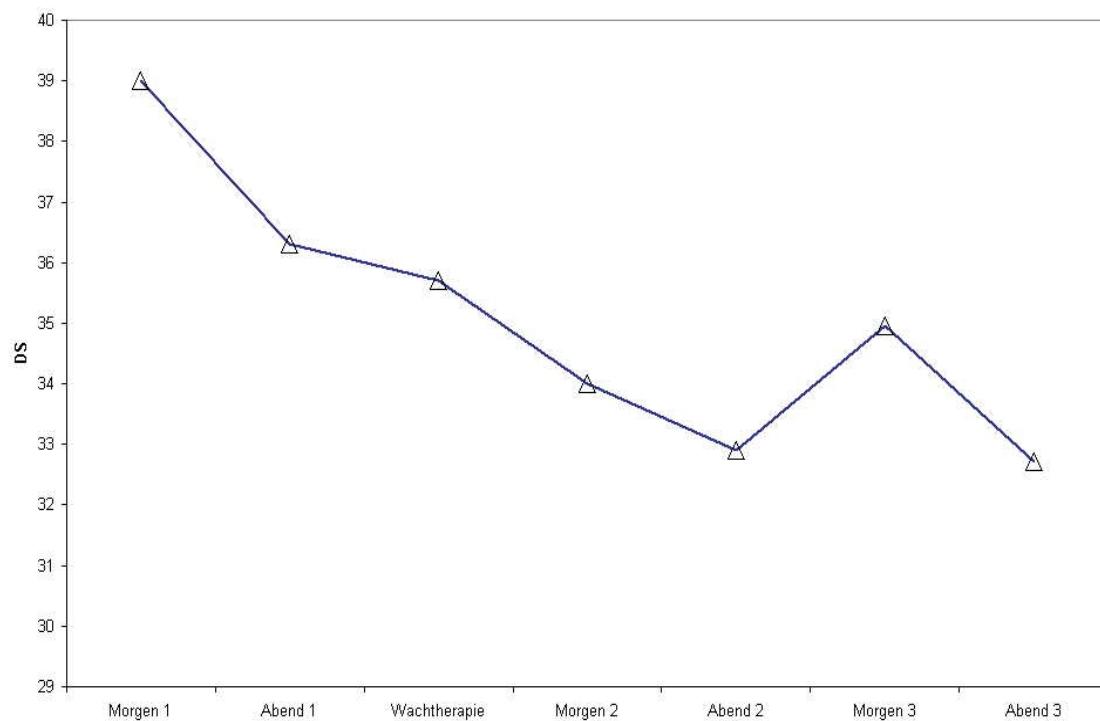


Abbildung 6: Verlauf der Depressivitäts-Skala-Werte (von Zerssen) aller Patienten

Betrachtet man den Verlauf der Depressionswerte getrennt nach Respondern und Nonrespondern (Morgenwert-Response der HAM-D), kann man den Wachtherapie-Effekt bei den Respondern noch deutlicher erkennen. Er erstreckte sich in den Fremdbeurteilungsbögen signifikant bis auf den 2. Tag nach der Wachtherapie. Bei den Nonrespondern gab es am Wachtherapie-Tag bei den Fremdbeurteilungsbögen eine leichte, nicht signifikante Verbesserung der Depressivität. Bezuglich des Morgentiefs fiel bei den Respondern in den Fremdbeurteilungsbögen ein signifikantes Morgentief an Tag 1 auf, bei den Nonrespondern war dagegen kaum ein Unterschied zwischen dem Morgen- und Abendwert des ersten Tages zu erkennen. Die Selbstbeurteilungsbögen zeigten weder bei den Respondern noch bei den Nonrespondern ein signifikantes Morgentief. Eine Ausnahme bildete der DS, bei dem es bei den Nonrespondern einen signifikanten Unterschied zwischen dem ersten Morgen und dem ersten Abend gab. Die Ergebnisse sind unten in Abbildung 7 bis Abbildung 10 und im Anhang in Tabelle 34 bis Tabelle 37 dargestellt.

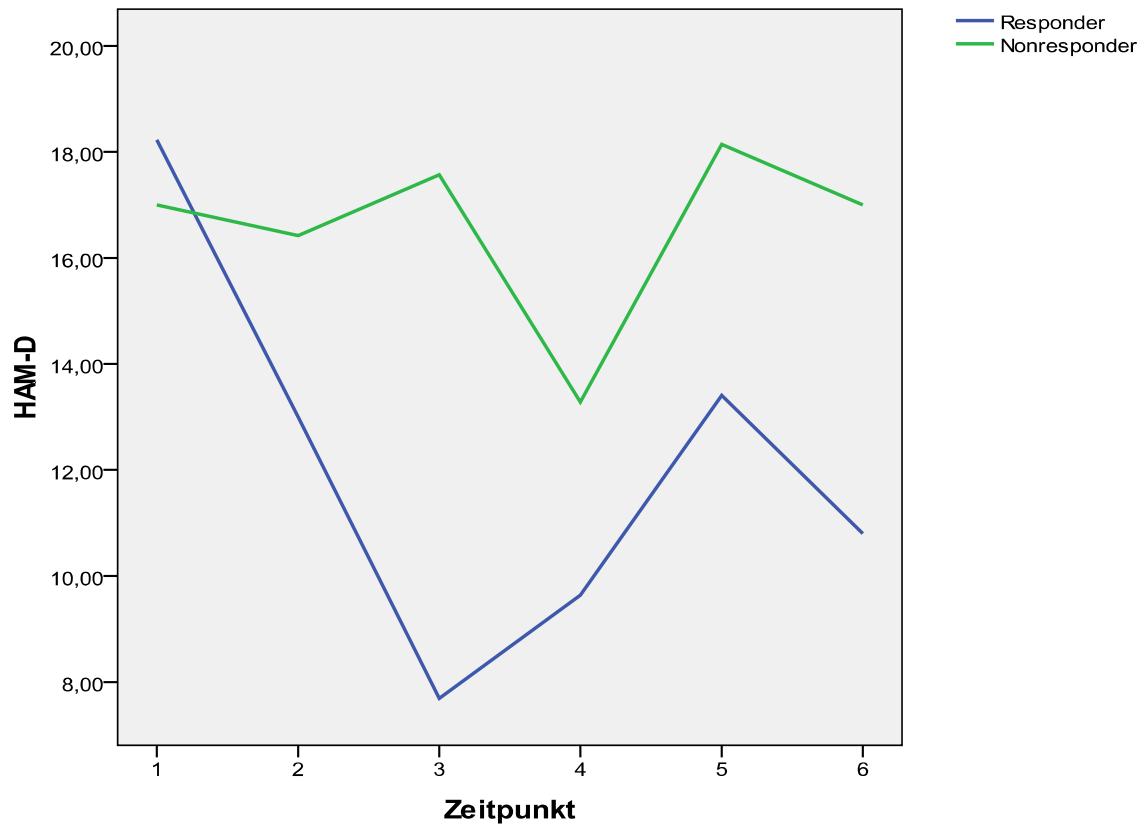


Abbildung 7: Verlauf der Hamilton-Depressionsskala-Werte der Responder und Nonresponder über die Zeit

Zeitpunkt 1: Morgen vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 2: Abend vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 3: Morgen am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 4: Abend am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 5: Morgen am Tag nach der Wachtherapie

Zeitpunkt 6: Abend am Tag nach der Wachtherapie

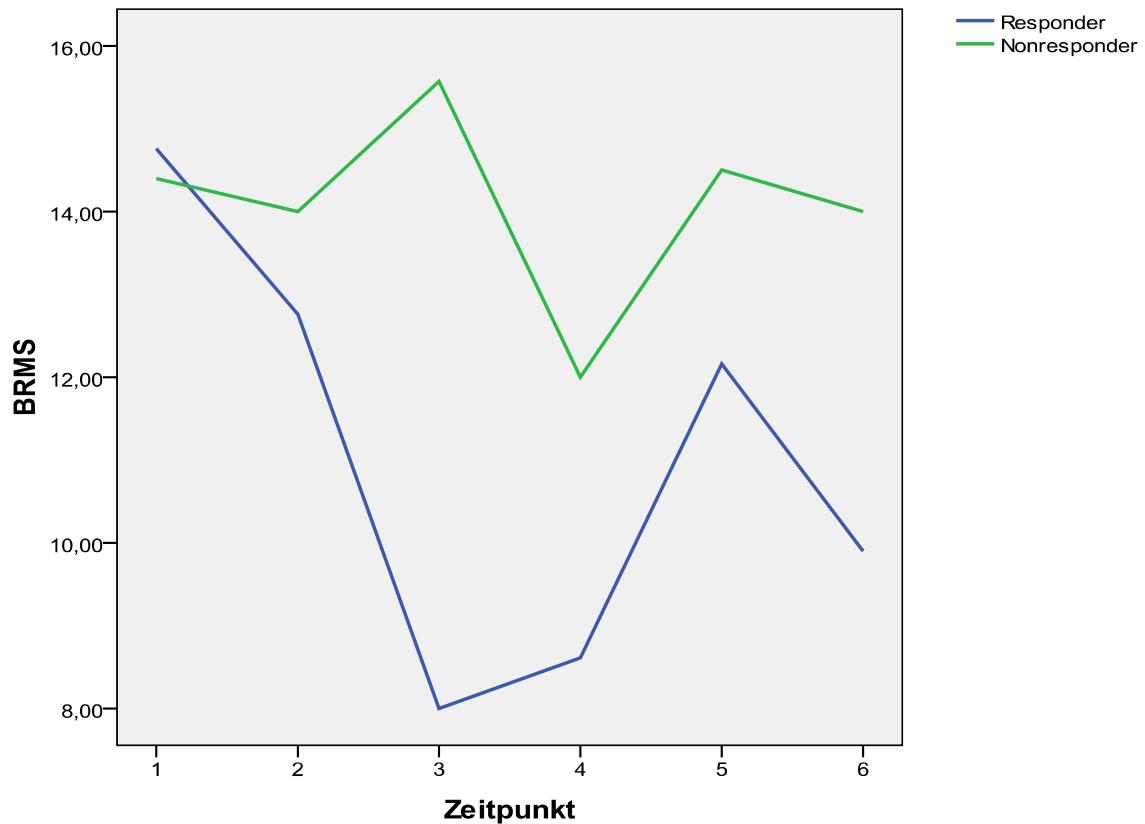


Abbildung 8: Verlauf der Bech-Rafaelsen Melancholie-Skala-Werte der Responder und Nonresponder über die Zeit

Zeitpunkt 1: Morgen vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 2: Abend vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 3: Morgen am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 4: Abend am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 5: Morgen am Tag nach der Wachtherapie

Zeitpunkt 6: Abend am Tag nach der Wachtherapie)

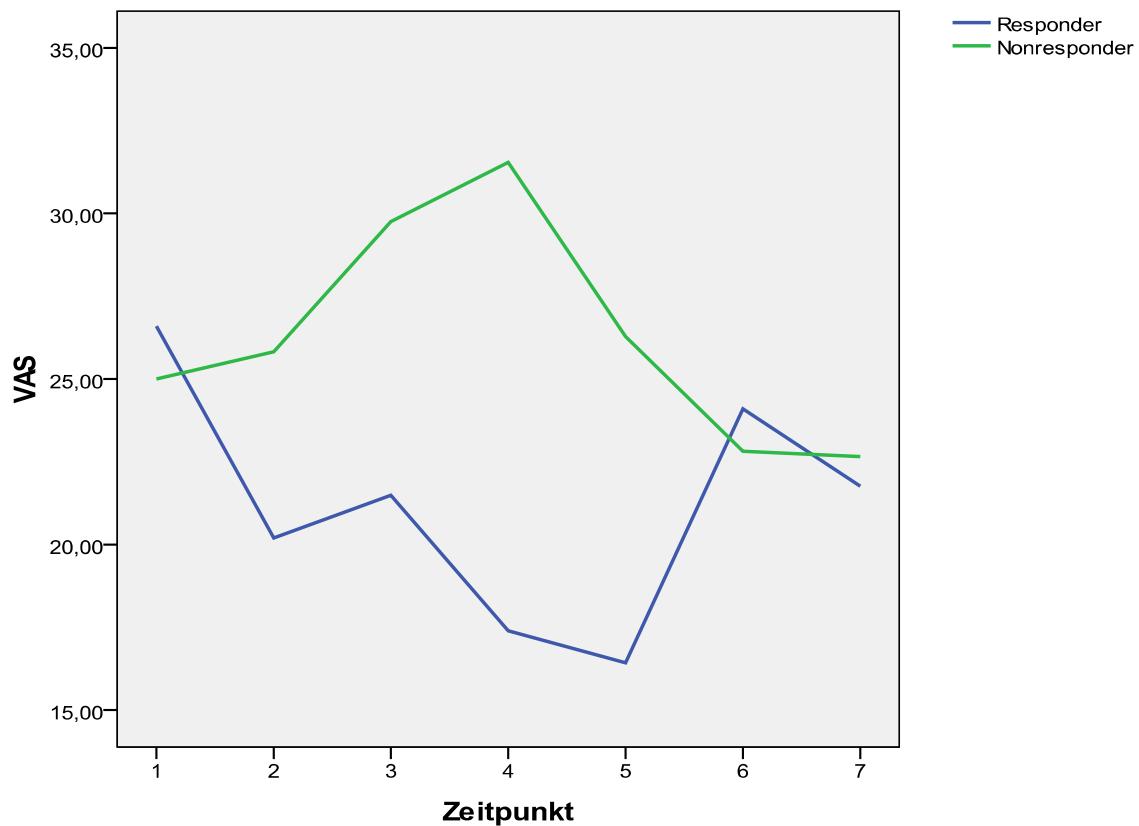


Abbildung 9: Verlauf der Visuelle Analog Skala-Werte der Responder und Nonresponder über die Zeit

Zeitpunkt 1: Morgen vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 2: Abend vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 3: während der Wachtherapie

Zeitpunkt 4: Morgen am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 5: Abend am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 6: Morgen am Tag nach der Wachtherapie

Zeitpunkt 7: Abend am Tag nach der Wachtherapie

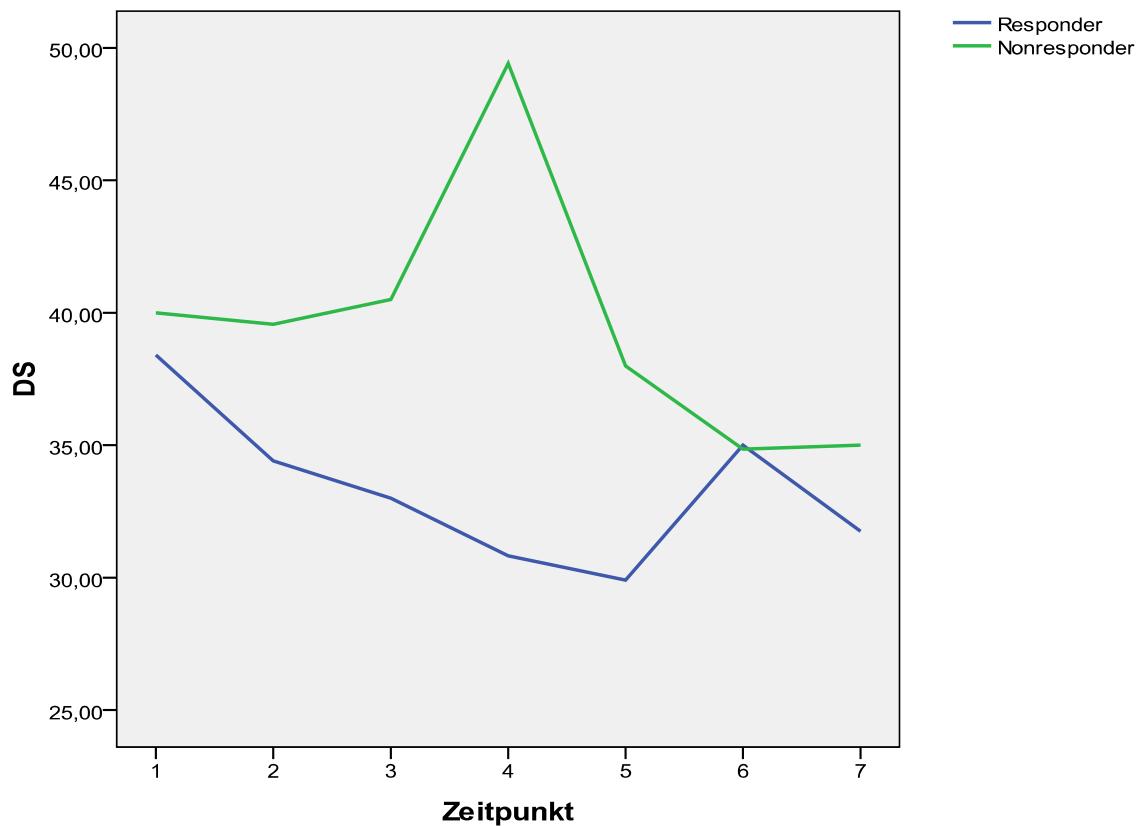


Abbildung 10: Verlauf der Depressivitäts-Skala-Werte (von Zerssen) der Responder und Nonresponder über die Zeit

Zeitpunkt 1: Morgen vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 2: Abend vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 3: während der Wachtherapie

Zeitpunkt 4: Morgen am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 5: Abend am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 6: Morgen am Tag nach der Wachtherapie

Zeitpunkt 7: Abend am Tag nach der Wachtherapie

4.3.4 Wachtherapie-Response

Die Wachtherapie-Responserate der Morgen-Response, gemessen mit der HAM-D, betrug 65%. Die Abendwert-Responserate lag bei 35%, die Responserate der Tagesmittelwert-Response bei 55%. Das Depressivitätsniveau ging dabei insgesamt am Wachtherapie-Morgen auf 66% (HAM-D) des Ausgangsniveaus des Morgens vor der Wachtherapie und am Wachtherapie-Abend auf 84% des Ausgangsniveaus des Abends vor der Wachtherapie zurück. Bei den Respondern verringerte sich die Depressivität am Wachtherapie-Morgen sogar auf 42% (HAM-D) des Ausgangsniveaus des Morgens vor der Wachtherapie, am Wachtherapie-Abend immerhin noch auf 76% des Ausgangsniveaus des Abends vor der Wachtherapie (HAM-D). Im Selbstbeurteilungsbogen VAS wurde davon abweichend eine Reduktion der Depressivität am Wachtherapie-Abend auf 48% angegeben. Näheres ist im Anhang in Tabelle 38 bis Tabelle 40 dargestellt.

Tag 2-Response

Es gab 3 Patienten, die auch noch am 2. Tag nach der Wachtherapie eine mehr als 30% Verbesserung der Stimmung aufwiesen. Da sie ebenfalls Tag 1-Responder waren, kann man jedoch nicht von „reinen“ Tag 2-Respondern sprechen. Es handelte sich bei ihnen um ein „Bewahren“ der Aufhellung durch die Wachtherapie bis zum 2. Tag.

4.3.5 Zusammenhang zwischen einem Morgentief und der Response

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Gesamt-Depressionswerte, fällt eine signifikante Reduktion vom Morgen zum Abend des Tages vor der Wachtherapie auf. Diese spiegelt das Morgentief wider, was sich an Tag 3, aber nicht am Wachtherapietag wiederholte.

Ein signifikantes Morgentief war aber nur bei den Respondern in den Fremdbeurteilungsbögen zu sehen. Bei den Nonrespondern konnte man kaum einen Unterschied zwischen den Morgen- und Abendwerten des ersten Tages erkennen. Und die Selbstbeurteilungsbögen zeigten weder bei den Respondern noch bei den Nonrespondern ein signifikantes Morgentief. Eine Ausnahme bildete der DS, bei dem es bei den Nonrespondern einen signifikanten Unterschied zwischen dem ersten Morgen und dem ersten Abend gab.

Auch in vorausgegangenen Studien sprachen Patienten mit einem Morgentief signifikant besser auf eine Wachtherapie an als Patienten ohne entsprechende Stimmungsschwankungen. Deshalb wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test ein Zusammenhang zwischen der Differenz des Morgenwertes und des Abendwertes des ersten Tages, der das Morgentief zeigt, und der Wachtherapie-Response unter-

sucht. Die Untersuchung wurde anhand der verschiedenen Definitionen der Wachtherapie-Response (Morgen-, Abend- und Tagesmittelwert-Response der vier Fragebögen) durchgeführt. Eine signifikante Korrelation gab es zwischen dem Morgentief der HAM-D und der Morgen-Response (HAM-D) ($p = 0,017$, $Z = -2,321$), und zwischen dem Morgentief der BRMS und der Morgen-Response (BRMS) ($p = 0,022$, $Z = -2,264$). Die Responder zeigten im Gegensatz zu den Nonrespondern ein ausgeprägtes Morgentief. Abbildung 11 und Abbildung 12 stellen die Morgentief-Werte im Vergleich dar.

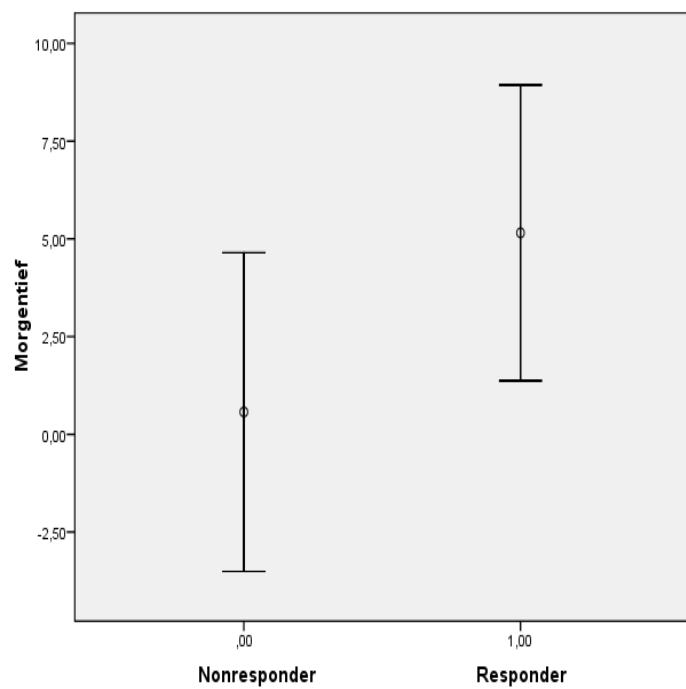


Abbildung 11: Mittelwert und Standardabweichung der Hamilton-Depressionsskala-Werte der Responder und Nonresponder der Morgen-Response

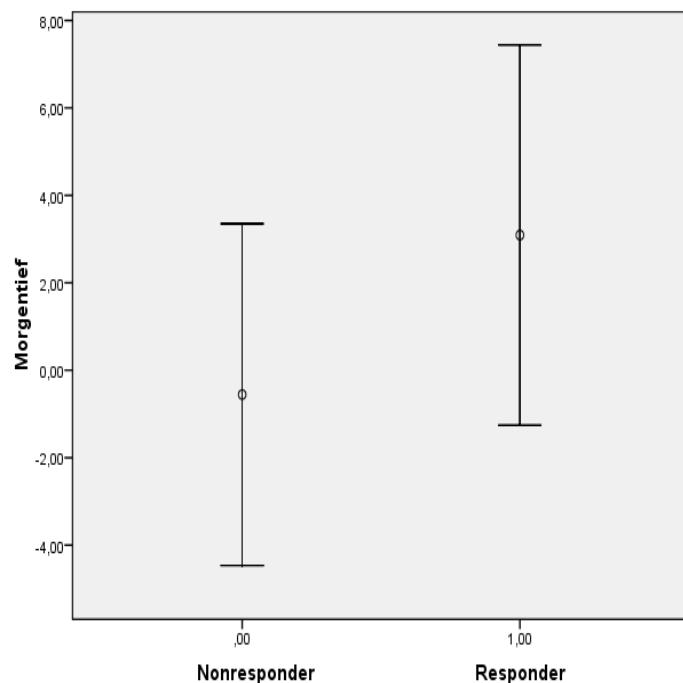


Abbildung 12: Mittelwert und Standardabweichung der Bech-Rafaelsen Melancholie-Skala-Werte der Responder und Nonresponder der Morgen-Response

4.3.6 Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und der Response

Roy-Byrne et al. (1984) vermuteten, dass ausgeprägte Schlafstörungen ein vorsichtiger Indikator für das Ansprechen auf die Wachtherapie sein können. Um dieser Vermutung nachzugehen, wurde ein Zusammenhang zwischen den „Schlaf-Items“ HAM-D 4, 5, 6, BRMS 9 und VAS 5 und der Response (Morgen-, Abend- und Tagesmittelwert-Response der vier Fragebögen) mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht. Es gab keine signifikanten Korrelationen.

4.3.7 Korrelation zwischen den verschiedenen Depressionsskalen

Zur Beurteilung der Aussagekraft der Depressionsskalen wurden die verschiedenen Fragebögen mit der Rangkorrelation von Spearman miteinander verglichen. Dabei stimmten die Fremdbeurteilungsbögen Hamilton-Depressionsskala und Bech-Rafaelsen Melancholie-Skala, geprüft mit der Rangkorrelation von Spearman, signifikant überein. Auch die Selbstbeurteilungsbögen Visuelle Analog Skala und Depressivitäts-Skala von Zerssen korrelierten meist signifikant. Zwischen den Fremd- und Selbstbeurteilungsbögen gab es nur teilweise signifikante Übereinstimmungen. Näheres ist im Anhang in Tabelle 41 bis Tabelle 46 aufgeführt.

4.3.8 Zusammenhang zwischen den einzelnen Kovariablen

Um zu sehen, ob verschiedene Parameter, deren Einfluss auf die Lautstärkeabhängigkeit und die Depressionsskalen untersucht wurden, sich gegenseitig beeinflussen, wurde die Rangkorrelation von Spearman für das Alter, die Anzahl der depressiven Phasen, die Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, die Dauer der aktuellen depressiven Phase, die Anzahl der Suizidversuche und die Anzahl der Wachtherapien im Haus vor der Studie durchgeführt. Für den Familienstand und das Geschlecht wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Eine signifikante Korrelation fand sich mit der Rangkorrelation von Spearman zwischen der Anzahl der depressiven Phasen und der Dauer der aktuellen Phase ($p = 0,034$; $r = -0,489$). Patienten mit einer kürzeren Dauer ihrer aktuellen depressiven Phase hatten bereits eine größere Anzahl von depressiven Phasen erlebt.

4.3.9 Zusammenfassung

In den Zusatzuntersuchungen wurde dem Einfluss demographischer und klinischer Parameter auf die Wachtherapie-Response und auf die Depressivität, dem Einfluss der Wachtherapie auf die Depressivität, sowie einem möglichen Zusammenhang zwischen einem Morgentief und der Wachtherapie-Response nachgegangen.

Die Wachtherapie-Response zeigte keine Unterschiede im Hinblick auf demographische und klinische Parameter.

Die Gruppen der Responder und Nonresponder unterschieden sich in ihren Ausgangswerten nicht. Bei der Untersuchung von Korrelationen zwischen der Medikation und der Wachtherapie-Response fanden sich einige Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Responder- und Nonrespondergruppen (betrifft die Atypischen Antidepressiva, Lithium, Neuroleptika und Trizyklischen Antidepressiva).

Zwischen der Depressivität und demographischen und klinischen Parametern gab es einige Korrelationen. Die männlichen Patienten wurden vor der Wachtherapie in den Fremdbeurteilungsbögen als depressiver eingestuft als die weiblichen Patienten. Die jüngeren Patienten (unter 35,5 Jahre) stuften sich als depressiver ein als die älteren Patienten. Patienten mit einer Erstmanifestation gaben einen höheren Depressionsgrad an als Patienten mit mehreren Episoden. Patienten ohne einen Suizidversuch erschienen deutlich depressiver als die Patienten mit einem Suizidversuch in der Vorgeschichte.

Auch bei der Medikamenteneinnahme waren Unterschiede bezogen auf die Depressivität erkennbar. Patienten, die SSRI einnahmen, beurteilten sich selbst als depressiver als die, die keine SSRI einnahmen. Patienten, die Trizyklische Antidepressiva einnahmen, stuften sich als depressiver ein als

Patienten ohne Trizyklische Antidepressiva. Patienten, die Mirtazapin einnahmen, sahen sich dagegen als weniger depressiv als die ohne Mirtazapin-Einnahme. Bei der Einnahme von Lithium, Neuroleptika und Benzodiazepinen gab es keine Unterschiede.

Der Einfluss der Wachtherapie auf die Depressivität zeigte sich deutlich. Nach der Wachtherapie kam es zu einem signifikanten Rückgang der Depressionswerte. Am Tag nach der Wachtherapie stiegen die Depressionswerte wieder auf etwa das Ausgangsniveau an. Die Wachtherapie-Response-rate lag bei der Morgen-Response bei 65%.

Auffällig war auch ein klarer Unterschied zwischen den Depressionswerten am Morgen und am Abend vor der Wachtherapie. Dieser spiegelte das Morgentief wider. Ein signifikantes Morgentief war aber nur bei den Respondern in den Fremdbeurteilungsbögen zu sehen. Bei den Nonrespondern konnte man kaum einen Unterschied zwischen den Morgen- und Abendwerten des ersten Tages erkennen. Das stimmt mit den Ergebnissen vorangegangener Studien überein, in denen Patienten mit einem ausgeprägten Morgentief signifikant besser auf eine Wachtherapie ansprachen als Patienten ohne entsprechende Stimmungsschwankungen.

5 Diskussion

5.1 Die LDAEP als Prädiktor der Wachtherapie-Response

Im Mittelpunkt der Arbeit stand die Prüfung der Hypothese, dass Wachtherapie-Responder sich durch eine signifikant stärkere Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LDAEP) vor der Wachtherapie als Hinweis auf eine serotonerge Dysfunktion auszeichnen als Nonresponder. Diese ließ sich anhand der vorliegenden Messungen nicht bestätigen. Insbesondere die in den vorangegangenen Studien (Gallinat 1996, Hegerl et al. 1997, Hegerl et al. 1998a, Gallinat et al. 2000, Hegerl et al. 2001, Rosenberg 2003) ausschlaggebende LDAEP des tangentialen Dipols unterschied sich bei Respondern und Nonrespondern der untersuchten Patienten nicht. Die einzige signifikante Ausnahme gab es bei den Patientengruppen mit einer starken und einer schwachen LDAEP des mittleren tangentialen Dipols beim Ton mit der Lautstärke 94 dB bei der Abendwert-Response der BRMS. Die Nonresponder zeigten dabei vor der Wachtherapie eine stärkere LDAEP als die Responder, was im Gegensatz zur Hypothese steht. Ein statistischer Trend zeigte sich außerdem bei einigen anderen Einzelwerten, ohne aber eine Systematik erkennen zu lassen.

Auch bei den LDAEP-Werten konnte zwischen den Gruppen der Responder und Nonresponder kein Unterschied festgestellt werden. Die einzige Ausnahme bildeten die Gruppen der Responder und Nonresponder der Tagesmittelwert-Response der BRMS, die sich bezüglich der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols, des rechten tangentialen Dipols und des mittleren tangentialen Dipols des lautesten Tones (94 dB) unterschieden. Allerdings zeigten die Responder dabei auch hier eine schwächere LDAEP als die Nonresponder, was im Widerspruch zur Haupthypothese steht. Die Responder der Tagesmittelwert-Response der BRMS schienen demnach eine höhere serotonerge Transmission als die Nonresponder vor der Wachtherapie zu besitzen.

Desgleichen gab es bei der Betrachtung der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie und der LDAEP sowie den Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP keine Zusammenhänge, die auf einen Einfluss der Stimmungsänderung auf die LDAEP schließen lassen. Die Wachtherapie-Responder der vorliegenden Studie zeichneten sich somit nicht durch eine größere Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale vor der Wachtherapie aus als Nonresponder. Eine Prädiktionsfähigkeit der Wachtherapie-Response durch die LDAEP war bei den untersuchten Patienten nicht erkennbar.

Das könnte zum einen an der der Methode der LDAEP selbst liegen. Die LDAEP gilt als eine relativ valide indirekte nicht-invasive elektrophysiologische Messmethode des Serotoninstoffwechsels im menschlichen Gehirn. Die überzeugendsten Nachweise für eine direkte Beziehung zwischen der serotonergen Funktion und der LDAEP kamen von Tierstudien, während die Nachweise beim Menschen indirekt und eher inkonsistent ausfielen. (Näheres siehe Hegerl et Juckel 1993, O'Neill et al. 2008a, Hegerl et al. 2001, Juckel et al. 1997, 1999, Borge et al. 1971, Buchsbaum et al. 1971, 1979, Baron et al. 1975, Gottfries et al. 1976, Hubbard et al. 1980, von Knorring et al. 1980, von Knorring und Perris 1981, Dykman et al. 1983, Bruneau et al. 1989, Hegerl et al. 1987, 1991b, 1992, 1996, 2001, Hegerl et Juckel 1993, Paige et al. 1994, Nurnberger et al. 1997, Dierks et al. 1999, Gallinat et al. 2000, Debener et al. 2002, Rosenberg 2003, Nathan et al. 2006, Guille et al. 2008, O'Neill et al. 2006, 2007, 2008b, Norra et al. 2008, Oliva et al. 2010)

Es vermehren sich die Hinweise, dass die LDAEP durch eine Vielzahl von Neurotransmitter-Systemen moduliert wird, wie z.B. durch das glutamaterge, das dopaminerge, das cholinerge und das noradrenerge, sowie durch Glycin (O'Neill et al. 2006, 2007, 2008a, 2008b, Oliva et al. 2010), und deshalb vielleicht zu unspezifisch für die Veränderungen durch die Wachtherapie ist.

Vor allem aber scheint sie akute Veränderungen der serotonergen Neurotransmission nicht ausreichend zu erfassen (Paige et al. 1994, Dierks et al. 1999, Gallinat et al. 2000, Debener et al. 2002, Rosenberg 2003, Guille et al. 2008, O'Neill et al. 2008a, 2008b, Norra et al. 2008, Oliva et al. 2010). Bei einer Stimmungsänderung durch die Wachtherapie handelt es sich aber um eine akute, innerhalb von Stunden eintretende Veränderung. Deshalb könnte man vermuten, dass die LDAEP für die Neurotransmittermodulation durch die Wachtherapie-Response nicht die geeignete Messmethode ist.

Die LDAEP besitzt eine hohe intraindividuelle Stabilität und eine gute Test-Retest-Reliabilität (Hegerl et al. 1988). Schon Buchsbaum und Pfefferbaum (1971) wiesen auf die stabile individuelle Charakteristik der evozierten Potentiale hin. Nach Juckel et al. (2010) korreliert sie sogar mit dem Auftreten eines bestimmten Haplotyps im BDNF-Gen, was für die Hypothese spricht, dass die LDAEP v.a. die Vulnerabilität bei prädisponierten Individuen anzeigt. Der BDNF (brain-derived neurotrophic factor) ist an der Differenzierung und dem Überleben der serotonergen Neurone beteiligt. Insgesamt stellt sich - wie auch in anderen Studien – die Frage, ob die LDAEP ein „Trait“ ist, eine Eigenschaft, die zwar interindividuell unterschiedlich, aber intraindividuell unveränderlich ist und z.B. eine Vulnerabilität widerspiegelt, oder ein „State“, der einen Zustand widerspiegelt und von äußeren Faktoren beeinflussbar ist, wobei sich die Diskussionspunkte zugunsten der „Trait“-Hypothese mehren.

Der Wachtherapie-Effekt scheint dagegen intraindividuell ausgesprochen variabel zu sein. Die Vor-

hersage des Erfolges eines einzelnen Wachtherapie-Versuches wird in einigen Literaturstellen als unmöglich bezeichnet (Fähndrich 1981, Zander et al. 1981, Kasper et al. 1990b, Wiegand 1996). So konnte nach anfänglicher Nonresponse bei der zweiten oder dritten Behandlung zu 60% eine Wachtherapie-Response erzielt werden (Telger et al. 1990). Allerdings besserten sich Patienten, die auf die erste Wachtherapie gut ansprechen, häufiger auf weitere Folge-Wachtherapien als Patienten mit einer erfolglosen ersten Wachtherapie (Möller et al. 1996). Auch nach Leibenluft et al. (1993), Holsboer-Trachsler et al. (1988) und Vovin und Fakturovich (1985) ging ein Erfolg bei der ersten Wachtherapie einer Reihe von Wachtherapien mit einem günstigen Gesamtbehandlungsergebnis einher. Und Wiegand (1995) zeigte, dass der Response auf eine Wachtherapie zumindest zu Beginn einer Serie von Wachtherapien eine prädiktive Bedeutung für das Ansprechen auf die jeweils nächste zukommt. Bei gleichzeitiger Medikation wurde zudem eine deutliche Erhöhung der Konsistenz der Reaktionen auf wiederholte Wachtherapien beobachtet (Holsboer-Trachsler et al. 1988, Elsenga und van den Hoofdakker 1990).

Ein anderer Grund könnte die Art der Bestimmung der starken und schwachen LDAEP sein. Zwar besitzt die LDAEP eine gute Test-Retest-Reliabilität (Hegerl et al. 1988). Die Vergleichbarkeit von starker und schwacher LDAEP in den verschiedenen Studien ist jedoch nicht gegeben. Da man den Median, an dem die Teilung in eine schwache und eine starke LDAEP erfolgt, für jedes Patientenkollektiv immer neu bestimmt, unterliegt die Definition von starker und schwacher LDAEP starken Schwankungen, was auch auf die Ergebnisse der Studien Einfluss haben könnte. Allerdings konnte in der vorliegenden Studie auch zwischen den LDAEP-Werten insgesamt und der Wachtherapie-Response kein Zusammenhang festgestellt werden.

Ein weiterer Grund dafür, dass eine Prädiktion der Wachtherapie-Response durch die LDAEP nicht möglich war, könnte sein, dass das serotonerge Transmittersystem bei Patienten, die auf eine Wachtherapie ansprechen, kein relevanter Indikator ist. Dafür sprechen auch andere Studien. Neumeister et al. (1998) zeigten, dass Wachtherapie-Responder auf eine Tryptophan-freie Diät – im Gegensatz zu Patienten, die mit serotonergen Antidepressiva oder Lichttherapie behandelt wurden – nicht mit einem Stimmungsabfall reagierten. In anderen Untersuchungen zeigten Messungen von Serotonin und Serotonin-Metaboliten in Liquor und Serum keine Veränderungen der Werte vor und nach der Wachtherapie (Gerner et al. 1979, Post et al. 1976, van Scheyen 1977, Rao et al. 1996). Nach Kasper (1996) ließ sich die Wachtherapie-Response nicht als Prädiktor für das Ansprechen auf eine serotonerge antidepressive Medikation verwenden. Und falls der antidepressive Effekt von Trizyklischen Antidepressiva und SSRI wirklich auf langfristigen adaptiven neuronalen Mechanismen beruht (Santarelli et al. 2003), muss der Wachtherapieeffekt, der ja binnen Stunden eintritt, durch

andere Mechanismen vermittelt werden.

Anzumerken bleibt, dass, selbst wenn auch andere Methoden zur Bestimmung der serotonergen Aktivität keine Unterschiede zwischen Wachtherapie-Respondern und Nonrespondern zeigen würden, das nicht den Schluss zuließe, dass dem serotonergen System keinerlei Bedeutung bei der Wachtherapie zukommt, „da die psychische Wirkung der hormonellen Veränderungen oder assoziierter Neurotransmittergleichgewichte ja trotzdem unterschiedlich sein kann“ (Ebert und Kaschka 1996).

Insgesamt lässt sich an den vorliegenden Untersuchungen keine Beziehung zwischen der Wachtherapie-Response und serotonergen Effekten nachweisen. Es bleibt weiter unklar, welche biologischen Mechanismen der antidepressiven Sofortwirkung der Wachtherapie zugrunde liegen.

5.2 Abnahme der LDAEP nach Wachtherapie bei Respondern

Auch die zweite Hypothese, dass es bei Wachtherapie-Respondern nach der Wachtherapie zu einer Abnahme der LDAEP als Ausdruck einer Zunahme der serotonergen Aktivität kommt, ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen.

Ein ähnliches Ergebnis erhielten Gallinat et al. (2000). Sie konnten die Hypothese der Abnahme der LDAEP nach SSRI-Einnahme trotz erfolgter Stimmungsaufhellung nicht bestätigen. Auch Paige et al. (1994) beobachteten keinen Effekt auf die LDAEP von depressiven Patienten nach einer Behandlung mit SSRI, ebenso wie Guille et al. (2008) und Oliva et al. (2010) auf die LDAEP von Gesunden. Rosenberg (2003) beschrieb, dass Responder und Nonresponder noch nach dreijähriger Lithiumeinnahme signifikante Unterschiede der LDAEP aufwiesen, wobei die Lithium-Responder eine stärkere LDAEP zeigten.

Dagegen sahen Buchsbaum et al. (1971), Hubbard et al. (1980), von Knorring et al. (1980) und Nathan et al. (2010) eine Abnahme der LDAEP nach der Einnahme von serotonerger Medikation.

Das vorliegende Ergebnis könnte, wie oben diskutiert, zum einen dadurch zu erklären sein, dass die LDAEP akute Veränderungen der serotonergen Neurotransmission nicht ausreichend zu erfassen scheint. Zum anderen könnte auch das serotonerge Transmittersystem bei Wachtherapie-Respondern kein relevanter Indikator sein.

5.3 Einflüsse auf die LDAEP

5.3.1 Demographische und klinische Einflüsse auf die Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP

Um eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch demographische und klinische Parameter erkennen zu können, wurden die Werte der verschiedenen Patientengruppen vor der Wachtherapie miteinander verglichen.

Die Gruppen der Patienten mit einer schwachen und einer starken LDAEP zeigten in ihren Ausgangswerten keinen Unterschied. Hinweise auf demographische und klinische Einflüsse wie Geschlecht, Patientenalter, Familienstand, Dauer der aktuellen depressiven Phase, Anzahl der depressiven Episoden, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, Suizidversuche, Krankheitsschwere und Anzahl der bereits ausgeführten Wachtherapien vor der Studie auf die LDAEP fanden sich nicht. Eine Ausnahme bildete der Selbstrating-Fragebogen VAS, der einen Zusammenhang zwischen der Depressionsschwere und der LDAEP zeigte. Er stufte die Gruppe mit einer schwachen LDAEP des tangentialen Dipols als depressiver ein als die Gruppe mit einer starken LDAEP. Das widerspricht der Annahme, dass eine schwache LDAEP einen höheren serotonergen Funktionszustand und damit weniger Depressivität widerspiegelt. Allerdings war die VAS der einzige Fragebogen, der dieses Ergebnis zeigte. Außerdem beschrieb die VAS die Gruppe mit einer schwachen LDAEP des mittleren radialen Dipols als weniger depressiv als die Gruppe mit einer starken LDAEP.

Hegerl et al (1994) und Rosenberg (2003) hatten einen Zusammenhang zwischen der LDAEP und dem Alter beobachtet. Dabei zeigten jüngere Patienten eine größere LDAEP als ältere Patienten. Dies ließ sich in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigen. Gleichermaßen sah man bei Gallinat et al. (2000), die keine Korrelationen zwischen demographischen und klinischen Daten und der LDAEP fanden.

5.3.2 Demographische und klinische Einflüsse auf die LDAEP

5.3.2.1 Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern und der LDAEP

Auch bei der Auswertung der Messreihen zwischen der LDAEP und den Parametern Geschlecht, Patientenalter, Familienstand, Dauer der aktuellen depressiven Episode, Anzahl der depressiven Phasen, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte und Anzahl der Wachtherapien im Haus vor der Studie gab es keinen Hinweis auf einen Zusammenhang.

Eine Korrelation zeigte sich bei der LDAEP des mittleren radialen Dipols zwischen Patienten mit einer Erstmanifestation und Patienten, die bereits mehrere depressive Episoden erlebt hatten. Dabei besaßen Patienten mit einer Erstmanifestation eine stärkere LDAEP als Patienten mit mehreren depressiven Episoden.

Korrelationen gab es auch zwischen der Depressionsschwere vor der Wachtherapie, gemessen mit dem HAM-D, und dem mittleren tangentialen Dipol von Tag 2, sowie zwischen der DS und dem mittleren radialen Dipol Tag 1 und der DS und der VAS und dem linken radialen Dipol Tag 1. Diese Ergebnisse konnten allerdings mit der am Median bewerteten LDAEP nicht wiederholt werden.

5.3.2.2 Zusammenhang zwischen einer Suizidalität und der LDAEP

Einige der Patienten hatten einen Suizidversuch, meist kurz vor dem aktuellen Klinikaufenthalt, unternommen. In den meisten Studien, die das serotonerge Abbauprodukt 5-HIAA bei Suizidopfern und nach Suizidversuchen untersuchten, fanden sich erniedrigte Spiegel (Asberg et al. 1987, Roy et Linnoila 1990, Mann et al. 1989, 1989, Stanley et Stanley 1990). Niedrige 5-HIAA-Spiegel konnten Suizidversuche sogar vorhersagen (Träskman et al. 1981, Roy et al. 1989). Deshalb wäre eine starke LDAEP des mittleren tangentialen Dipols als Ausdruck eines niedrigen Serotonininspiegels bei den Betroffenen zu erwarten. In der vorliegenden Studie fanden sich aber keine Unterschiede bei Patienten mit und ohne einen Suizidversuch hinsichtlich der LDAEP. Dasselbe Ergebnis erhielt Rosenberg (2003). Juckel und Hegerl (1994) beschrieben dagegen eine signifikant niedrigere LDAEP bei Patienten mit Suizidversuchen, wobei jedoch bei Patienten mit akuter Suizidalität eine starke LDAEP gefunden wurde.

5.3.2.3 Zusammenhang zwischen der Medikation und der LDAEP

In den vorangegangenen Studien (von Knorring et al. 1980, Buchsbaum et al. 1971, Hubbard et al. 1980, Juckel et al. 1997, 1999, Nathan et al. 2006) wird von einer deutlichen Beeinflussung der LDAEP durch Medikamente berichtet. Das konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Es war nur ein tendenzieller Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRI und der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols zu sehen, die bei SSRI-Einnahme etwas schwächer war.

Auch Phillips et al. (2000), Guille et al. (2008), Oliva et al. (2010) stellten keine Veränderung der LDAEP unter der Einnahme von SSRI fest.

Unter der Einnahme von Lithium zeigte sich in Übereinstimmung mit den vorangegangenen Studien eine tendenziell schwächere LDAEP. In diesen Studien kam es zu einem Anstieg der LDAEP

kurz nach Beginn der Lithiumtherapie und zu einer Abnahme der LDAEP bei längerer Lithiumeinnahme (Buchsbaum et al. 1971, Borge et al. 1971, Heninger 1978, Hegerl et al. 1990, Rosenberg 2003).

Hinweise auf Zusammenhänge sowohl zwischen Mirtazapin (SSRI mit noradrenergen Mechanismen) und der LDAEP, wie auch zwischen Trizyklischen Antidepressiva (kombinierte Hemmung der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme) und der LDAEP gab es nicht. Das steht im Einklang mit Straumanis et al. (1982), die keinen Einfluss Trizyklischer Antidepressiva auf die LDAEP feststellen konnten, und im Widerspruch zu Phillips et al. (2000), die eine Reduktion der LDAEP durch das Trizyklische Antidepressivum Amitriptylin fanden.

Auch bei den dopaminantagonistisch wirkenden Neuroleptika war kein Einfluss auf die LDAEP erkennbar. In zwei Studien wurde eine Veränderung der N1/P2-Amplituden auf Neuroleptika hin beschrieben, wobei Straumanis et al. (1982) ein Anwachsen der Amplituden und Roth et al. (1991) eine Reduktion der P2-Amplitude beobachteten.

Die Einnahme des Benzodiazepins Lorazepam (das die hemmende Wirkung der GABA verstärkt) korrelierte dagegen signifikant mit der LDAEP des mittleren und des rechten radialen Dipols. Dabei war die LDAEP des radialen Dipols schwächer. In der Literatur wird eine Reduktion der N1/P2-Amplituden angegeben (Noldy et al. 1990).

Insgesamt scheint die LDAEP durch Medikamente beeinflusst zu werden, wobei die Ergebnisse in der Literatur und der vorliegenden Studie teilweise widersprüchlich sind und die Aussagekraft aufgrund der kleinen Fallzahlen eingeschränkt ist.

5.4 Einflüsse auf die Wachtherapie-Response

Demographische und klinische Parameter wie Geschlecht, Patientenalter, Familienstand, Dauer der gegenwärtigen depressiven Episode, Anzahl der depressiven Episoden, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, Suizidversuche, Depressionsausmaß und Anzahl der bereits ausgeführten Wachtherapien vor der Studie hatten keinen nachweislichen Einfluss auf den Therapieerfolg der Wachtherapie. Ähnliche Ergebnisse führten auch Rudolf (1996) und König et al. (1997) auf. Bei Möller et al. (1996) erwiesen sich dagegen eine Erstmanifestation vor dem 45. Lebensjahr und zurückliegende Suizidversuche als günstige Voraussetzungen für ein gutes Ansprechen.

Die Medikation hingegen hatte in der vorliegenden Studie auf die Wachtherapie-Response möglicherweise einen geringen Einfluss. Betrachtete man die aussagekräftigste Response, die Morgenwert-Response, unterschieden sich Responder und Nonresponder bei der Lithiumeinnahme und der Einnahme von atypischen Antidepressiva (Mirtazapin, Venlafaxin). Unter den 5 Patienten, die

Lithium einnahmen, gab es deutlich mehr Nonresponder als Responder. Unter den Patienten, die Atypische Antidepressiva (kombinierte Hemmung der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme) einnahmen, waren dagegen deutlich mehr Morgenwert-Responder.

Bei den Respondern und Nonrespondern der Abendwert-Response sah man bei der Neuroleptika-Medikation (Dopaminantagonismus) einen signifikanten Unterschied. Es zeigten sich nur Nonresponder in dieser Gruppe. Bei den Patienten, die Atypische Antidepressiva einnahmen, gab es etwas mehr Nonresponder.

Unter den Patienten, die Trizyklische Antidepressiva (kombinierte Hemmung der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme) einnahmen, sah man bei der Tagesmittelwert-Response signifikant mehr Nonresponder auf die Wachtherapie. Unter den Patienten, die Atypische Antidepressiva einnahmen, waren nur Responder.

Die Ausgangs-Depressionswerte waren für alle Patientengruppen mit und ohne dem entsprechenden Medikament gleich. Eine Ausnahme gab es bei den Atypischen Antidepressiva, bei deren Einnahme sich in der VAS und DS Unterschiede zeigten. Dabei waren die Ausgangs-Depressionswerte bei den Einnahmegruppen niedriger, gleichzeitig bestand in diesen Gruppen eine ausgeprägte Morgen-Response.

Zusammenfassend muss man berücksichtigen, dass die Aussagekraft aufgrund der kleinen Fallzahlen sehr eingeschränkt ist.

In einer Übersicht der Literatur von 1971-1987 konnte Kasper (1996) hinsichtlich des Wachtherapieerfolges keinen Unterschied zwischen unmedizierten und medizierten Patienten erkennen.

5.5 Einflüsse auf die Depressivität

Die Depressionswerte unterschieden sich zum Teil hinsichtlich der demographischen und klinischen Parameter.

So wurden in den Fremdbeurteilungsbögen die männlichen Patienten als deutlich depressiver eingestuft als die weiblichen Patienten. Bei den Selbstbeurteilungsbögen gab es keine Hinweise auf eine Korrelation. Unklar ist, ob die befundenen Ärzte die männlichen Patienten als depressiver einstuften als sie waren, oder die männlichen Patienten zu einer Bagatellisierung ihrer Depressivität neigten.

Auch bezüglich des Alters unterschieden sich Fremd- und Selbstbeurteilungsbögen. In den Selbstbeurteilungsfragebögen gaben die jüngeren Patienten einen höheren Depressionsgrad als die älteren Patienten an. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass die jüngeren Patienten an ihrer Erkrankung schwerer leiden als die „abgeklärteren“ älteren Patienten.

Einen ähnlichen Effekt könnte man bei der Selbstbeurteilung der Patienten, die an einer Erstmanifestation litten, vermuten. Diese gaben einen höheren Depressionsgrad an als die Patienten mit mehreren depressiven Episoden. Die beiden Fremdbeurteilungsbögen zeigten keinen Unterschied. Vergleicht man die Depressivität der Patienten mit und ohne Suizidversuch, erscheinen die Patienten ohne Suizidversuch überraschenderweise deutlich depressiver als die Patienten mit einem Suizidversuch in der Vorgeschichte.

Ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einem Suizidversuch konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Das widerspricht den Ausführungen in der Literatur. Meist wird die Zahl der Suizidversuche bei den Frauen etwas höher angegebenen, die Zahl der vollendeten Suizide ist bei den Männern jedoch deutlich höher ($\frac{3}{4}$ aller vollendeten Suizide werden von Männern begangen).

Hinsichtlich der Medikation gab es in den Selbstbeurteilungsbögen Unterschiede in den Ausgangs-Depressionswerten. Patienten, die Trizyklische Antidepressiva einnahmen, stuften sich als depressiver ein als Patienten ohne Trizyklische Antidepressiva. Auch Patienten, die SSRI einnahmen, beurteilten sich selbst in der VAS als depressiver als die, die keine SSRI einnahmen. Patienten, die Mirtazapin einnahmen, sahen sich dagegen als weniger depressiv als die ohne Mirtazapin-Einnahme. Bei der Einnahme von Lithium, Neuroleptika und Benzodiazepinen gab es keine Unterschiede.

Die Ausgangs-Depressionswerte des Familienstandes, der Dauer der aktuellen depressiven Phase und der Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte unterschieden sich nicht. Auch ein Zusammenhang zwischen der Depressivität und der Anzahl der Wachtherapien vor der Studie bestand nicht.

Eine Korrelation fand sich zwischen der Anzahl der depressiven Phasen und der Dauer der aktuellen Phase. Patienten mit einer kürzeren Dauer ihrer aktuellen depressiven Phase hatten bereits eine größere Anzahl von depressiven Phasen erlebt. Dies widerspricht der allgemeinen Beobachtung, dass die depressiven Episoden mit der zunehmenden Anzahl der Rezidive länger werden (Althaus et Hegerl 2005).

5.6 Wachtherapie-Response

Die in der vorliegenden Studie erhaltene Wachtherapie-Responserate (Morgen-Response) (HAM-D) von 65% entspricht dem in der Literatur angegebenen Wert. Die Wachtherapie-Responserate der Abend-Responder betrug 35%, die Responserate der Tagesmittelwert-Response 55%. Das Depressivitätsniveau ging dabei signifikant bei der Morgen-Response auf 66%, bei der Abend-Response auf

84% und bei der Tagesmittelwert-Response auf 71% zurück. Betrachtet man nur die Responder, verringerte sich die Depressivität am Wachtherapie-Morgen sogar auf 42% (HAM-D) des Ausgangsniveaus. Am Abend der Wachtherapie wurde das Depressivitätsniveau der Responder im HAM-D mit 76% angegeben. Die Selbstbeurteilung im VAS ergab davon abweichend eine Reduktion der Depressivität am Wachtherapie-Abend auf 48%. Das subjektive Gefühl der Stimmungsverbesserung schien demnach deutlich ausgeprägter zu sein als die Außenwahrnehmung der beurteilenden Ärzte.

Nach van den Hoofdakker und Beersma (1988) besteht der Wachtherapieeffekt in einer „Konservierung“ der Stimmungsaufhellung des Vorabends. Die Verminderung der Depressivität durch die Wachtherapie ging aber weit über das Depressivitätsniveau des Vorabends hinaus, so dass man beim Wachtherapie-Effekt von einer sich zusätzlich zum Abendhoch addierenden Stimmungsaufhellung sprechen muss.

Überraschenderweise waren die Unterschiede der einzelnen Messzeitpunkte bei den Respondern der DS nicht signifikant. Das erklärt sich aus der Tatsache, dass es nach der DS nur 3 Responder und 16 Nonresponder gab. Der kleine Wachtherapie-Effekt bei den Nonrespondern erschien dagegen signifikant aufgrund ihrer so deutlich höheren Zahl.

Am Tag nach der Wachtherapie ist in der Literatur der erneute Anstieg der Gesamt-Depressionswerte auf etwa das Ausgangsniveau beschrieben. Rudolf (1996) berichtet jedoch von einer weiter anhaltenden mäßigen bis deutlichen Besserung bei 40% bis 60% der Patienten (Pflug und Tölle 1971a, Bojanowsky et al. 1973, Rudolf und Tölle 1978a). Das konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Bei den Respondern kam es zu einem weiteren Anhalten der Stimmungsverbesserung, sowohl in den Fremd- (auf 75% des Ausgangsniveaus, signifikant) wie auch in den Selbstbeurteilungsbögen (VAS: auf 89% des Ausgangsniveaus, DS: auf 77% des Ausgangsniveaus).

Die in früheren Studien (Matussek et al. 1974, Schmocker et al. 1975, Loosen et al. 1974, Bhanji et al. 1978) beschriebenen Tag 2-Responder, die erst am zweiten Tag nach einer durchschlafenen Nacht eine Stimmungsaufhellung zeigten, waren in der vorliegenden Studie, wie auch bei Wiegand (1995), nicht zu sehen. Es gab zwar 3 Patienten, die noch am Tag nach der Wachtherapie eine deutliche Stimmungsverbesserung aufwiesen. Sie respondierten jedoch bereits am Wachtherapie-Tag und behielten ihre verbesserte Stimmung am darauf folgenden Tag bei.

Insgesamt konnten die in der Literatur angegebenen Wachtherapiedaten bestätigt werden. Darüber hinaus wurde deutlich, dass der Wachtherapieeffekt auch subjektiv von den respondierenden Patienten ausgeprägt stimmungsaufhellend empfunden wurde.

5.7 Das Morgentief als Prädiktor der Wachtherapie-Response

In vorangegangenen Studien (Cole und Müller 1976, van Scheyen 1977, Rudolf und Tölle 1978, Schilgen und Tölle 1980, Roy-Byrne 1984, Elsenga und van den Hoofdakker 1987, Haug et al. 1987, Cole und Kripke 1989, Riemann et al. 1990, Reinink et al. 1990, Riemann et al. 1991, Haug 1992 und Wiegand 1995) sprachen Patienten mit einem Morgentief signifikant besser auf eine Wachtherapie an als Patienten ohne entsprechende Stimmungsschwankungen. Nach Riemann et al. (1990) respondierten 75% der Patienten mit einem Morgentief gegenüber 50% der Patienten ohne Tagesschwankungen. Das konnte mit der vorliegenden Studie bestätigt werden: Bei den Patienten mit einem Morgentief gab es deutlich mehr Responder als bei Patienten, die kein Morgentief aufwiesen. Dieser Zusammenhang fand sich in beiden Fremdbeurteilungsbögen, aber nicht in den Selbstbeurteilungsbögen. Auch bei Reinink et al. (1990) war die Korrelation zwischen einem Morgentief und der Response nach der HAM-D größer als nach der VAS. Da sich relativ leicht untersuchen lässt, ob ein Patient zu einem Morgentief neigt, könnte dies ein guter Prädiktor für den Erfolg einer Wachtherapie sein. Allerdings gibt es auch Studien, die zeigen, dass das Morgentief intraindividuell nicht stabil ist (siehe Tölle 1996), so dass die prädiktive Bedeutung ungewiss sei und von den Autoren unterschiedlich angegeben wird. So konnten Pflug (1976), Waldmann et al. (1979) und Möller et al. (1996) keinen Zusammenhang zwischen einem Morgentief und der Wachtherapie-Response beobachten.

Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und der Response

Roy-Byrne et al. (1984) vermuteten, dass ausgeprägte Schlafstörungen ein vorsichtiger Indikator für das Ansprechen auf die Wachtherapie sein können. Diese Aussage konnte mit den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Auch Möller et al. (1996) sahen keinen Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und der Wachtherapie-Response.

5.8 Aussagekraft der Depressionsskalen

Zur Beurteilung der Aussagekraft der Depressionsskalen wurden die verschiedenen Fragebögen miteinander verglichen. Dabei stimmten die Fremdbeurteilungsbögen Hamilton-Depressionsskala und Bech-Rafaelsen Melancholie-Skala überein. Auch die Selbstbeurteilungsbögen Visuelle Analog Skala und Depressivitäts-Skala von Zerssen korrelierten meist.

Zwischen den Fremd- und Selbstbeurteilungsbögen gab es nur teilweise Übereinstimmungen. Am Tag vor der Wachtherapie stimmten die Fremd- und Selbstbeurteilungsbögen nicht überein, dagegen

am Tag der Wachtherapie und zum Teil am Tag nach der Wachtherapie. Die Interviewer beurteilten die Patienten dabei am Tag vor der Wachtherapie als depressiver als diese sich selbst. Dies könnte zum Beispiel durch eine Voreingenommenheit der Interviewer oder durch eine Fehleinschätzung der Patienten in ihrer Depression oder auch durch die abweichenden Fragen in den verschiedenen Skalen entstanden sein. In der Aufhellungsphase des Wachtherapietages stimmte die Einschätzung beider dann überein.

5.9 Kritik an der Methode

5.9.1 Geringe Fallzahlen

Aufgrund der Ausschlusskriterien und insbesondere der Anforderungen an die EEG-Güte (mehr als 38 artefaktfreien Reizantworten pro Lautstärkeintensität in der Ableitung der akustisch evozierten Potentiale) mussten viele Teilnehmer der Studie ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 20 Patienten ließen zwar orientierende Schlüsse zu, wenn allerdings Untergruppen gebildet werden mussten (z.B. bei der Medikamenteneinnahme), war eine verlässliche statistische Aussage nicht mehr möglich.

5.9.2 Mögliche Veränderung der Ergebnisse durch die unterschiedliche Medikation

Wegen der verschiedenen Medikamente der einzelnen Patienten lag ein unterschiedlicher Medikamentenstatus bei Wachtherapie-Respondern und Nonrespondern vor. Wie in der Einleitung erwähnt, ist bekannt, dass die LDAEP durch einige Medikamente beeinflusst wird. Dadurch könnte es zu verfälschenden Überlagerungseffekten auf die LDAEP gekommen sein. Daher ist die Vergleichbarkeit der LDAEP der Responder und Nonresponder nur eingeschränkt gegeben.

5.9.3 Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe

Bei der Untersuchung humoraler Veränderungen durch die Wachtherapie werden im Idealfall gesunde Kontrollen, depressive Responder und depressive Nonresponder verglichen. Unterschiede sowohl zwischen Respondern und Nonrespondern sowie zwischen Respondern und Kontrollen sollten in die antidepressiven Wirkmechanismen Einblick geben. (Ebert und Kaschka 1996) Im Design der vorliegenden Studie war keine Kontrollgruppe Gesunder vorgesehen. Deren mögliche Veränderung der LDAEP durch die Wachtherapie hätte eventuell zusätzlich Aufschluss über die Prädiktionsfähigkeit der LDAEP geben können.

5.9.4 Unschärfe bei der Erfassung der Depressionsschwere

Eine mögliche Fehlerquelle könnte die ungenaue Erfassung der Depressionsschwere durch die Fragebögen sein. Durch die vier verschiedenen Fragebögen konnte zwar ein recht genaues Bild gewonnen werden, am Tag vor der Wachtherapie stimmten die Fremd- und Selbstbeurteilungsbögen jedoch nicht überein. Da die Beurteiler die Patienten als depressiver als diese sich selbst einschätzten, fanden sich manche Ergebnisse nur bei den Fremdbeurteilungsbögen. So stellte sich die Stimmungsaufhellung durch die Wachtherapie in den Fremdbeurteilungsbögen deutlicher dar, und der Zusammenhang zwischen Morgentief und Wachtherapie-Erfolg war nur bei den Fremdbeurteilungsbögen nachweisbar.

5.10 Schlußfolgerungen

Wachtherapie-Responder zeichneten sich in der vorliegenden Studie nicht durch eine signifikant stärkere Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Ausdruck einer niedrigeren serotonergen Aktivität vor der Wachtherapie aus als Nonresponder. Eine Prädiktion der Wachtherapie-Response durch die LDAEP war nicht möglich.

Auch die Hypothese, dass es bei Wachtherapie-Respondern nach der Wachtherapie zu einer Abnahme der LDAEP als Zeichen einer serotonergen Zunahme kommt, ließ sich nicht bestätigen. Hinweise auf einen möglichen Einfluss von demographischen und klinischen Parametern auf die LDAEP waren nicht zu sehen.

Auf den Erfolg der Wachtherapie hatten demographische und klinische Parameter keinen Einfluss. Eventuell nahm die Medikation auf die Wachtherapie-Response etwas Einfluss, wobei die Aussagekraft aufgrund der kleinen Fallzahlen eingeschränkt war.

Die Wachtherapiewirkung entsprach insgesamt dem in der Literatur angegebenen Bild. 65% der Patienten respondierten. Das Depressivitätsniveau ging bei den Respondern auf 42% des Vortages zurück. In einer verringerten Ausprägung hielt die Stimmungsverbesserung am 2. Tag nach der Wachtherapie an. Betont werden kann, dass die Patienten ihre Stimmungsaufhellung auch subjektiv mindestens so ausgeprägt erlebten wie die Beurteiler sie wahrnahmen.

Patienten mit einem Morgentief sprachen signifikant besser auf eine Wachtherapie an als Patienten ohne entsprechende Stimmungsschwankungen. Dieser Zusammenhang fand sich in beiden Fremdbeurteilungsbögen, aber nicht in den Selbstbeurteilungsbögen. Das fremdbeurteilte Morgentief könnte somit als ein Wachtherapie-Response-Prädiktor angesehen werden.

Unterschiede zwischen den Fremd- und Selbstbeurteilungsbögen gab es bei der Depressivität im Hinblick auf das Geschlecht, das Alter und eine Erstmanifestation. Patienten ohne einen Suizidversuch erschienen deutlich depressiver als Patienten mit einem Suizidversuch in der Vorgeschichte.

6 Zusammenfassung

Die Wachtherapie ist eine bewährte und seit langem praktizierte Therapieform bei Depressionen und eine der Therapien, die innerhalb von Stunden ihre antidepressive Wirkung entfalten kann. Ein besseres Verständnis der Wirkmechanismen der Wachtherapie würde auch das Wissen über Depressionen und antidepressive Therapien insgesamt erweitern. Da bisher unklar ist, welche neuroendokrinologischen Effekte der antidepressiven Sofortwirkung der Wachtherapie zugrunde liegen, ist es sinnvoll, mögliche serotonerge Mechanismen der Wachtherapie zu überprüfen. Hierzu gibt es als nicht-invasives elektrophysiologisches in vivo Verfahren die Möglichkeit der Ableitung ereigniskorrelierter evozierter Potentiale. Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LDAEP) ist ein relativ valides Messverfahren zur indirekten Beurteilung der Funktion des serotonergen Systems im Gehirn des Menschen. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen der LDAEP und der Serotonin-Aktivität, d.h. eine starke LDAEP zeigt einen niedrigen und eine schwache LDAEP einen hohen serotonergen Funktionszustand an.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob die LDAEP als Prädiktor der Response in der Wachtherapie bei depressiven Patienten geeignet ist, und sich Wachtherapie-Responder durch eine signifikant stärkere Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Hinweis auf eine serotonerge Dysfunktion vor der Wachtherapie auszeichnen als Nonresponder. Außerdem wurde untersucht, ob es bei Wachtherapie-Respondern nach der Wachtherapie zu einer Abnahme der LDAEP als Ausdruck einer Zunahme der serotonergen Aktivität kommt.

Explorativ wurde ein möglicher Einfluss von demographischen und klinischen Parametern auf die LDAEP, auf den Erfolg einer Wachtherapie und auf die Depressivität getestet.

Des weiteren wurde die Beeinflussung der Depressivität durch die Wachtherapie, sowie ein möglicher Zusammenhang eines Morgentiefs mit dem Wachtherapieerfolg geprüft.

Dazu wurden in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität in München über zwei Jahre hinweg die Auswirkungen einer partiellen Wachtherapie an 39 depressiven Patienten untersucht, wobei auswertbare Daten von 20 Patienten verblieben.

Ein Zusammenhang zwischen einem Wachtherapieerfolg und der LDAEP konnte nicht nachgewiesen werden, so dass der Einsatz der LDAEP zur Prädiktion der Wachtherapie-Response der vorliegenden Untersuchung nach nicht sinnvoll erscheint.

Auch die Untersuchung der LDAEP bei Wachtherapie-Respondern nach der Wachtherapie zeigte nicht die erwartete Abnahme der LDAEP als Ausdruck einer Zunahme der serotonergen Aktivität. Die vorliegenden Ergebnisse könnten zum einen dadurch zu erklären sein, dass das serotonerge

Transmittersystem bei Wachtherapie-Respondern keinen relevanten Indikator darstellt. Zum anderen könnten sie auch darauf zurückzuführen sein, dass die LDAEP akute Veränderungen der serotonergen Neurotransmission nicht ausreichend zu erfassen scheint.

Bei der Prüfung des Einflusses von demographischen und klinischen Parametern (Geschlecht, Patientenalter, Familienstand, Dauer der aktuellen depressiven Phase, Anzahl der depressiven Episoden, Anzahl der psychiatrischen Klinikaufenthalte, Suizidversuche, Krankheitsschwere und Anzahl der bereits ausgeführten Wachtherapien vor der Studie) auf die LDAEP war kein Zusammenhang zu sehen, die LDAEP scheint davon unabhängig zu sein. Der Einfluss von Medikamenten auf die LDAEP, der in der Literatur aufgeführt wird, zeigte sich in der vorliegenden Studie kaum, wobei die Aussagekraft aufgrund der kleinen Fallzahlen eingeschränkt war.

Der Erfolg der Wachtherapie erschien unabhängig von demographischen und klinischen Parametern. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Wachtherapie-Response und der Medikation gab es allerdings einige Hinweise auf Zusammenhänge, wobei die Aussagekraft aufgrund der kleinen Fallzahlen eingeschränkt war.

Korrelationen zwischen demographischen und klinischen Parametern und der Depressivität sah man teilweise bei den Fremd-, teilweise bei den Selbstbeurteilungsbögen.

Die Wachtherapiewirkung entsprach insgesamt dem in der Literatur beschriebenen Bild. Die Wachtherapie-Responserate der Morgen-Response (HAM-D) betrug 65%. Bei den Respondern halbierte sich das Depressivitätsniveau und stieg nach durchschlafener Nacht wieder an, allerdings nur auf 2/3 des Ausgangsniveaus vor der Wachtherapie.

Ein Zusammenhang fand sich zwischen einem Morgentief auf der Basis der Fremdbeurteilungen und der Wachtherapie-Response. Wie in der Literatur angegeben sprachen Patienten mit einem Morgentief signifikant besser auf die Wachtherapie an. Das Morgentief könnte sich somit als ein Indikator für eine erfolgreiche Wachtherapie eignen.

7 Literaturverzeichnis

Althaus D., Hegerl U. (2005): Diagnose und Behandlung depressiver Störungen in der hausärztlichen Praxis. Die Medizinische Welt 7-8: 326-331

Aberg Wistedt A., Jostell K., Ross S., Westerlund D. (1981): Effects of zimelidine and desipramine on serotonin and noradrenaline uptake mechanisms in relation to plasma concentrations and to therapeutic effects during treatment of depression. Psychopharmacology Berl 74: 297-305

Aberg Wistedt A., Ross S., Jostell K. (1982): A double-blind study of zimelidine, a serotonin uptake inhibitor, and desipramine, a noradrenaline uptake inhibitor, in endogenous depression: clinical and biochemical findings. Acta Psychiatr Scand 66: 50-82

Aghajanian G., Van der Maelen C. (1982): Intracellular recordings from serotonergic dorsal raphe neurons: Pacemaker potentials and the effect of LSD. Brain Res 283: 463-469

Asberg M., Schalling D., Träskman-Bendz, Wägner A (1987): Psychobiology of suicide, impulsivity, and related phenomena. In: Psychopharmacology – The third generation of progress. Editor: Meltzer H. Raven Press, New York: 655-668.

Asberg M. (1997): Neurotransmitters and suicidal behaviour: the evidence from cerebrospinalfluid studies. Ann N Y Acad Sci 836: 158-181

Ascher J., Cole J., Colin J., Feighner J., Ferris R., Fibiger H., Golden R., Martin P., Potter W., Richelson E. et al. (1995): Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. J. Clin Psychiatry 56 (9): 395-401

Azmitia E. C., Gannon P. J. (1986): The primate serotonergic system: a review of human and animal studies and a report on Macaca fascicularis. Adv Neurol 43: 407-468

Baron M., Gershon E., Rudy V., Jonas W., Buchsbaum M. (1975): Lithium carbonate response in depression. Arch Gen Psychiat 32: 1107-1111

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

Baumgartner A., Gräf K., Kürten I., Meinholt H., Scholz P. (1990a): Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression: Early morning levels of thyrotropin, TSH, cortisol, prolactin, LH, FSH, estradiol, and testosterone. Biol Psychiatry 28 (7): 556-568

Baumgartner A., Riemann D., Berger M. (1990b): Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression. II. Longitudinal Measurement of Thyrotropin, TH, Cortisol, Pro-lactin, GH, and LH during Sleep and Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry* 28: 569-587

Baxter L., Liston E., Schwartz J., et al. (1986): Prolongation of the antidepressant response to partial sleep deprivation by lithium. *Psychiatry Res.* 19: 17-23

Bech P., Gram L., Dein E., Jacobsen O., Vitger J., Bolwig T. (1975): Quantitative rating of depressive states. *Acta Psychiatr Scand* 51: 161-170

Berger M., van Calker D., Riemann D. (2003): Sleep and manipulations of the sleep-wake rhythm in depression. *Acta Psychiatr Scand* 418: 83-91

Beskow J., Gottfries C., Roos B., Winblad D. (1976): Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: postmortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiatr Scand* 53: 7-20

Bhanji S., Roy G., Baulieu C. (1978): Analysis of mood change during and following sleep deprivation therapy. *Acta Psychiatr Scand* 58: 379-383

Birkmayer W., Riederer P. (1975): Biochemical post-mortem findings in depressed patients. *J Neural Transm* 37: 95-109

Bojanovsky J., Pflug B., Tölle R., Über T. (1973): Vegetative Effekte des therapeutisch ange-wandten Schlafentzuges bei Depressiven; Ophthalmodynamographie und Pupillometrie. *Nervenarzt* 44: 161-163

Bondy B., Baghai T., Minov C., Schule C., Schwarz M., Zwanzger P., Rupprecht R., Moller H. (2003): Substance P serum levels are increased in major depression: preliminary results. *Biol Psychiatry* 53: 538-542

Borbely A., Steigrad A., Tobler I. (1980): Effekt of sleep deprivation on brain serotonin in the rat. *Behav Brain Res* 1: 205-210

Borge G., Buchsbaum M., Goodwin F., Murphy D., Silvermann J. (1971): Neurophysiological cor- relates of affective disorders. *Arch Gen Psychiat* 24: 501-504

Bouhuys A., Schutte H., Beersma D., Nieboer G. (1990): Relations between depressed mood and vocal parameters before, during and after sleep deprivation: a circadian rhythm study. *J Affect Disord* 19: 249-258

Bourne H., Bunney W., Colburn R. (1968): Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients. *Lancet* 2: 805-808

Bowers M. (1974): Lumbar CSF 5-Hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in affective syndromes. *J Nerv Ment Dis* 158: 325-330

Brocke B., Beauducel A., John R., Debener S., Heilemann H. (2000): Sensation seeking and affective disorders: characteristics in the intensity dependence of acoustic evoked potentials. *Neuropsychobiology* 41 (1): 24-30.

Brown R., Crane A., Goldman P. (1979): Regional distribution of monoamines in the cerebral cortex and subcortical structures of the rhesus monkey: concentrations and in vivo synthesis rates. *Brain Res* 168: 133-150

Bruneau N., Barthelemy C., Roux S., Jouve J., Lelord G. (1989): Auditory evoked potentials modifications according to clinical and biochemical responsiveness to fenfluramine treatment in children with autistic behavior. *Neuropsychobiology* 21: 48-52

Buchsbaum M., Pfefferbaum A. (1971): Individual Differences in Stimulus Intensity Response. *Psychophysiology* 8 (5): 600-611

Buchsbaum M., Goodwin F., Murphy D., Borge G. (1971): AER in Affective Disorders. *Amer J Psychiat* 128: 19-25

Buchsbaum M., Lavine R., Davis G., Goodwin F., Murphy D., Post R. (1979): Effects of Lithium on somatosensory evoked potentials and prediction of clinical response in patients with affective illness. In: *Lithium – Controversies and unresolved issues*. Editors: Cooper T., Gershon S., Kline N., Schou M. *Excerpta Medica*, New Jersey: 685-702

Buchsbaum M., Gerner R., Post R. (1981): The effects of sleep deprivation on average evoked responses in depressed patients and in normals. *Biol Psychiatry* 16: 351-363

Buchsbaum M. (1989): Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by PET. *Life Science* 45: 1349-1356

Buddeberg D., Dittrich A. (1978): Psychologische Aspekte des Schlafentzugs. *Arch Psychiat Nervenkr* 22: 249-261

Cole R., Kripke D. (1989): Amelioration of jet lag by bright light treatment: effects on sleep consolidation. *Sleep Res* 18: 411

Campbell M., Lewis D., Foote S., Morrison J. (1987): Distribution of choline acetyltransferase-, serotonin-, dopamine-b-hydroxylase-, tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in monkey primary auditory cortex. *J Comp Neurol* 261: 209-220

Carrillo-de-la-Peña M. T., Mavrogiorgou P., Juckel G., Hauke W., Gallinat J., Frodl T., Zaudig M., Hegerl U. (2000): Loudness dependence of auditory evoked potentials in obsessive-compulsive disorder: a pilot study. *Psychiatry Res* 93: 209-216

Cochran E., Robins E., Grote S. (1976): Regional serotonin levels in brain: a comparison of depressive suicides and alcoholic suicides with controls. *Biol Psychiatry* 11: 283-294

Coiro V., Capretti L., Volpi R. et al. (1992): Stimulation of ACTH/cortisol by intravenously infused substance P in normal men: inhibition by sodium valproate. *Neuroendocrinology* 56: 459-463

Cooper S. J., Kelly C. B., King D. J. (1992): 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid and prediction of suicidal behaviour in schizophrenia. *Lancet* 340: 940-941

Coppen A., Standish B. H., Bailey J., Houston G., Silcocks P., Hermon C. (1991): Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders? *J Affect Disord* 23:1-7

Croft R., Klugman A., Baldeweg T., Gruzelier J. (2001): Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA ('Ecstasy') users. *Am J Psychiatry* 158 (10): 1687-1692

Daily E., Chenu F., Renard C., Bourin M. (2004): Dopamine, depression and antidepressants. *Fundam Clin Pharmacol* 18 (6): 601-607

Dantzer R., Bluthé R. M., Layé S., Bret-Dibat J. L., Parnet P., Kelley K. W. (1998): Cytokines and sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci* 840: 586-590

Debener S., Strobel A., Kürschner K., Kranczioch C., Hebenstreit J., Maercker A., Beauducel A., Brocke B. (2002): Is auditory evoked potential augmenting/reducing affected by acute tryptophan depletion? *Biological Psychology* 59: 121-133

Delgado P., Charney D., Price L., Aghajanian G., Landis H., Heniger G. (1990): Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 47: 411-418

Delgado P., Miller H., Salomon R., Licinio J., Krystal J., Moreno F. (1999): Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: Implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry* 46: 212-220

Dell'osso B., Palazzo M., Oldani L., Altamura A. (2010): The Noradrenergic Action in Antidepressant Treatments: Pharmacological and Clinical Aspects. *CNS Neurosci Ther*

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

D'haenen H., Bossuyt A. (1994): Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 35 (2): 128-32.

Diehl J., Staufenbiel T. (2002): Statistik mit SPSS, Version 10 und 11. Klotz-Verlag, Eschborn, 1. Auflage

Dierks T., Barta S., Demisch L., Schmeck K., Englert E., Kewitz A., Maurer K., Poustka F. (1999): Intensity dependence of auditory evoked potentials (AEPs) as biological marker for cerebral serotonin levels: effects of tryptophan depletion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 146: 101–107

Dressing H., Riemann D., Gann H., Berger M. (1992) : The effect of biperiden on nap sleep after sleep deprivation in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 7: 1-5

Drugan R., Macomber H., Warner T. (2010): Intermittent and continuous swim stress-induced behavioral depression: sensitivity to norepinephrine- and serotonin-selective antidepressants. *Psychopharmacology* 212 (1): 85-91

Dudel J., Menzel R., Schmidt R. (2001): Neurowissenschaft. Vom Molekül zur Kognition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2. Auflage

Duman R., Heninger G., Nestler E. (1997): A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 597-606

Dunn A., File S. (1987): Corticotropin-releasing factor has an anxiogenic action in the social interaction test. *Horm Behaviour* 21: 193-202

Dykman R., Holcomb P., Ackerman P., McCray D. (1983): Auditory ERP augmentation-reduction and methylphenidate dosage needs in attention and reading disordered children. *Psychiatry Res* 9: 255-269

Ebert D., Feistel H., Barocka A. (1991): Effects of sleep deprivation on the limbic system and the frontal lobes in affective disorders: a study with Tc99m HMPAO SPECT. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 40: 247-251

Ebert D. (1992): Alterations of drive in differential diagnosis of mild affective disorder. *Psychopathology* 25: 23-28

Ebert D., Feistel H., Barocka A., Kaschka W. (1994a): Increased limbic blood flow and total sleep deprivation in major depression with melancholia. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 55: 101-109

Ebert D., Feistel H., Barocka A., Kaschka W., Pirner A. (1994b): SPECT assessment of cerebral dopamine D2 receptor blockade in depression before and after sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 35: 880-885

Ebert D., Kaschka W., Loew T., Beck G. (1994c): Cortisol and beta-endorphin responses to sleep deprivation in major depression – the hyperarousal theories of sleep deprivation. *Neuropsychobiology* 29: 64-68

Ebert D. und Kaschka W. (1995): Humorale Aspekte des Schlafentzuges. *Fortschrittliche Neurologische Psychiatrie* 63: 441-450

Ebert D. und Kaschka W. (1996): Humorale Aspekte des Schlafentzuges. In: *Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen*. Herausgeber: Kasper S., Möller H.-J. Springer-Verlag, Wien, New York, 1996: 133-153

Elsenga S., van den Hoofdakker R. (1980): Sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. In: *Sleep 1978: Proceedings of the fourth European congress on sleep research*. Editors: Popvicu L., Asgian B., Badiu G. Karger, Basel

Elsenga S., van den Hoofdakker R. (1982): Clinical effects of sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *J Psychiatr Res* 17: 361-374

Elsenga S., van den Hoofdakker R. (1983): Clinical effects of several sleep/wake manipulations on endogenous depression. *Sleep Research* 12: 326

Elsenga S., van den Hoofdakker R. (1983): Clinical effects of sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *J Psychiatr Res* 17: 361-374

Elsenga S., van den Hoofdakker R. (1987): Response to total sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *J Psychiatr Res* 21: 151-161

Elsenga S., Beersma D., van den Hoofdakker R. (1990): Total and partial sleep deprivation in clomipramine-treated endogenous depressives. *J Psychiatr Res* 24: 111-119

Elsenga S. (1992): Sleep deprivation and depression. Medizinische Dissertation an der Universität Groningen, Niederlande

Eriksson P., Perfilieva E., Björk-Eriksson T., Alborn A., Nordborg C., Peterson D., Gage F. (1998): Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 11: 1313-1317

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

Fähndrich E. (1986): Biological predictors of success of antidepressant drug therapy. *Psychiatry Development* 2: 151-171

Forth W., Henschler D., Rummel W. (2005): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban und Fischer, München, Jena: 127-133

Frodl-Bauch T., Kathmann N., Möller H.-J., Hegerl U. (1997): Dipole Localization and Test-Retest Reliability of Frequency and Duration Mismatch Negativity. Generator Process. *Brain Topography* Volume 10; 1: 3-8

Gallinat J. (1996): Intensitätsabhängigkeit akustisch evozierter Dipolquellen und Persönlichkeit. Dissertation an der Freien Universität Berlin

Gallinat J., Hegerl U. (1999): Gesteigerte limbische Erregungsbildung bei Angstattacken. *Nervenarzt* 70: 206–215

Gallinat J., Bottlender R., Juckel G., Munke-Puchner A., Stolz G., Kuss H-J., Mavrogiorgou P., Hegerl U. (2000): The loudness dependency of auditory evoked N1 / P2 – component as a predictor of the acute SSRI response in depression. *Psychopharmacology* 148: 404-411

Gartlehner G., Morgan L., Thieda P., Thaler K., Hansen R., Gaynes B., Lohr K., Carey T. (2008): Drug Class Review: Second Generation Antidepressants: Final Report Update 4. Drug Class Reviews, Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2008 Oct

Gerner R., Post R., Gillin J., Bunney W. (1979): Biological and behavioral effects of one night's sleep deprivation in depressed patients and normals. *J Psychiatr Res* 15: 21-40

Gillin J. (1983): The sleep therapies of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 7: 351-364

Gillin J., Wu J., Buchsbaum M., Ho A., Hong C., Valladares Neto D., Bunney W. (1994): Cerebral glucose metabolism in normal controls and depressed patients during nonREM sleep and after sleep deprivation. *Neuropsychopharmacology* 10: 15–22

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

Goldberg J., Burdick K., Endick C. (2004): Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 161 (3): 564-566

Goodwin F., Rubovits R., Jimerson D., Post R. (1977): Serotonin and norepinephrine subgroups in depression. *Sci Proc Am Psychiatry Assoc* 130: 108

Gottfries C., von Knorring L., Perris C. (1976): Neurophysiological measures related to levels of 5-HIAA, HVA, and tryptophan in CSF of psychiatric patients. *Neuropsychobiology* 2: 1-8

Gröber U. (2002): *Orthomolekulare Medizin*. 2. Auflage, WVG, Stuttgart

Guille V., Croft R., O'Neill B., Illic S., Phan K., Nathan P. (2008): An examination of acute changes in serotonergic neurotransmission using the loudness dependence measure of auditory cortex evoked activity: effects of citalopram, escitalopram and sertraline. *Hum Psychopharmacol* 23 (3): 231-41.

Hamilton M. (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62

Hamilton M. (1967): Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Clin Psychol* 6: 278-296

Hasler G. (2010): Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry* 9 (3):155-61

Haug H., Fähndrich E., Stieglitz R. (1987): Changes of mood during sleep deprivation in patients of different nosological groups. In: *Chronobiology and chronomedicine*. Editors: Hildebrand G., Moog R., Raschke F. Peter Lang Verlag, Frankfurt/M, Bern, New York, Paris: 364-370

Haug H., Fähndrich E., Strauss S., Rommelspacher H. (1988): Sleep deprivation and imipramine binding sites in depressed patients and healthy subjects. *Psychiatr Res* 25: 135-144

Haug H. (1992): Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biol Psychiatry* 31: 271-278.

Hegerl U., Klotz S., Ulrich G. (1985): Späte akustisch evozierte Potentiale – Einfluß von Alter, Geschlecht und unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen. *Z EEG-EMG* 16: 171-178

Hegerl U., Ulrich G., Mueller-Oerlinghausen O. B. (1987): Auditory evoked potentials and response to lithium prophylaxis. *Pharmacopsychiatry* 20: 213-216

Hegerl U. (1989): Psychopharmaka und kortikale evozierte Potentiale. *Fortschritt Neurol Psychiatrie* 57: 267-280

Hegerl U., Herrmann W., Ulrich G., Müller-Oerlinghausen B. (1990): Effects of lithium on auditory evoked potentials in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 27: 552-555

Hegerl U., Juckel G., Mackert A., Rao M., Stieglitz R., Volz H., Müller-Oerlinghausen B. (1991a): Auditory evoked potentials and clinical response to antidepressive treatment with fluvoxamine. *Biol Psychiatry* 29: 602

Hegerl U., Juckel G., Rao M., Müller-Oerlinghausen B. (1991b): Blood serotonin and auditory evoked potentials under fluvoxamine challenge and phototherapy. In: *Serotonin-Related Psychiatric Syndromes: Clinical and Therapeutic Links*. Editors: Casano G., Akisal H. Royal Society of Medicine, New York: 163-170

Hegerl U., Herrmann W., Wulff H., Müller-Oerlinghausen B. (1992): Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) als Prädiktoren in der Psychiatrie. In Gaebel W, Laux G (Hrsg): *Biologische Psychiatrie - Synopsis 1990/1991*. Springer, Berlin, 289-292.

Hegerl U., Wulff H., Müller-Oerlinghausen B. (1992): Intensity dependence of auditory evoked potentials and clinical response to prophylactic lithium medication: A replication study. *Psychiatry Res* 44:181-191

Hegerl U., Juckel G. (1993): Intensity Dependence of Auditory Evoked Potentials as an Indicator of Central Serotonergic Neurotransmission - A New Hypothesis. *Society of Biological Psychiatry* 33: 173-187

Hegerl U., Gallinat J., Mrowinski D. (1994): Intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. *Int J Psychophysiol* 17: 1-13

Hegerl U., Juckel G. (1994): Auditory evoked dipole source activity: Indicator of central serotonergic dysfunction in psychiatric patients? *Pharmacopsychiatry* 27 (2): 75-78

Hegerl U., Gallinat J., Mrowinski D. (1995): Sensory Cortical Processing and the Biological Basis of Personality. *Biol Psychiatry* 37 (7): 467-472

Hegerl U., Juckel G., Schmidt L., Rommelspacher H. (1996): Serotonergic ethanol effects and auditory evoked dipole activity in alcoholics and healthy subjects. *Psychiatry Res* 63: 47-55

Hegerl U., Juckel G., Gallinat J., Möller H.-J. (1997): Event-related potentials as indicators of serotonergic dysfunction in affective disorders. *International Psychiatry Today* 7: 7-9

Hegerl U., Juckel G., Gallinat J., Schmidt L. (1997): Akustisch evozierte Dipolquellen bei Alkoholabhängigkeit: Ein Indikator serotonerger Dysfunktion? In Peters U., Schifferdecker M., Krahl A. (Hrsg): *150 Jahre Psychiatrie*. Martini-Verlag, Köln, 340-342.

Hegerl U., Bottlender R., Gallinat J., Kuss H-J., Ackenheil M., Möller H.-J. (1998a): The Serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 248: 96-103

Hegerl U., Juckel G. (1998b): Serotonin und evozierte Potentiale – eine Brücke zwischen Neurochemie und Neurophysiologie zur Verbesserung psychiatrischer Pharmakotherapie. *Med Welt* 49: 555-559

Hegerl U. (1998c): *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. EEG, EKP, Schlafpolysomnographie, Motorik, autonome Funktionen.* Springer Verlag, Wien, New York

Hegerl U., Gallinat J., Juckel G. (2001): Event-related potentials. Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *J Affect Disord* 62: 93-100

Hegerl U., Althaus D., Reiners H. (2005): *Das Rätsel Depression.* Verlag C. H. Beck, München

Heninger G. (1978): Lithium carbonate and brain function. *Arch Gen Psychiatry* 35: 228-233

Heinroth, H. (1818): *Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörungen und ihrer Behandlung.* Fr. Chr. Wilh. Vogel, Leipzig

Herpfer I., Lieb K. (2003): Substance P and substance P receptor antagonists in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *World J Biol Psychiatry* 4: 56-63

Heuser I., Yassouridis A., Holsboer F. (1994): The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28: 341-356

Holsboer F., Bender W., Benkert O., Klein H. E., Schmauss M. (1980): Diagnostic value of dexamethasone suppression test in depression. *Lancet* 2: 706

Holsboer F., von Bardeleben U., Gerken A., Stalla G. K., Müller O. A. (1984): Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med* 311: 1127

Holsboer F. (1999): The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res* 33: 181-214

Holsboer-Trachsler E., Ernst K. (1986): Sustained antidepressive effect of repeated partial sleep deprivation. *Psychopathology* 19: 172-176

Holsboer-Trachsler E., Wiedemann K., Holsboer F. (1988): Serial partial sleep deprivation in depression – clinical effects and dexamethasone suppression test results. *Neuropsychobiology* 19: 73-78

Hubbard R., Judd L., Huey L., Kripke D., Janowsky D., Lewis A. (1980): Visual cortical evoked potentials in alcoholics and normals maintained on lithium carbonate: augmentation and reduction phenomena. *Adv Exp Med Biol* 126: 573-577

Jakobs B., Azmitia E. (1992): Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72: 165-229

Javitt D., Schroeder C., Steinschneider M., Arezzo J., Ritter W., Vaughan H. (1995): Cognitive event-related potentials in human and non-human primates: Implications for the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 44: 161-75

Juckel G., Hegerl U. (1994): Evoked Potentials, Serotonin and Suicidality. *Pharmacopsychiat* 27: 27-29

Juckel G., Schmidt L., Rommelspacher H., Hegerl U. (1995): The Tridimensional Personality Questionnaire and the intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. *Biol Psychiatry* 37 (5): 311-317

Juckel G., Csépe V., Molnár M., Hegerl U., Karmos G. (1996): Intensity dependence of auditory evoked potentials in behaving cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 100: 527-537

Juckel G., Molnár M., Hegerl U., Csépe V., Karmos G. (1997): Auditory-Evoked Potentials as Indicator of Brain Serotonergic Activity - First Evidence in Behaving Cats. *Society of Biological Psychiatry* 41: 1181-1195

Juckel G., Hegerl U., Molnár M., Csépe V., Karmos G. (1999): Auditory evoked potentials reflect serotonergic neuronal activity – a study in behaving cats administered drugs acting on 5-HT 1A autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 21

Juckel G., Schumacher C., Giegling I., Assion H., Mavrogiorgou P., Pogarell O., Mulert C., Hegerl U., Norra C., Rujescu D. (2010): Serotonergic functioning as measured by the loudness dependence of auditory evoked potentials is related to a haplotype in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *J Psychiatr Res* 44 (8): 541-6

Jungnickel J. (2002): Endokrine und immunologische Effekte bei Respondern und Non-Respondern auf therapeutischen Schlafentzug bei Depressiven. Dissertation an der Universität Freiburg

Kähkönen S., Jääskeläinen I., Pennanen S., Liesivuori J., Ahveninen J. (2002): Acute tryptophan depletion decreases intensity dependence of auditory evoked magnetic N1/P2 dipole source activity. *Psychopharmacology* 164: 221–227

Kalia M. (2005): Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 54 (5 Suppl 1): 24-7

Kandel E. (2006): Auf der Suche nach dem Gedächtnis. Siedler Verlag, München, 2. Auflage

Kapitany T. (1996): Prädiktoren für das Ansprechen auf den therapeutischen Schlafentzug. In: Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen. Herausgeber: Kasper S., Möller H.-J. Springer-Verlag, Wien, New York, 1996: 33-39

Karow T. und Lang-Roth R. (2006): Pharmakologie und Toxikologie. Thomas Karow-Verlag, Pulheim

Kaschka W., Marienhagen J., Bratenstein P. (1989): Total sleep deprivation and thyroid function in depression. Psychiatry Res 29: 231-234

Kaschka W., Braunwarth W., Flügel D., Beck G., Ebert D. (1992): Schlafentzugseffekte auf das endogene Opioidsystem bei Depressiven. In: Gaebel W., Laux G. (Hrsg): Biologische Psychiatrie, Synopsis 1990/91. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: 337-340

Kasper S., Moises H., Beckmann H. (1983): Dexamethasone suppression test combined with total sleep deprivation in depressed patients. Psychiatria Clin 16: 17-25

Kasper S., Sack D., Wehr T., Kick H., Voll G., Viera A. (1988a): Nocturnal TSH and prolactin secretion during sleep deprivation and prediction of antidepressant response in patients with major depression. Biol Psychiatry 24: 631-641

Kasper S., Katzinski L., Lenarz T., Richter P. (1988b): Auditory evoked potentials and total sleep deprivation in depressed patients. Psychiatry Res 25: 91-100

Kasper S., Vieira A., Schmidt R., Richter P. (1990a): Multiple hormone responses to stimulation with dl-fenfluramine in patients with major depression before and after antidepressive treatment. Pharmacopsychiatry 23: 76-84

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

Kasper S., Möller H. (1996): Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen. Herausgeber: Kasper S., Möller H.-J. Springer-Verlag, Wien, New York, 1996

Kasper S. (1996): Therapeutischer Schlafentzug und antidepressive Medikation. In: Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen. Herausgeber: Kasper S., Möller H. Springer-Verlag, Wien, New York, 1996: 55-67

Kelwala S., Jones D., Sitaram N. (1983): Monoamine metabolites as predictors of antidepressant response: a critique. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 7: 229-240

Kempermann G., Kuhn G., Gage F. (1997): More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 3: 493-498

Koella W. (1984): The organization and regulation of sleep. A review of the experimental evidence and a novel integrated model of the organizing and regulating apparatus. *Experientia* 40: 309-408

König A., Riemann D., Hohagen F., Edali N., Faller C., Berger M. (1997): Schlafentzug und anschließende Schlafphasenvorverlagerung als Therapieverfahren bei therapieresistenten Depressionen. In: *Therapieresistente Depressionen*. Herausgeber: Bauer M., Berghöfer A. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg

Kramer M., Cutler N., Feighner J. et al (1989): Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281: 1640-1645

Kramer M., Winokur A., Kelsey J. et al. (2004): Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 385-392

Künzel H., Binder E. B., Nickel T., Ising M., Fuchs B., Majer M., Pfennig A., Ernst G., Kern N., Schmid D. A., Uhr M., Holsboer F., Modell S. (2003): Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology* 28: 2169-2178

Kugaya A., Seneca N., Snyder P., Williams S., Malison R., Baldwin R., Seibyl J., Innis R. (2003): Changes in human in vivo serotonin and dopamine transporter availabilities during chronic antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology* 28 (2): 413-420

Kuhs H. (1985): Dexamethasone suppression test and sleep deprivation in endogenous depression. *J Affect Disord* 9: 121-126

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

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

Kuhs H., Färber D., Tölle R. (1996): Serum prolactin, growth hormone, total corticoids, thyroid hormones and thyrotropine during serial therapeutic sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 39, 10: 857-864

Kuhs H., Färber D. (1996): Biologische Befunde bei wiederholter Anwendung des therapeutischen Schlafentzugs (Wachtherapie). In: Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen. Herausgeber: Kasper S., Möller H. Springer-Verlag, Wien, New York, 1996: 155-163

Kupfer D., Targ E., Stack J. (1982): Electroencephalographic sleep in unipolar depressive subtypes: support for a biological and familial classification. *J Nerv Ment Dis* 170: 494-498

Laasonen-Balk T., Kuikka J., Viinamäki H., Husso-Saastamoinen M., Lehtonen J., Tiihonen J. (1999): Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology* 144 (3): 282-285

Lauer C. J., Schreiber W., Modell S., Holsboer F., Krieg J. C. (1998): The Munich vulnerability study of affective disorders. Overview of the results at index study. *Nervenarzt* 69: 574-585

Leibenluft E., Wehr T. (1992): Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 149: 159-168

Leibenluft E., Moul D., Schwartz P., Madden P., Wehr T. (1993): A clinical trial of sleep deprivation in combination with antidepressant medication. *Psychiatry Res* 46: 213-227

Lewis D., Campbell M., Foote S., Morrison J. (1986): The monoaminergic innervation of primate neocortex. *Hum Neurobiol* 5: 181-188

Lieb K., Ahlvers K., Dancker K., Strohbusch S., Reincke M., Feige B., Berger M., Riemann D., Voderholzer U. (2002): Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men. *Neuropsychopharmacology* 27: 1041-1049

Lieb K., Walden J., Grunze H., Fiebich B., Berger M., Normann C. (2004): Serum levels of substance P and response to antidepressant pharmacotherapy. *Pharmacopsychiatry* 37: 238-239

Linkowski P., Mendlewicz J., Kerkhofs M., Leclercq R., Golstein J., Brasseur M., Copinschi G., Van Cauter E. (1987): 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 141-152

Linthorst A. C., Flachskamm C., Holsboer F., Reul J. M. (1996): Activation of serotonergic and noradrenergic neurotransmission in the rat hippocampus after peripheral administration of bacterial endotoxin: involvement of the cyclo-oxygenase pathway. *Neuroscience* 72: 989-997

Lloyd K., Farley I., Deck J., Horneykiewicz O. (1974): Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients. *Adv Biochem Psychopharmacol* 11: 387-398

Loosen P., Ackenheil M., Athen D., Beckmann H., Benkert O., Dittmer T., Hippius H., Matussek N. (1974): Schlafentzugsbehandlung endogener Depression. 2. Mitteilung: Vergleich psychopathologischer und biochemischer Parameter. *Arzneimittel-Forschung* 24: 1075-1077

Loosen P., Merkel U., Amelung U. (1976): Combined sleep deprivation and clomipramine in primary depression. *Lancet* 7991: 156-167

Loosen P. T. (1986): Hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: a psychoneuroendocrine perspective. *Pharmacopsychiatry* 19: 401-415

Lorenz A. (1981): EEG-Verlaufsanalyse bei wiederholtem Schlafentzug zur Behandlung der endogenen Depression. Dissertation LMU München

Maas J., Koslow S., Katz M., Bowden C., Gibbons R., Stokes P., Robins E., Davis J. (1984): Pre-treatment neurotransmitter metabolite levels and response to tricyclic antidepressant drugs. *American Journal of Psychiatry* 141: 1159-1171

Mah L., Zarate C., Nugent A., Singh J., Manji H., Drevets W. (2010): Neural mechanisms of antidepressant efficacy of the dopamine receptor agonist pramipexole in treatment of bipolar depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*: 1-7

Mäkelä J., Hari R. (1990): Long-latency auditory evoked magnetic fields. *Adv Neurol* 54: 177-191

Manjarrez G., Hernandez E., Robles A., Hernandez J. (2005): N1/P2 component of auditory evoked potential reflect changes of the brain serotonin biosynthesis in rats. *Nutr Neurosci* 8 (4): 213-218.

Mann J., Arango V., Marzuk P., Theccanat S., Reis D. (1989): Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide – A review of postmortem studies. *Br J Psychiatry* 155, Suppl. 8: 7-14

Malhi G., Parker G., Greenwood J. (2005): Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand* 111 (2): 94-105

Mann J., Underwood M., Arango V. (1996): Postmortem Studies of Suicide Victims. *Biology of Schizophrenia and Affective Disease*: 197-220

Mann J. (1998): The Neurobiology of Suicide. *Nature Medicine*, Volume 4, Number 1: 25-30

Martin P., Massol J., Soubrie P., Puech A. (1989): Effects of triiodothyronine (T3) on the potentiation by antidepressants of L-5-hydroxytryptophan-induced head-twitches in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 13: 735-48

Matussek N., Patschke U. (1963): Beziehungen des Schlaf- und Wachrhythmus zum Noradrenalin- und Serotonin Gehalt im Zentralnervensystem von Hamstern. *Mol Exp* 11: 81-87

Matussek N., Ackenheil M., Athen D., Beckmann H., Benkert O., Dittmer T., Hippius H., Loosen P., Rüther E., Scheller M. (1974): Catecholamine metabolism under sleep deprivation therapy of improved and not improved depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 7: 108-114

Matussek N., Römisch P., Ackenheil M. (1977): MHPG excretion during sleep deprivation in endogenous depression. *Neuropsychobiology* 3: 23-29

McBride A., Tierney H., DeMeo M., Chen J., Mann J. (1990): Effects of Age and Gender on CNS Serotonergic Responsivity in Normal Adults. *Biol Psychiatry* 27: 1143-1155

McKenna J., Cordeira J., Jeffrey B., Ward C., Winston S., Mc Carley R., Strecker R. (2009): C-Fos protein expression is increased in cholinergic neurons of the rodent basal forebrain during spontaneous and induced wakefulness. *Brain Res Bull* 80 (6): 382-8

Mendelson W., Gillin J., Wyatt R. (1977): Human sleep and its disorders. Plenum Press, New York

Mitzdorf U. (1985): Current source-density method and application in cat cerebral cortex: Investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev* 65: 37-100

Mitzdorf U. (1994): Properties of cortical generators of event-related potentials. *Pharmacopsychiatry* 27: 49-51

Modell S., Yassouridis A., Huber J., Holsboer F. (1997): Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology* 65: 216-222

Modirrousta M., Mainville L., Jones B. (2007): Dynamic changes in GABA_A receptors on basal forebrain cholinergic neurons following sleep deprivation and recovery. *BMC Neurosci* 8: 15

Möller H., Kissling W., Baumann P., Breyer-Pfaff U., Delini-Stula A., Holsboer F., Jungkunz G., Kuhs H., Laux G., Müller W., Müller-Oerlinghausen B., Schmauss M., Schönbeck B., Steiger A., Woggon B. (1988): Nonresponse to antidepressants: risk factors and therapeutic possibilities. *Pharmacopsychiatry* 21: 285-287

Möller H., Hollweg M., Mager T. (1996): Psychometrische Untersuchungen mit der Befindlichkeitsskala während der Schlafentzugsbehandlung. In: *Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen*. Herausgeber: Kasper S., Möller H., Springer-Verlag Wien, New York, 1996: 123-131

Möller H. (2005): Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankungen: Häufigkeit, Prädiktoren, Risikofaktoren. In: *Akute und therapieresistente Depressionen*. Herausgeber: Bauer M., Berghöfer A., Adli M. Springer-Verlag Heidelberg: 21-37

Morrison J., Foote S., Molliver M., Bloom F., Lidov H. (1982): Noradrenergic and serotonergic fibers innervate complementary layers in monkey primary visual cortex: an immunhistochemical study. *Proc Natl Acad USA* 79: 2401-2405

Morrison J., Foote S. (1986): Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic, and tectal visual structures in old and new world monkeys. *J Comp Neurol* 243: 117-138

Müller H., Riemann D., Berger M., Müller W. (1993): The influence of total sleep deprivation on urinary excretion of catecholamine metabolites in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 88: 16-20

Müller-Esterl W. (2004): Biochemie. Elsevier GmbH, München, 1. Auflage

Müller-Oerlinghausen B. (1985): Lithium long-term treatment – does it act via serotonin? *Pharmacopsychiatry* 18: 214-217

Müller-Oerlinghausen B. (1987): Towards a neuropsychological model of lithium action. *Pharmacopsychiatry* 20: 192-194

Müller-Oerlinghausen B., Müser-Causemann B., Volk J. (1992): Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord* 25: 261-270

Müller-Oerlinghausen B., Wolf T., Ahrens B., Schou M., Grof E. (1994): Mortality during initial and during later lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 90: 295-292

Murray C., Lopez A. (1997): Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349: 1436-1442

Musselman D. L., Lawson D. H., Gumnick J. F., Manatunga A. K., Penna S., Goodkin R. S., Greiner K., Nemeroff C. B., Miller A. H. (2001): Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 344: 961-966

Näätänen R., Picton T. (1987): The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24: 375-425

Nasrallah H., Kuperman S., Corell W. (1989): Reversal of dexamethasone nonsuppression with sleep deprivation in primary depression. *Am J Psychiatry* 137: 1462-1464

Nathan P., Segrave R., Phan K., O'Neill B., Croft R. (2006): Direct evidence that acutely enhancing serotonin with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram modulates the loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) marker of central serotonin function. *Hum Psychopharmacol* 21 (1): 47-52.

Nemeroff C., Widerlov E., Bissette G., Walleus H., Karlsson I., Eklund K., Kilts C., Loosen P., Vale W. (1984): Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226: 1342-1344

Nemeroff C., Owens M., Bissette G., Andorn A., Stanley M. (1988): Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 45: 577-579

Neumeister A., Praschak-Rieder N., Heaelmann B., Rao M., Gluck J., Kasper S. (1997): Effects of tryptophan depletion on drug-free patients with seasonal affective disorder during a stable response to bright light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 54: 133-138

Neumeister A., Praschak-Rieder N., Heaelmann B., Vitouch O., Rauh M., Barocka A. (1998): Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients who responded to total sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 55: 167-172

Nissen C. (2000): Spektralanalytische Untersuchung des Schlaf-EEGs bei Patienten mit Major-Depression vor und nach therapeutischem Schlafentzug. Dissertation Universität Freiburg im Breisgau

Noldy N., Neiman J., el-Nesr B., Carlen P. (1990): Late auditory evoked potentials: a method for monitoring drug effects on the central nervous system. *Neuropsychobiology* 23: 48-52

Nordström P. et al. (1994): CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide. *Suicide Life Treat Behav* 24: 1-9

Norra C., Mrazek M., Tuchtenhagen F., et al. (2003): Enhanced intensity dependence as a marker of low serotonergic neurotransmission in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 37 (1): 23-33.

Norra C., Becker S., Bröcheler A., Kawohl W., Kunert H., Buchner H. (2008): Loudness dependence of evoked dipole source activity during acute serotonin challenge in females. *Hum Psychopharmacol* 23 (1): 31-42.

Norra C., Feilhauer J., Wiesmüller G., Kunert H. (2010): Differential effects of endogenous lithium on neurobehavioural functioning: a study on auditory evoked potentials. *Psychiatry Res* 178 (1): 176-81

Nurnberger J., Gershon E., Murphy D., Buchsbaum M., Goodwin F., Post R., Lake C., Guroff J., McGinnis M. (1979): Biological and clinical predictors of lithium response in depression. In: *Lithium – Controversies and unresolved issues*. Editors: Cooper T., Gershon S., Kline N., Schou M. *Excerpta Medica*, New Jersey: 241-256

Odagaki Y., Koyama T., Yamashita I. (1992): Lithium and serotonergic neural transmission: a review of pharmacological and biochemical aspects in animal studies. *Lithium* 3: 95-107

Oliva J., Leung S., Croft R., O'Neill B., O'Kane J., Stout J., Phan K., Nathan P. (2010): The loudness dependence auditory evoked potential is insensitive to acute changes in serotonergic and noradrenergic neurotransmission. *Hum Psychopharmacol* 25 (5): 423-7.

O'Neill B., Croft R., Leung S., Guille V., Galloway M., Phan K., Nathan P. (2006): Dopamine receptor stimulation does not modulate the loudness dependence of the auditory evoked potential in humans. *Psychopharmacology* 188 (1): 92-9

O'Neill B., Croft R., Leung S., Oliver C., Phan K., Nathan P. (2007): High-dose glycine inhibits the loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) in healthy humans. *Psychopharmacology* 195 (1): 85-93

O'Neill B., Croft R., Nathan P. (2008a): The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as an in vivo biomarker of central serotonergic function in humans: rationale, evaluation and review of findings. *Hum Psychopharmacol* 23 (5): 355-70

O'Neill B., Guille V., Croft R., Leung S., Scholes K., Phan K., Nathan P. (2008b): Effects of selective and combined serotonin and dopamine depletion on the loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) in humans. *Hum Psychopharmacol* 23 (4): 301-12

O'Reardon J., Chopra M., Bergan A., Gallop R., DeRubeis R., Crits-Christoph P. (2004): Response to Tryptophan depletion in major depression treated with either cognitive therapy or selective Serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Biol Psychiatry* 55: 957-959

Orlikov A., Prakhye I., Ryzov I. (1994): Kynurenone in blood plasma and DST in patients with endogenous anxiety and endogenous depression. *Biol Psychiatry* 36: 97-102

Paige S., Fitzpatrick D., Kline J., Balogh S., Hendriks S. (1994): Event-related potential amplitude/intensity slopes predict response to antidepressants. *Neuropsychobiology* 30: 197-201

Paige S., Hendricks S., Fitzpatrick D., Balogh S., Burke J. (1995): Amplitude / Intensity Functions of Auditory Event – Related Potentials Predict Responsiveness to Bupropion in Major Depressive Disorder. *Psychopharmacol Bull* 31(2): 243-248

Pandey G., Dwivedi Y. (2007): Noradrenergic function in suicide. *Arch Suicide Res* 11 (3): 235-46

Petri I., Hill H., Richter P., Kick H. (1995): Akustisch evozierte Potentiale (N1,P2, P3) bei depressiven Schlafentzugs-Respondern und Non-Respondern im Vergleich. *Z EEG-EMG* 26: 146-151

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

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

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

Phillips M., Langley R., Bradshaw C., Szabadi E. (2000): The effects of some antidepressant drugs on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol* 14: 40-45

Pogarell O., Koch W., Pöpperl G., Tatsch K., Jakob F., Zwanzger P., Mulert C., Rupprecht R., Möller H., Hegerl U., Padberg F. (2006): Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res* 40(4): 307-314

Post R., Kotin J., Goodwin F. (1976): Effects of sleep deprivation in endogenous depression. *Arch Gen Psychiatry* 33: 627

Price L., Charney D., Delgado P., Heninger G. (1989): Lithium treatment and serotonergic function. *Arch Gen Psychiatry* 46: 13-19

Price L., Charney D., Delgado P., Heninger G. (1990): Lithium and serotonin function: Implications for the serotonin hypothesis of depression. *Psychopharmacology* 100: 3-12

Raadsheer F., Hoogendoijk W., Stam F., Tilders F., Swaab D. (1994): Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 60: 436-444

Raadsheer F., Hoogendoijk W., Hofman M., Swaab D. (1996): Increased number of corticotropin releasing hormone expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 60: 436-444

Rao M., Pelzer E., Papassotiropoulos A., Tiemeier H., Jönck L., Möller H.-J. (1996): Selective slow-wave sleep deprivation influences blood serotonin profiles and serum melatonin concentrations in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 40: 664-667

Reichenberg A., Kraus T., Haack M., Schuld A., Pollmächer T., Yirmiya R. (2002): Endotoxin-induced changes in food consumption in healthy volunteers are associated with TNF-alpha and IL-6 secretion. *Psychoneuroendocrinology* 27: 945-956

Reichenberg A., Yirmiya R., Schuld A., Kraus T., Haack M., Morag A., Pollmächer T. (2001): Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 58: 445-452

Reinink E., Bouhuys, Wirz-Justice A., van den Hoofdakker R. (1990): Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation by diurnal variation of mood. *Psychiatry Res* 32: 113-123

Reischies F.M., Stieglitz R.-D. (1994): Psychopathology and the Analysis of Therapeutic Effects. *Pharmacopsychiat* 27: 30-33

Reist C., DeMet E., Chen C., Chhoeu A., Chicz-DeMet A. (1991): Effects of sleep deprivation on plasma CRH levels in major depression. *Neuroscience* 17: 346

Renard C., Dailly E., Nic Dhonnchadha B., Hascoet M., Bourin M. (2004): Is dopamine a limiting factor of the antidepressant-like effect in the mouse forced swimming test? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28 (8): 1255-1259

Riemann D., Wiegand M., Berger M. (1991): Are there predictors for sleep deprivation response in depressed patients? *Biol Psychiatry* 29: 707-710

Riemann D., Wiegand M., Lauer Ch., Berger M. (1993): Naps after total sleep deprivation in depressed patients: Are they depressiogenic? *Psych Research* 109-120

Riemann D., Schnitzler M., Hohagen F., Berger M. (1994): Depression und Schlaf – der gegenwärtige Forschungsstand. *Fortschrittliche Neurologische Psychiatrie* 62: 458-478

Riemann D., Hohagen F., Vollmann J., Lohner H., König A., Faller C., Edali N., Berger M. (1995): Behandlung von Depressionen mit Schlafentzug und Schlafphasenvorverlagerung. *Fortschrittliche Neurologische Psychiatrie*

Riemann D., Berger M., Vorderholzer U. (2001): Sleep and depression – results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychiatry* 57: 67-103

Riemann D., Vorderholzer U., Berger M. (2005): Schlafentzug und Schlafphasenvorverlagerung. In: Akute und therapieresistente Depressionen. Herausgeber: Bauer M., Berghöfer A., Adli M. Springer-Verlag, Heidelberg: 393-403

Rosenberg T. (2003): Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Prädiktor der Response auf eine rezidivprophylaktische Behandlung mit Lithiumsalzen. Dissertation an der Ludwig-Maximilian-Universität München

Roth W., Goodale J., Pfefferbaum A. (1991): Auditory event-related potentials and electrodermal activity in medicated and unmedicated schizophrenics. *Biol Psychiatry* 29: 585-599

Roy A., Agren H., Pickar D., Linnoila M., Doran A., Cutler N., Paul S. (1986): Reduced CSF concentrations of homovanillic acid and homovanillic acid to 5-hydroxyindoleacetic acid ratios in depressed patients: Relationship to suicidal behaviour and dexamethasone nonsuppression. *Am J Psychiatry* 143: 1539-1545

Roy A., DeJong J., Linnoila M. (1989): Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients – A 5-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 46: 609-612

Roy A. et Linnoila M. (1990): Monoamines and suicidal behavior. In: *Violence and suicidality – Perspectives in clinical and psychobiological research*. Editors: Van Praag H., Plutchik R., Aptek A. Brunner and Mazel, New York: 141-182

Roy-Byrne P., Uhde T., Post R. (1984): Antidepressant effects of one night's sleep deprivation: Clinical and theoretical implications. *Neurobiology of Mood Disorders*: 817-835

Rubinow D., Post R., Savard R., Gold P. (1984): Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Arch Gen Psychiatry* 41: 279-283

Rudolf G., Schilgen B., Tölle R. (1977): Antidepressive Behandlung mittels Schlafentzug. *Nervenarzt* 48: 1-11

Rudolf G., Tölle R. (1978): Sleep deprivation and circadian rhythm in depression. *Psychiatr Clin* 11: 198-212

Rudolf G. (1996): Klinische Effekte des therapeutischen Schlafentzugs. In: *Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen*. Herausgeber: Kasper S., Möller H.-J. Springer-Verlag, Wien, New York: 19-32

Ruhrmann S. (1996): Biochemische Aspekte des therapeutischen Schlafentzuges. In: *Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen*. Herausgeber: Kasper S., Möller H. Springer-Verlag, Wien, New York: 173-202

Sack D., Duncan W., Rosenthal N., Mendelson W., Wehr T. (1988a): The timing and duration of sleep in partial sleep deprivation therapy of depression. *Acta Psychiatr Scand* 77: 219-224

Sack D., James S., Rosenthal N., Wehr T. (1988b): Deficient nocturnal surge of TSH secretion during sleep and sleep deprivation in rapid-cycling bipolar illness. *Psychiatr Res* 23: 179-191

Salomon R., Delgado P., Licinio J., Krystal J., Heninger G., Charney D. (1994): Effects of Sleep Deprivation on Serotonin Function in Depression. *Biol Psychiatry* 36: 840-846

Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S., Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R. (2003): Requirement of Hippocampal Neurogenesis for the Behavioral Effects of Antidepressants. *Science* 301: 805-809

Scherg M., von Cramon D. (1986a): Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 65: 344-360

Scherg M., von Cramon D. (1986b): Psychoacoustic and electrophysiologic correlates of central hearing disorders in man. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 236: 56-60

Scherg M., Vajsar J., Picton T. (1989): A source analysis of the human auditory evoked potentials. *J Cogn Neurosci* 1: 336-355

Scherg M. (1991): Akustisch evozierte Potentiale: Grundlagen-Entstehungsmechanismen-Quellenmodell. Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, Berlin, Köln

Scherg M., Picton T. (1991): Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42: 24-37

Scherg M., von Cramon D. (1990): Dipole source potentials of the auditory cortex in normal subjects and on patients with temporal lobe lesions. *Advances in Audiology* 6: 165-193

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

Schmocke M., Baumann P., Reyero F., Heimann H. (1975): Der Schlafentzug. Eine klinische, psychophysiologische und biochemische Untersuchung. *Archiv der psychiatrischen Nervenkrankheiten* 221: 111-122

Schuld A. (2004): Immun-neuroendokrine Interaktionen und ihre Bedeutung für die Neurobiologie der depressiven Störung. Habilitationsschrift an der Ludwig-Maximilian-Universität München

Schulte W. (1966): Kombinierte Psycho- und Pharmakotherapie bei Melancholikern. 1. Rothenburger Gespräch 1965. In: Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. Herausgeber: Kranz H., Petrillotwitsch N. Karger-Verlag, Basel: 150-169

Schulte W. (1971): Zum Problem der Provokation und Kupierung von melancholischen Phasen. *Schweizer Arch Neurol, Neurochirurgische Psychiatrie* 109: 427-435

Seifritz, E., Holsboer-Trachsler, E. (1996): Klinische und neurobiologische Effekte des Schlafentzugs. In: Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen. Herausgeber: Kasper S., Möller H. Springer-Verlag, Wien, New York: 81-95

Senkowski D., Linden M., Zubragel D., Bar T., Gallinat J. (2003): Evidence for disturbed cortical signal processing and altered serotonergic neurotransmission in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 53: 304-314.

Shagass C., Straumanis J., Roemer R. (1982): Psychotropic drugs and evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 36: 538-548

Shaw D., Camps F., Eccleston E. (1967): 5-Hydroxytryptamine in the hindbrain of depressive suicides. *Br. J. Psychiatry* 113: 1407-1411

Shopsin B., Friedman E., Gershon S. (1976): Parachlorophenylalanine reversal of tranylcypromine effects in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 33: 811-819

Siegel J. et Rogawski M. (1988): A function for REM sleep: Regulation of noradrenergic receptor sensitivity. *Brain Res* 472: 213-233

Siever L., Kahn R., Lawlor B., Trestman R., Lawrence T., Coccaro E. (1991): Critical issues in defining the role of serotonin in psychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 43: 509-25

Signorovitch J., Ramakrishnan K., Ben-Hamadi R., Yu A., Wu E., Dworak H., Erder M. (2011): Remission of major depressive disorder without adverse events: a comparison of escitalopram versus serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. *Curr Med Res Opin* 27 (6): 1089-96

Silbernagl S., Despopoulos A. (2003): Taschenatlas der Physiologie. Thieme Verlag, Stuttgart, 6. Auflage

Sjostrom R. (1973): 5-Hydroxyindole acetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid in manic-depressive psychosis and the effect of probenecid treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 6: 75-80

Souêtre E., Salvati E., Candito M., Dacourt G. (1991): Biological clocks in depression: Phaseshift experiments revisited. *European Psychiatry* 6: 21-29

Spitzer M. (2004): Von Geistesblitzen und Hirngespinsten. Schattauer Verlag Stuttgart

Spoont M. (1992): Modulatory Role of Serotonin in Neural Information Processing: Implications for Human Psychopathology. *Psychological Bulletin* 112 (2): 330-350

Stanley M., Mann J., Cohen L. (1986): Serotonin and serotonergic receptors in suicide. *Ann NY Acad Sci* 487: 122-127

Stanley M. et Stanley B. (1990): Postmortem evidence for serotonin's role in suicide. *J Clin Psychiatry* 51, Suppl. 4: 22-28

Stockmeier C., Shi X., Konick L. et al. (2002): Neurokinin-1 receptors are decreased in major depressive disorder. *Neuroreport* 13: 1223-1227

Stöckmann T. (2005): Der Naturschlaf als Kraft- und Heilquelle. Kurzfassung der Schrift: Die Naturzeit. Der Schlaf vor Mitternacht als Kraft- und Heilquelle, zusammengestellt v. Matthias Dräger. Reichl Verlag

Straumanis J., Shagass C., Roemer R. (1982): Influence of antipsychotic and antidepressant drugs on evoked potential correlates of psychosis. *Biol Psychiatry* 17: 213-224

Strobel A., Debener S., Schmidt D., Hünnikerkopf R., Lesch K., Brocke B. (2003): Allelic variation in serotonin transporter function associated with the intensity dependence of the auditory evoked potential. *Am J Med Genet* 118B: 41-47

Swerdlow N., Britton K., Koob G. (1989): Potentiation of acoustic startle by corticotropin-releasing factor (CRF) and by fear are both reversed by alpha-helical CRF (9-41). *Neuropsychopharmacology* 2: 285-292

Szuba M., Baxter L., Fairbanks L., Guze B., Schwartz J. (1991): Effects of Partial Sleep Deprivation on the Diurnal Variation of Mood and Motor Activity in Major Depression. *Biol Psychiatry* 30: 817-829

Takeuchi Y., Sano Y. (1983): Immunohistochemical demonstration of serotonin nerve fibers in the neocortex of the monkey (*Macaca fuscata*). *Anat Embryol* 166: 155-168

Telger K., Tölle R., Fischer H. (1990): Zur Wiederholbarkeit der antidepressiven Wachtherapie (partieller Schlafentzug). *Psychiatr Praxis* 17: 121-125

Tölle R. (1996): Vom Schlafdefizit zur Wachtherapie – Zur Entwicklung des antidepressiven Schlafentzuges. In: *Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen*. Herausgeber: Kasper S., Möller H. Springer-Verlag, Wien, New York: 3-17

Tölle R. (1999): *Psychiatrie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 12. Auflage

Tracik F., Lieb K., Bauer M., Ströhle A. (2005): Modulation von Peptidrezeptoren. In: *Akute und therapieresistente Depressionen*. Herausgeber: Bauer M., Berghöfer A., Adli M. Springer-Verlag, Heidelberg: 513-524

Träskman L., Asberg M., Bertilsson L., Sjostrand L. (1981): Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry* 38: 631-636

Trepel M. (2004): *Neuroanatomie*. Urban und Fischer Verlag, München, Jena, 3. Auflage

Troncone L., Braz S., Benedito M., Tufik S. (1986): REM sleep deprivation induces a decrease in norepinephrine-stimulated 3H-cyclic AMP accumulation in slices from rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 25: 223-225

Tuchtenhagen F., Daumann J., Norra C., et al. (2000): High intensity dependence of auditory evoked dipole source activity indicates decreased serotonergic activity in abstinent ecstasy (MDMA) users. *Neuropsychopharmacology* 22 (6): 608-617

Van Bemmel A., van den Hoofdakker R. (1981): Maintenance of therapeutic effects of total sleep deprivation by limitation of subsequent sleep. *Acta Psychiatr Scand* 63: 453-462

Van den Hoofdakker R., Beersma D. (1988): On the contribution of sleep wake physiology to the explanation and the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 77 (Suppl. 341): 53-71

Van Praag H., Korf J., Puite J. (1970): 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature* 225: 1259-1260

Van Praag H., Korf J., Schut T. (1973): Cerebral monoamines and depression. An investigation with the probenecid technique. *Arch Gen Psychiatry* 28: 827-831

Van Praag H. (1977): New evidence for serotonin-deficient depression. *Neuropsychobiology* 3: 56-63

Van Praag H., De Hann S. (1989): Depression, vulnerability and 5-hydroxytryptophan prophylaxis. *Psychiatry Res* 3: 75-83

Van Scheyen D. (1977): Slaapdeprivatie bij de behandeling van unipolare (endogene) vitale depressies. *Ned T Geneesk* 121: 564-568

Van Scheyen D. (1984): Slaapdeprivatiebehandeling. *Tijdschrift voor psychiatrie* 26: 27-41

Vaughan H., Arezzo J. (1988): The neural basis of event-related potentials. In: *Human Event-Related Potentials, EEG Handboock*. Editor: Picton T. Elsevier, Amsterdam, Vol. 3: 45-96

Vogel G., Thurmond A., Gibbons P., Sloan K., Boyd M., Walker M. (1975): REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 32: 765-777

Vogel G., Vogel F., McAbee R., Thurmond A. (1980): Improvement of depression by REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 37: 247-253

Volks S., Kaendler S., Weber R., Georgi K., Maul F., Hertel A., Pflug B. (1992): Evaluation of the effects of total sleep deprivation on cerebral blood flow using single photon emission computerized tomography. *Acta Psychiatr Scand* 86: 478-483

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

Von Knorring L. (1982): Effect of imipramine and zimelidine on the augmenting-reducing response of visual-evoked potentials in healthy volunteers. *Adv Biol Psychiatry* 9:81-86

Von Knorring L., Perris C. (1981): Biochemistry of the augmenting/reducing response in visual evoked potentials. *Neuropsychobiology* 7: 1-8

Von Knorring L., Johansson F., Almay B. (1980): Augmenting/Reducing response in visual evoked potentials in patients with chronic pain syndromes. *Adv Biol Psychiatry* 4: 55-62

Von Zerssen D. (1976): Die Befindlichkeitsskala. Manual. Beltz Test Verlag, Weinheim

Vovin R., Fakturovich A. (1985): Sleep deprivation as a method of treating endogenous depression. *Zh Nevropatol Psichiatr* 85: 560-565

Wahlländer B. (1981): Wiederholter Schlafentzug bei endogener Depression – Verlauf psychopathologischer, physiologischer und biochemischer Parameter. Dissertation an der LMU München

Wauquier A., Dugovic C. (1990): Serotonin and sleep-wakefulness. *Ann N Y Acad Sci* 600: 447-458

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

Wehr T., Wirz-Justice A. (1981): Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. In: *Sleep*. Editor: Koella W. Karger, Basel, 1980: 26-33

Wehr T. (1990): Effects of sleep and wakefulness in depression and mania, in sleep and biological rhythms. Editors: Monplaisir J., Godbout R. Oxford University Press. London

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

Wiegand M., Riemann D., Schreiber W., Lauer C., Berger M. (1993): Effect of Morning an Afternoon Naps on Mood After Total Sleep Deprivation in Patients with Major Depression. *Biol Psychiatry* 33: 467-476

Wiegand M. (1995): Schlaf, Schlafentzug und Depression: experimentelle Studien zum therapeutischen Schlafentzug. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

Wiegand M. (1996): Der therapeutische Effekt von wiederholten Schlafentzügen. In: Therapeutischer Schlafentzug, Klinik und Wirkmechanismen. Herausgeber: Kasper S., Möller H. Springer-Verlag, Wien, New York, 1996: 97-105

Winer J. (1984): Anatomy of layer IV in cat primary auditory cortex. *J Comp Neurol* 224: 235-567

Wirz-Justice A., Puhringer W., Hole G. (1976): Sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *Lancet* 7991: 912

Wirz-Justice A., Tobler I., Kafka M., Naber D., Marangos P., Borbely A., Wehr T. (1981): Sleep deprivation: Effects on circadian rhythms of rat brain neurotransmitter receptors. *Psychiatry Res* 5: 67-76

Wittchen H. et al. (1992): Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience* 241: 247-258

Wolpaw J. (1979): Single unit activity vs. Amplitude of the epidural evoked potential in primary auditory cortex of awake cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 47: 372-376

Wood C., McCarthy G., Squires N., Vaughan H., Woods D., McCallum W. (1984): Anatomical and physiological substrates of event-related potentials. In: Brain and Information: Event-Related Potentials. Editors: Karrer R., Cohen J., Tueting P. *Ann NY Adac Sci* 425: 681-721

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

Wu J., Gillin J., Buchsbaum M., Hershey T., Hazlett E., Sicotte N., Bunney W. (1991): The effect of sleep deprivation on cerebral glucose metabolic rate in normal humans assessed with positron emission tomography. *Sleep* 14 (2): 155-162

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

Wu J., Gillin J., Buchsbaum M., Cadwell S., Lottenberg S., Bunney W. (1994): PET studies of sleep deprivation in unipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 10: 876

Zander K., Lorenz A., Wahlländer B., Ackenheil M., Rüther E. (1981): Biogenesis of the antidepressive effect of sleep deprivation. In: *Sleep*. Editor: Koella W. Karger, Basel, 1980: 9-15.

Fragebögen:

Die Fragebögen sind unter www.testzentrale.de zu erhalten.

Hamilton Depression Scale: Hamilton, Beltz Test GmbH, Göttingen

Stieglitz R., Smolka M., Bech P., Helmchen H. (1998): Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala.

Handanweisung. Göttingen: Hogrefe

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
AUC	Area under Curve
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BESA	Brain Electrical Source Analysis
B.E.S.T	Brain Electrical Signal Topography
BRMS	Bech-Rafaelsen Melancholie-Skala
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DS	Skala nach von Zerssen zur Erfassung der Depressivität
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektro-Oculogramm
FDG	18F-Fluorodeoxy-Glucose
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HAM-D	Hamilton-Depressions-Skala
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure (Serotonin-Metabolit)
HT	Hydroxytryptophan
HVA	Homovanillinmandelsäure (katecholaminerges Abbauprodukt)
ICD	International Classification of Diseases
LDAEP	Loudness dependency of auditory evoked potentials
MAO	Monoaminoxidase
MHPG	Methoxyhydroxyphenylglykol (Noradrenalin-Metabolit)
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
REM	Rapid Eye Movement
RTMS	repetitive transkraniale Magnetstimulation
SPECT	Single Photonen-Computer-Tomographie
SPL	sound pressure level
SNRI	selective noradrenaline reuptake inhibitors
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors

T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TSH	Thyreotropin oder Thyreoidea stimulierendes Hormon
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
VAS	Visuelle Analogskala
VMA	Vanillinmandelsäure (katecholaminerges Abbauprodukt)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Legende der Tabellen und Abbildungen

s:	signifikant
ns:	nicht signifikant
ts:	tendenziall signifikant
R:	Responder
NR:	Nonresponder
o	Mittelwert
T	
	Standardabweichung
±	

8.2 Tabellen

3.1 Untersuchungsteilnehmer

Zu 3.1.4 Merkmale des Teilnehmerkollektivs

Tabelle 4: ICD-10-Diagnosen (entspricht Tabelle 1)

ICD-10-Diagnose	F31.31	F32.11	F32.2	F32.3	F33.11	F33.2	F33.3	F34.1
Anzahl Patienten	1	3	5	4	1	3	1	2

Tabelle 5: Ausgangswerte des gesamten Patientenkollektivs (entspricht Tabelle 2)

Anzahl	20
Geschlecht	
männlich	11
weiblich	9
Alter in Jahren	38.0 ± 12.4
verheiratet /	
ledig	9
Erstmanifestation der Depression	12
Dauer der depressiven Phase in Monaten	13.5 ± 21.8
Anzahl der depressiven Phasen	2.1 ± 2.2
Anzahl psychiatrischer Klinikaufenthalte	1.4 ± 0.5
Suizidversuche	0.4 ± 0.5
positive Familienanamnese	13
Baseline HAM-D Score	20.0 ± 4.5
Baseline BRMS Score	16.1 ± 5.0
Baseline DS Score	39.0 ± 8.3
Baseline VAS Score	30.4 ± 9.1
Anzahl der Wachtherapien vor der Studie	3.1 ± 3.9

Tabelle 6: Medikamenteneinnahme

Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismen	Wirkstoff	Anzahl
Kombinierte Hemmung der Serotonin- und Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme		15
Trizyklische Antidepressiva		15
	Amitriptylin	9
	Doxepin	4
	Clomipramin	1
	Trimipramin	1
Kombinierte Hemmung der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme		5
Atypische Antidepressiva		5
	Mirtazapin	3
	Venlafaxin	2
Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer		3
	Paroxetin	2
	Citalopram	1
Andere Wirkmechanismen		6
Lithium		5
Carbamazepin		1
Dopaminantagonismus		6
Neuroleptika		5
	Prothipendyl	1
Atypische Neuroleptika		4
	Risperidon	2
	Sertindol	1
	Olanzapin	1

Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismen	Wirkstoff	Anzahl
Bindung an GABA-Rezeptoren		9
Benzodiazepine		6
	Lorazepam	6
Benzodiazepinähnliche Substanzen		3
	Zolpidem	1
	Zopiclon	2
Levothyroxin		1
Östrogene		1

3.2 Material und Untersuchungsmethoden

Zu 3.2.1 Untersuchungsablauf

Tabelle 7: Ablauf der Untersuchung

		EEG	Fremdbeurteilungsbögen	Selbstbeurteilungsbögen
Tag 1	7.00 – 7.30			
	7.30 – 9.00		X	X
	9.00 – 14.00	X		
	17.00 – 18.00		X	X
Tag 2	Wachtherapie			
	4.00			X
	7.00 – 7.30			
	7.30 – 9.00		X	X
	9.00 – 14.00	X		
	17.00 – 18.00		X	X
Tag 3	7.30 – 9.00		X	X
	17.00 – 18.00		X	X

Zu 3.2.5 Die Durchführung der Dipolquellenanalyse

Tabelle 8: Durchschnittliche Residualvarianzen der einzelnen Intensitäten in Prozent

Intensität	Ableitung 1	Ableitung 2
57 dB SPL	18.5 ± 12.2	13.8 ± 6.5
67 dB SPL	12.4 ± 5.6	12.4 ± 6.5
77 dB SPL	13.8 ± 11.4	9.8 ± 4.7
87 dB SPL	11.2 ± 6.8	10.4 ± 5.8
97 dB SPL	15.2 ± 9.3	13.6 ± 7.2

SPL: Sound pressure level

4 Ergebnisse

Zu 4.1.4 Definition von starker und schwacher LDAEP

Tabelle 9: Mediane der LDAEP

Lautstärkeabhängigkeit des mittleren tangentialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 1. Ableitung	0.316 $\mu\text{V}/10 \text{ dB}$
Lautstärkeabhängigkeit des rechten tangentialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 1. Ableitung	0.371 $\mu\text{V}/10 \text{ dB}$
Lautstärkeabhängigkeit des linken tangentialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 1. Ableitung	0.277 $\mu\text{V}/10 \text{ dB}$
Lautstärkeabhängigkeit des mittleren radialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 1. Ableitung	0.144 $\mu\text{V}/10 \text{ dB}$
Lautstärkeabhängigkeit des rechten radialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 1. Ableitung	0.178 $\mu\text{V}/10 \text{ dB}$
Lautstärkeabhängigkeit des linken radialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 1. Ableitung	0.121 $\mu\text{V}/10 \text{ dB}$
Lautstärkeabhängigkeit des mittleren tangentialen Dipols des lautesten Tones bei 94 dB, 1. Ableitung	2.971 $\mu\text{V}/10 \text{ dB}$
Lautstärkeabhängigkeit des mittleren tangentialen Dipols des zweitlautesten Tones bei 84 dB, 1. Ableitung	2.524 $\mu\text{V}/10 \text{ dB}$

Lautstärkeabhängigkeit des mittleren tangentialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 1. Ableitung	0.316 μ V/10 dB
Lautstärkeabhängigkeit des mittleren radialen Dipols des lautesten Tones bei 94 dB, 1. Ableitung	1.482 μ V/10 dB
Lautstärkeabhängigkeit des mittleren tangentialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 2. Ableitung	0.301 μ V/10 dB
Lautstärkeabhängigkeit des rechten tangentialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 2. Ableitung	0.345 μ V/10 dB
Lautstärkeabhängigkeit des linken tangentialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 2. Ableitung	0.325 μ V/10 dB
Lautstärkeabhängigkeit des mittleren radialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 2. Ableitung	0.151 μ V/10 dB
Lautstärkeabhängigkeit des rechten radialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 2. Ableitung	0.209 μ V/10 dB
Lautstärkeabhängigkeit des linken radialen Dipols der fünf Lautstärkeintensitäten, 2. Ableitung	0.100 μ V/10 dB
Lautstärkeabhängigkeit des mittleren tangentialen Dipols des lautesten Tones bei 94 dB, 2. Ableitung	3.119 μ V/10 dB
Lautstärkeabhängigkeit des mittleren radialen Dipols des lautesten Tones bei 94 dB, 2. Ableitung	1.537 μ V/10 dB

Tabelle 10: mittlerer tangentialer Dipol

	Schwache LDAEP	Starke LDAEP	T-Test
Anzahl	10	10	
Artefaktfreie Reizantworten pro Intensität	73.5 ± 16.9	73.1 ± 14.7	ns

Tabelle 11: mittlerer radialer Dipol

	Schwache LDAEP	Starke LDAEP	T-Test
Anzahl	10	10	
Artefaktfreie Reizantworten pro Intensität	78.9 ± 11.2	67.7 ± 17.6	ns

ns: nicht signifikant

zu 4.1.5.1 Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern und den Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP

**Tabelle 12: Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern und der anhand des
Medians bewerteten LDAEP des mittleren tangentialen Dipols**

Parameter	Schwache LDAEP	Starke LDAEP	Test
Anzahl	10	10	
Geschlecht			
männlich	6	5	ns (χ^2 -Test)
weiblich	4	5	
Alter	37.0 ± 11.0	38.9 ± 14.1	ns (t-Test)
Verheiratet			
ledig	7	4	ns (χ^2 -Test)
6			
Dauer der depressiven Phasen in Monaten	8.2 ± 5.7	18.8 ± 30.2	ns (U-Test)

Parameter	Schwache LDAEP	Starke LDAEP	Test
Anzahl der depressiven Phasen	1.6 ± 1.3	2.5 ± 2.8	ns (U-Test)
Anzahl psychiatrischer Klinikaufenthalte	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.5	ns (U-Test)
Suizidversuche	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.5	ns (U-Test)
Baseline HAM-D Score	21.1 ± 4.2	18.8 ± 4.6	ns (U-Test)
Baseline BRMS Score	16.7 ± 5.6	15.4 ± 4.5	ns (U-Test)
Baseline DS Score	40.2 ± 7.0	37.7 ± 9.8	ns (U-Test)
Baseline VAS Score	34.2 ± 8.2	26.3 ± 8.4	$S= 0.05, Z= -1.96$
Anzahl der Wachtherapien vor der Studie	3.5 ± 5.3	2.6 ± 1.6	ns (U-Test)

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern und der anhand des Medians bewerteten LDAEP des mittleren radialen Dipols

Parameter	schwache LDAEP	starke LDAEP	Test
Anzahl	10	10	
Geschlecht			ns (χ^2 -Test)
männlich	6	5	
weiblich	4	5	
Alter	41.4 ± 12.2	34.5 ± 12.1	ns (t-Test)
Verheiratet	5	6	ns (χ^2 -Test)
ledig	5	4	
Dauer der depressiven Phasen in Monaten	13.5 ± 21.6	13.5 ± 23.2	ns (U-Test)
Baseline HAM-D Score	19.1 ± 3.8	20.8 ± 5.1	ns (U-Test)

Parameter	schwache LDAEP	starke LDAEP	Test
Baseline BRMS Score	15.8 ± 4.7	16.3 ± 5.5	ns (U-Test)
Baseline DS Score	35.6 ± 5.1	42.8 ± 9.8	ns (U-Test)
Baseline VAS Score	28.8 ± 9.9	32.3 ± 8.1	$s=0.05, Z= -1.96$
Anzahl der depressiven Phasen	2.7 ± 2.8	1.4 ± 1.0	ns (U-Test)
Anzahl psychiatrischer Klinikaufenthalte	1.5 ± 0.5	1.2 ± 0.4	ns (U-Test)
Suizidversuche	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.5	ns (U-Test)
Anzahl der Wachtherapien vor der Studie	4.1 ± 5.0	2.0 ± 2.0	ns (U-Test)

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen der Medikation und der anhand des Medians bewerteten LDAEP des mittleren tangentialen Dipols

Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismen	Wirkstoff	Anzahl	Schwache LDAEP	Starke LDAEP	χ^2 -Test
Kombinierte Hemmung der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme					ns
Trizyklische Antidepressiva		15	8	7	ns
	Amitriptylin	9	7	2	
	Doxepin	4	1	3	
	Clomipramin	1	0	1	
	Trimipramin	1	1	0	
Atypische Antidepressiva		5	1	4	ns

Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismen	Wirkstoff	Anzahl	Schwache LDAEP	Starke LDAEP	χ^2-Test
	Mirtazapin	3	1	2	
	Venlafaxin	2	0	2	
Selektive Serotonin-Reuptake- Hemmer		3	3	0	ns
	Paroxetin	2	2	0	
	Citalopram	1	1	0	
Lithium		5	3	2	ns
Carbamazepin		1	1	0	
Neuroleptika		5	2	3	ns
	Prothipendyl	1	1	0	
	Olanzapin	1	0	1	
	Risperidon	2	1	1	
	Sertindol	1	0	1	
Benzodiazepine	Lorazepam	6	3	3	ns
Zolpidem		1	0	1	
Zopiclon		2	2	0	
Levothyroxin		1	1	0	
Östrogene		1	0	1	

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen der Medikation und der anhand des Medians bewerteten LDAEP des mittleren radialen Dipols:

Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismen	Wirkstoff	Anzahl	Schwache LDAEP	Starke LDAEP	χ^2 -Test
Kombinierte Hemmung der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme					
Trizyklische Antidepressiva		15	7	8	ns
	Amitriptylin	9	4	5	
	Doxepin	4	2	2	
	Clomipramin	1	1	0	
	Trimipramin	1	0	1	
Atypische Antidepressiva		5	3	2	ns
	Mirtazapin	3	1	2	
	Venlafaxin	2	2	0	
Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer		3	1	2	ns
	Paroxetin	2	1	1	
	Citalopram	1	0	1	
Lithium		5	4	1	ns
Carbamazepin		1	1	0	
Neuroleptika		5	3	2	ns
	Prothipendyl	1	1	0	
	Olanzapin	1	0	1	

Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismen	Wirkstoff	Anzahl	Schwache LDAEP	Starke LDAEP	χ^2-Test
	Risperidon	2	1	1	
	Sertindol	1	1	0	
Benzodiazepine	Lorazepam	6	4	2	ns
Zolpidem		1	1	0	
Zopiclon		2	2	1	
Levothyroxin		1	0	1	
Östrogene		1	1	0	

Zu 4.1.5.2.9 Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und der LDAEP

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Krankheitsschwere und LDAEP

LDAEP	HAM-D	BRMS	DS	VAS
Mittlerer tangentialer Dipol Tag 1	ns	ns	ns	ts (p = 0,097 r = -0,391)
Mittlerer tangentialer Dipol Tag 2	s (p = 0,030 r = 0,485)	ns	ns	ns
Mittlerer radialer Dipol Tag 1	ns	ns	s (p = 0,025 r = 0,512)	ts (p = 0,059 r = 0,441)
Mittlerer radialer Dipol Tag 2	ns	ns	ns	ns
Rechter radialer Dipol Tag 1	ns	ns	ns	ns
Rechter radialer Dipol Tag 2	ns	ns	ns	ns
Linker radialer Dipol Tag 1	ns	ts (p = 0,095 r = 0,383)	s (p = 0,015 r = 0,550)	s (p = 0,002 r = 0,667)
Linker radialer Dipol Tag 2	ns	ts (p = 0,057 r = 0,432)	ns	ns

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

4.2 Hauptuntersuchung

Zu 4.2.1 Prädiktionsfähigkeit der starken und schwachen LDAEP für die Wachtherapie- Response

Tabelle 17: Unterscheidung der Gruppen mit starker und schwacher LDAEP hinsichtlich der Response mit Fishers exaktem Test (zweiseitig)

	LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols	LDAEP des rechten tangen- tialen Dipols	LDAEP des linken tangen- tialen Dipols	LDAEP des mittleren radialen Dipols	LDAEP des rechten radialen Dipols	LDAEP des linken radialen Dipols	LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols des Tons bei 84 dB	LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols des Tons bei 94 dB
Morgen- wert- response HAM-D	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000
Abend- wert- response HAM-D	ns p = 0,350	ns p = 0,350	ns p = 0,350	ns p = 0,350	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ts p = 0,057
Tages- mittel- wert- response HAM-D	ns p = 1,000	ns p = 0,370	ns p = 1,000	ns p = 0,370	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 0,370
Morgen- wert- response BRMS	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 0,370	ns p = 0,370	ns p = 1,000

	LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols	LDAEP des rechten tangen- tialen Dipols	LDAEP des linken tangen- tialen Dipols	LDAEP des mittleren radialen Dipols	LDAEP des rechten radialen Dipols	LDAEP des linken radialen Dipols	LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols des Tons bei 84 dB	LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols des Tons bei 94 dB
Abend- wert- response BRMS	ns p = 0,179	ns p = 0,179	ns p = 0,179	ns p = 0,179	ns p = 0,656	ns p = 0,656	ns p = 0,656	s p = 0,023
Tages- mittel- wert- response BRMS	ns p = 0,370	ts p = 0,070	ns p = 0,370	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ts p = 0,070
Morgen- wert- response DS	ns p = 1,000	ns p = 0,303	ns p = 0,582	ns p = 1,000	ns p = 0,303	ns p = 1,000	ns p = 0,582	ns p = 1,000
Abend- wert- response DS	ns p = 1,000	ns p = 0,211	ns p = 0,474	ns p = 0,474	ns p = 0,211	ns p = 0,474	ns p = 0,474	ns p = 1,000
Tages- mittel- wert- response DS	ns p = 1,000	ns p = 0,211	ns p = 0,474	ns p = 0,474	ns p = 0,211	ns p = 0,474	ns p = 0,474	ns p = 1,000

	LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols	LDAEP des rechten tangen- tialen Dipols	LDAEP des linken tangen- tialen Dipols	LDAEP des mittleren radialen Dipols	LDAEP des rechten radialen Dipols	LDAEP des linken radialen Dipols	LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols des Tons bei 84 dB	LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols des Tons bei 94 dB
Morgen- wert- response VAS	ns p = 0,294	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 0,314	ns p = 1,000
Abend- wert- response VAS	ns p = 0,294	ns p = 0,294	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ts p = 0,082	ns p = 1,000
Tages- mittel- wert- response VAS	ns p = 0,294	ns p = 0,294	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ns p = 1,000	ts p = 0,082	ns p = 1,000

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

zu 4.2.2 Zusammenhang zwischen der Response und der LDAEP

Tabelle 18: Morgen-Response und LDAEP

	HAM-D	BRMS	DS	VAS
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols	ns (p = 1,000; Z = 0,000)	ns (p = 0,656; Z = -0,456)	ns (p = 0,469; Z = -0,750)	ns (p = 0,387; Z = -0,937)

	HAM-D	BRMS	DS	VAS
LDAEP des mittleren radialen Dipols	ns (p = 0,938; Z = -0,119)	ns (p = 0,603; Z = -0,570)	ns (p = 0,885; Z = -0,150)	ns (p = 1,000; Z = -0,049)
LDAEP des rechten tangentialen Dipols	ns (p = 1,000; Z = -0,040)	ns (p = 0,656; Z = -0,494)	ns (p = 0,124; Z = -1,600)	ns (p = 0,443; Z = -0,838)
LDAEP des linken tangentialen Dipols	ns (p = 0,588; Z = -0,594)	ns (p = 0,412; Z = -0,874)	ns (p = 0,736; Z = -0,400)	ns (p = 0,849; Z = -0,246)
LDAEP des rechten radialen Dipols	ns (p = 0,817; Z = -0,277)	ns (p = 0,656; Z = -0,494)	ns (p = 0,810; Z = -0,300)	ns (p = 0,849; Z = -0,246)
LDAEP des linken radialen Dipols	ns (p = 0,817; Z = -0,277)	ns (p = 0,456; Z = -0,798)	ns (p = 0,885; Z = -0,200)	ns (p = 0,775; Z = -0,345)
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 84 dB	ns (p = 1,000; Z = -0,119)	ns (p = 0,710; Z = -0,418)	ns (p = 0,357; Z = -1,000)	ns (p = 0,289; Z = -1,134)
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB	ns (p = 0,699; Z = -0,436)	ns (p = 0,412; Z = -0,874)	ns (p = 0,596; Z = -0,600)	ns (p = 0,566; Z = -0,641)

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 19: Abend-Response und LDAEP

	HAM-D	BRMS	DS	VAS
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols	ns (p = 0,157; Z = -1,467)	ts (p = 0,052; Z = -1,966)	ns (p = 1,000; Z = 0,000)	ns (p = 0,350; Z = -1,020)
LDAEP des mittleren radialen Dipols	ns (p = 0,588; Z = -0,555)	ts (p = 0,089; Z = -1,701)	ns (p = 0,292; Z = -1,196)	ns (p = 0,956; Z = -0,113)
LDAEP des rechten tangentialen Dipols	ns (p = 0,211; Z = -1,308)	ns (p = 0,123; Z = -1,587)	ns (p = 0,421; Z = -0,930)	ns (p = 0,296; Z = -1,132)
LDAEP des linken tangentialen Dipols	ns (p = 0,211; Z = -1,308)	ts (p = 0,075; Z = -1,814)	ns (p = 0,140; Z = -1,594)	ns (p = 1,000; Z = 0,000)
LDAEP des rechten radialen Dipols	ns (p = 0,588; Z = -0,594)	ns (p = 0,123; Z = -1,587)	ns (p = 0,655; Z = -0,531)	ns (p = 0,956; Z = -0,113)
LDAEP des linken radialen Dipols	ns (p = 0,699; Z = -0,436)	ns (p = 0,315; Z = -1,058)	ns (p = 0,140; Z = -1,594)	ns (p = 0,703; Z = -0,453)
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 84 dB	ns (p = 0,938; Z = -0,119)	ns (p = 0,143; Z = -1,512)	ns (p = 0,491; Z = -0,797)	ns (p = 0,163; Z = -1,472)

	HAM-D	BRMS	DS	VAS
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB	ns ($p = 0,311$; $Z = -1,070$)	ts ($p = 0,075$; $Z = -1,814$)	ns ($p = 0,947$; $Z = -0,133$)	ns ($p = 0,624$; $Z = -0,566$)

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 20: Tagesmittelwert-Response und LDAEP

	HAM-D	BRMS	DS	VAS
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols	ns ($p = 0,595$; $Z = -0,532$)	s ($p = 0,026$; $Z = -2,204$)	ns ($p = 1,000$; $Z = 0,000$)	ns ($p = 0,339$; $Z = -1,020$)
LDAEP des mittleren radialen Dipols	ns ($p = 0,849$; $Z = -0,190$)	ns ($p = 0,752$; $Z = -0,342$)	ns ($p = 0,287$; $Z = -1,196$)	ns ($p = 0,939$; $Z = -0,113$)
LDAEP des rechten tangentialen Dipols	ns ($p = 0,569$; $Z = -0,570$)	s ($p = 0,020$; $Z = -2,317$)	ns ($p = 0,421$; $Z = -0,930$)	ns ($p = 0,296$; $Z = -1,132$)
LDAEP des linken tangentialen Dipols	ns ($p = 0,790$; $Z = -0,266$)	ns ($p = 0,131$; $Z = -1,557$)	ns ($p = 0,140$; $Z = -1,594$)	ns ($p = 1,000$; $Z = -0,000$)
LDAEP des rechten radialen Dipols	ns ($p = 0,621$; $Z = -0,494$)	ns ($p = 0,552$; $Z = -0,646$)	ns ($p = 0,655$; $Z = -0,531$)	ns ($p = 0,956$; $Z = -0,113$)

	HAM-D	BRMS	DS	VAS
LDAEP des linken radialen Dipols	ns (p = 0,970; Z = -0,038)	ns (p = 0,941; Z = -0,114)	ns (p = 0,140; Z = -1,594)	ns (p = 0,703; Z = -0,453)
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 84 dB	ns (p = 0,732; Z = -0,342)	ns (p = 0,261; Z = -1,178)	ns (p = 0,491; Z = -0,797)	ns (p = 0,163; Z = -1,472)
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB	ns (p = 0,621; Z = -0,494)	s (p = 0,031; Z = -2,165)	ns (p = 0,947; Z = -0,133)	ns (p = 0,624; Z = -0,566)

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

zu 4.2.3 Prädiktionsfähigkeit der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie bei den Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie und der LDAEP der Ableitung 1 mit dem Mann-Whitney-U-Test

Differenz der Skalen	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols	LDAEP des mittleren radialen Dipols	LDAEP des rechten radialen Dipols	LDAEP des linken radialen Dipols
HAM-D	ns	ns	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 2	(p = 0,853; Z = -0,228)	(p = 0,247; Z = -1,178)	(p = 0,912; Z = -0,152)	(p = 0,853; Z = -0,190)
BRMS	ns	ns	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 2	(p = 0,623; Z = -0,492)	(p = 0,684; Z = -0,454)	(p = 0,579; Z = -0,606)	(p = 0,481; Z = -0,757)

Differenz der Skalen	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols	LDAEP des mittleren radialen Dipols	LDAEP des rechten radialen Dipols	LDAEP des linken radialen Dipols
VAS Morgen 1 – Morgen 2	ns (p = 0,730; Z = -0,397)	ns (p = 0,965; Z = -0,089)	ns (p = 0,897; Z = -0,178)	ns (p = 0,573; Z = -0,622)
DS Morgen 1 – Morgen 2	ns (p = 0,604; Z = -0,573)	ns (p = 0,497; Z = -0,696)	ns (p = 0,400; Z = -0,859)	ns (p = 0,549; Z = -0,614)
HAM-D Abend 1 – Abend 2	ns (p = 0,481; Z = -0,719)	ns (p = 0,218; Z = -1,249)	ns (p = 0,853; Z = -0,189)	ns (p = 0,436; Z = -0,833)
BRMS Abend 1 – Abend 2	ns (p = 0,143; Z = -1,480)	ns (p = 0,315; Z = -1,062)	ns (p = 0,739; Z = -0,379)	ns (p = 0,888; Z = -0,192)
VAS Abend 1 – Abend 2	ns (p = 0,423; Z = -0,866)	ns (p = 0,888; Z = -0,192)	ns (p = 0,370; Z = -0,962)	ns (p = 0,720; Z = -0,371)
DS Abend 1 – Abend 2	ns (p = 0,720; Z = -0,371)	ns (p = 0,604; Z = -0,535)	ns (p = 0,315; Z = -1,070)	ns (p = 0,853; Z = -0,228)

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie und der LDAEP der Ableitung 2 mit dem Mann-Whitney-U-Test

	HAM-D	BRMS	DS	VAS
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols	ns (p = 1,000; Z = 0,000)	ns (p = 0,656; Z = -0,456)	ns (p = 0,469; Z = -0,750)	ns (p = 0,387; Z = -0,937)
LDAEP des mittleren radialen Dipols	ns (p = 0,938; Z = -0,119)	ns (p = 0,603; Z = -0,570)	ns (p = 0,885; Z = -0,150)	ns (p = 1,000; Z = -0,049)
LDAEP des rechten tangentialen Dipols	ns (p = 1,000; Z = -0,040)	ns (p = 0,656; Z = -0,494)	ns (p = 0,124; Z = -1,600)	ns (p = 0,443; Z = -0,838)
LDAEP des linken tangentialen Dipols	ns (p = 0,588; Z = -0,594)	ns (p = 0,412; Z = -0,874)	ns (p = 0,736; Z = -0,400)	ns (p = 0,849; Z = -0,246)
LDAEP des rechten radialen Dipols	ns (p = 0,817; Z = -0,277)	ns (p = 0,656; Z = -0,494)	ns (p = 0,810; Z = -0,300)	ns (p = 0,849; Z = -0,246)
LDAEP des linken radialen Dipols	ns (p = 0,817; Z = -0,277)	ns (p = 0,456; Z = -0,798)	ns (p = 0,885; Z = -0,200)	ns (p = 0,775; Z = -0,345)
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 84 dB	ns (p = 1,000; Z = -0,119)	ns (p = 0,710; Z = -0,418)	ns (p = 0,357; Z = -1,000)	ns (p = 0,289; Z = -1,134)

	HAM-D	BRMS	DS	VAS
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB	ns (p = 0,699; Z = -0,436)	ns (p = 0,412; Z = -0,874)	ns (p = 0,596; Z = -0,600)	ns (p = 0,566; Z = -0,641)

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

zu 4.2.4 Korrelationen zwischen der LDAEP und dem Einfluss der Wachtherapie auf die Depressionsskalen

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie und der LDAEP der Ableitung 1

Differenz der Skalen	LDAEP des mittleren tangentiale n Dipols	LDAEP des mittleren radialen Dipols	LDAEP des rechten radialen Dipols	LDAEP des linken radialen Dipols	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 84 dB	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB
HAM-D	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 2	(p = 0,884 r = 0,035)	(p = 0,679 r = 0,099)	(p = 0,749 r = -0,076)	(p = 0,919 r = 0,024)	(p = 0,694 r = 0,094)	(p = 0,907 r = -0,028)
BRMS	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 2	(p = 0,233 r = -0,280)	(p = 0,913 r = -0,026)	(p = 0,850 r = 0,045)	(p = 0,473 r = -0,170)	(p = 0,912 r = 0,026)	(p = 0,189 r = -0,307)
VAS	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 2	(p = 0,997 r = -0,001)	(p = 0,855 r = -0,046)	(p = 0,823 r = -0,057)	(p = 0,657 r = -0,112)	(p = 0,990 r = -0,003)	(p = 0,453 r = -0,189)
DS	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 2	(p = 0,580 r = 0,135)	(p = 0,526 r = 0,155)	(p = 0,554 r = 0,145)	(p = 0,578 r = 0,136)	(p = 0,853 r = 0,046)	(p = 0,940 r = 0,018)

Differenz der Skalen	LDAEP des mittleren tangentialen n Dipols	LDAEP des mittleren radialen Dipols	LDAEP des rechten radialen Dipols	LDAEP des linken radialen Dipols	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 84 dB	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB
HAM-D Abend 1 – Abend 2	ns (p = 0,295 r = -0,246)	ns (p = 0,499 r = 0,160)	ns (p = 0,813 r = 0,056)	ns (p = 0,626 r = 0,116)	ns (p = 0,885 r = -0,035)	ns (p = 0,438 r = -0,184)
BRMS Abend 1 – Abend 2	ts (p = 0,091 r = -0,388)	ns (p = 0,309 r = 0,239)	ns (p = 0,382 r = 0,207)	ns (p = 0,507 r = 0,158)	ns (p = 0,148 r = -0,336)	ts (p = 0,063 r = -0,423)
VAS Abend 1 – Abend 2	ns (p = 0,757 r = 0,081)	ns (p = 0,698 r = 0,102)	ns (p = 0,309 r = 0,262)	ns (p = 0,963 r = -0,012)	ns (p = 0,395 r = 0,221)	ns (p = 0,823 r = 0,059)
DS Abend 1 – Abend 2	ns (p = 0,994 r = 0,002)	ns (p = 0,325 r = 0,239)	ns (p = 0,133 r = 0,357)	ns (p = 0,626 r = 0,119)	ns (p = 0,807 r = -0,060)	ns (p = 0,740 r = 0,081)

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie und der LDAEP der Ableitung 2

Differenz der Skalen	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols	LDAEP des mittleren radialen Dipols	LDAEP des rechten radialen Dipols	LDAEP des linken radialen Dipols	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 84 dB	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB
HAM-D	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 2	(p = 0,968 r = -0,009)	(p = 0,917 r = 0,025)	(p = 0,781 r = -0,067)	(p = 0,816 r = -0,056)	(p = 0,859 r = -0,042)	(p = 0,614 r = 0,120)
BRMS	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 2	(p = 0,533 r = 0,148)	(p = 0,733 r = 0,081)	(p = 0,415 r = 0,193)	(p = 0,575 r = -0,133)	(p = 0,769 r = 0,070)	(p = 0,331 r = 0,229)
VAS	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 2	(p = 0,132 r = 0,369)	(p = 0,836 r = -0,053)	(p = 0,958 r = 0,013)	(p = 0,618 r = -0,126)	(p = 0,395 r = 0,214)	(p = 0,226 r = 0,300)
DS	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 2	(p = 0,115 r = 0,374)	(p = 0,662 r = 0,107)	(p = 0,665 r = 0,106)	(p = 0,876 r = -0,038)	(p = 0,556 r = 0,144)	(p = 0,228 r = 0,290)
HAM-D	ns	ns	ns	s	ns	ns
Abend 1 – Abend 2	(p = 0,246 r = -0,272)	(p = 0,117 r = 0,361)	(p = 0,927 r = -0,022)	(p = 0,022 r = 0,510)	(p = 0,215 r = -0,290)	(p = 0,294 r = -0,247)
BRMS	ns	ns	ns	ns	s	ts
Abend 1 – Abend 2	(p = 0,224 r = -0,285)	(p = 0,433 r = 0,186)	(p = 0,628 r = 0,115)	(p = 0,363 r = 0,215)	(p = 0,017 r = -0,526)	(p = 0,057 r = -0,432)
VAS	s	ns	ns	ns	ts	ts
Abend 1 – Abend 2	(p = 0,035 r = 0,514)	(p = 0,309 r = 0,262)	(p = 0,363 r = 0,235)	(p = 0,639 r = 0,123)	(p = 0,090 r = 0,424)	(p = 0,076 r = 0,441)

Differenz der Skalen	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols	LDAEP des mittleren radialen Dipols	LDAEP des rechten radialen Dipols	LDAEP des linken radialen Dipols	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 84 dB	LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tones bei 94 dB
DS Abend 1 – Abend 2	ns (p = 0,129 r = 0,361)	ns (p = 0,156 r = 0,339)	ns (p = 0,093 r = 0,396)	ns (p = 0,590 r = 0,132)	ns (p = 0,676 r = -0,103)	ns (p = 0,506 r = 0,163)

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

zu 4.2.5 Abnahme der LDAEP nach Wachtherapie bei Respondern

Tabelle 25: Vergleich der LDAEP der Wachtherapie-Responder vor und nach Wachtherapie

	Morgen- responder HAM-D (Tag 1- Response)	Abend- responder HAM-D (Tag 1- Response)	Tagesmittel wert- responder HAM-D (Tag 1- Response)	Morgen- responder HAM-D (Tag 2- Response)	Abend- responder HAM-D (Tag 2- Response)	Tagesmittel wert- responder HAM-D (Tag 2- Response)
LDAEP des mittleren tangentialen Dipols	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LDAEP des mittleren radialen Dipols	ns	ns	ns	ns	ns	ns

	Morgen- responder BRMS (Tag 1- Response)	Abend- responder BRMS (Tag 1- Response)	Tagesmittel wert- responder BRMS (Tag 1- Response)	Morgen- responder BRMS (Tag 2- Response)	Abend- responder BRMS (Tag 2- Response)	Tagesmittel wert- responder BRMS (Tag 2- Response)
LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols	ts ($p = 0,062$; $Z = -1,867$)	ns	ts ($p = 0,062$; $Z = -1,867$)	ns	ns	ns
LDAEP des mittleren radialen Dipols	ns	ns	ns	ns	ns	ns

	Morgen- responder VAS (Tag 1- Response)	Abend- responder VAS (Tag 1- Response)	Tagesmittel wert- responder VAS (Tag 1- Response)	Morgen- responder VAS (Tag 2- Response)	Abend- responder VAS (Tag 2- Response)	Tagesmittel wert- responder VAS (Tag 2- Response)
LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols	ns	ns	ns	ns	ns	ns

	Morgen- responder VAS (Tag 1- Response)	Abend- responder VAS (Tag 1- Response)	Tagesmittel wert- responder VAS (Tag 1- Response)	Morgen- responder VAS (Tag 2- Response)	Abend- responder VAS (Tag 2- Response)	Tagesmittel wert- responder VAS (Tag 2- Response)
LDAEP des mittleren radialen Dipols	s (p = 0,043; Z = -2,023)	ts (p = 0,068; Z = -1,826)	ts (p = 0,068; Z = -1,826)	ns	ns	ns

	Morgen- responder DS (Tag 1- Response)	Abend- responder DS (Tag 1- Response)	Tagesmittel wert- responder DS (Tag 1- Response)	Morgen- responder DS (Tag 2- Response)	Abend- responder DS (Tag 2- Response)	Tagesmittel wert- responder DS (Tag 2- Response)
LDAEP des mittleren tangen- tialen Dipols	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LDAEP des mittleren radialen Dipols	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

4.3 Zusatzuntersuchungen

Zu 4.3.1.1 Einfluss von Kovariablen auf Wachtherapie-Responder und Nonresponder

Tabelle 26: Vergleich von Respondern und Nonrespondern (Morgenwert) bezüglich der Kovariablen

Parameter:	Responder (Morgenwert)	Nonresponder (Morgenwert)	Signifi- kanz	Test
Anzahl	13	7		
Geschlecht				
männlich	7	4	ns	χ^2
weiblich	6	3		
Alter in Jahren	38.8 ± 11.9	36.3 ± 13.9	ns	t
verheiratet / ledig	8	3	ns	χ^2
ledig	5	4		
Dauer der depressiven Phase in Monaten	11.0 ± 20.9	18.1 ± 24.5	ns	U
Anzahl der depressiven Phasen	2.0 ± 2.7	1.6 ± 0.5	ns	U
Anzahl psychiatrischer Klinikaufenthalte	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.5	ns	U
Suizidversuche	0.5 ± 0.5	0.1 ± 0.4	ns	U
Baseline HAM-D Score	20.0 ± 4.3	19.9 ± 5.1	ns	U
Baseline BRMS Score	16.0 ± 4.9	16.1 ± 5.4	ns	U
Baseline DS Score	38.4 ± 5.5	40.0 ± 12.2	ns	U
Baseline VAS Score	30.6 ± 7.9	30.2 ± 11.5	ns	U
Anzahl der Wachtherapien vor der Studie	2.2 ± 1.8	4.6 ± 6.1	ns	U

ns: nicht signifikant

Tabelle 27: Vergleich von Respondern und Nonrespondern (Abendwert) bezüglich der Kovariablen

Parameter:	Responder (Abendwert)	Nonresponder (Abendwert)	Signifi- kanz	Test
Anzahl	7	13		
Geschlecht				
männlich	4	8	ns	χ^2
weiblich	3	5		
Alter in Jahren	36.4 ± 14.2	39.0 ± 11.5	ns	t
verheiratet / ledig	4	7	ns	χ^2
3	6			
Dauer der depressiven Phase in Monaten	6.0 ± 5.5	18.1 ± 27.1	ns	U
Anzahl der depressiven Phasen	1.6 ± 1.1	2.3 ± 2.7	ns	U
Anzahl psychiatrischer Klinikaufenthalte	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.5	ns	U
Suizidversuche	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.5	ns	U
Baseline HAM-D Score	20.0 ± 5.3	19.9 ± 4.0	ns	U
Baseline BRMS Score	17.4 ± 6.5	15.2 ± 3.7	ns	U
Baseline DS Score	39.0 ± 11.3	39.0 ± 5.9	ns	U
Baseline VAS Score	29.2 ± 9.4	31.4 ± 9.1	ns	U
Anzahl der Wachtherapien vor der Studie	3.5 ± 6.2	2.8 ± 1.1	ns	U

ns: nicht signifikant

Tabelle 28: Vergleich von Respondern und Nonrespondern (Tagesmittelwert) bezüglich der Kovariablen

Parameter:	Responder (Tagesmittel- wert)	Nonresponder (Tagesmittel- wert)	Signifi- kanz	Test
Anzahl	11	9		
Geschlecht				
männlich	7	5	ns	χ^2
weiblich	4	4		
Alter in Jahren	37.1 ± 15.7	38.5 ± 10.3	ns	t
verheiratet / ledig	8	3	ns	χ^2
3		6		
Dauer der depressiven Phase in Monaten	6.5 ± 6.1	18.2 ± 27.2	ns	U
Anzahl der depressiven Phasen	1.8 ± 1.0	2.3 ± 2.7	ns	U
Anzahl psychiatrischer Klinikaufenthalte	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.5	ns	U
Suizidversuche	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.5	ns	U
Baseline HAM-D Score	21.1 ± 4.7	19.2 ± 4.3	ns	U
Baseline BRMS Score	17.8 ± 6.3	14.9 ± 3.7	ns	U
Baseline DS Score	39.4 ± 10.9	38.7 ± 6.5	ns	U
Baseline VAS Score	29.8 ± 9.4	30.9 ± 9.2	ns	U
Anzahl der Wachtherapien vor der Studie	3.6 ± 6.2	2.7 ± 1.2	ns	U

ns: nicht signifikant

Tabelle 29: Zusammenhang zwischen Medikation und Morgenwert-Response

Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismen	Wirkstoff	Anzahl	R	NR	χ^2 -Test
Kombinierte Hemmung der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme					
Trizyklische Antidepressiva		15	9	6	ns
	Amitriptylin	9	6	3	
	Doxepin	4	1	3	
	Clomipramin	1	1	0	
	Trimipramin	1	1	0	
Atypische Antidepressiva		5	4	1	p = 0,041
	Mirtazapin	3	2	1	
	Venlafaxin	2	2	0	
Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer		3	3	0	ns
	Paroxetin	2	2	0	
	Citalopram	1	1	0	
Lithium		5	1	4	p = 0,031
Carbamazepin		1	0	1	
Neuroleptika		5	4	1	ns
	Prothipendyl	1	1	0	
	Olanzapin	1	1	0	
	Risperidon	2	1	1	

Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismen	Wirkstoff	Anzahl	R	NR	χ^2 -Test
	Sertindol	1	1	0	
Benzodiazepine	Lorazepam	6	5	1	ns
Zolpidem		1	1	0	
Zopiclon		2	2	0	
Levothyroxin		1	0	1	
Östrogene		1	1	0	

R: Responder, NR: Nonresponder; ns: nicht signifikant

Tabelle 30: Zusammenhang zwischen Medikation und Abendwert-Response

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Anzahl	R	NR	χ^2 -Test
Trizyklische Antidepressiva		15	5	10	ns
Atypische Antidepressiva		5	2	3	p = 0,041
Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer		3	0	3	ns
Lithium		5	1	4	ns
Neuroleptika		5	0	5	P = 0,041
Benzodiazepine	Lorazepam	6	2	4	ns

R: Responder, NR: Nonresponder; ns: nicht signifikant

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen Medikation und Tagesmittelwert-Response

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Anzahl	R	NR	χ^2 -Test
Trizyklische Antidepressiva		15	6	9	p = 0,038
Atypische Antidepressiva		5	5	0	p = 0,041

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Anzahl	R	NR	χ^2 -Test
Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer		3	1	2	ns
Lithium		5	1	4	ns
Neuroleptika		5	2	3	ns
Benzodiazepine	Lorazepam	6	4	2	ns

R: Responder, NR: Nonresponder; ns: nicht signifikant

zu 4.3.3 Einfluss der Wachtherapie auf die Depressivität

Tabelle 32: Vergleich der Depressionswerte mit dem Wilcoxon-Test

	HAM-D	BRMS
Morgen 1 – Morgen 2	s (p = 0,002; Z = -3,141)	s (p = 0,019; Z = -2,354)
Abend 1 – Abend 2	s (p = 0,024; Z = -2,257)	s (p = 0,035; Z = -2,113)
Morgen 1 – Morgen 3	ts (p = 0,069; Z = -1,821)	ns
Abend 1 – Abend 3	ns	ns
Morgen 1 – Abend 1	s (p = 0,005; Z = -2,797)	ns
Morgen 2 – Abend 2	ns	ns
Morgen 3 – Abend 3	ns	ts (p = 0,082; Z = -1,769)
Morgen 2 – Morgen 3	s (p = 0,009; Z = -2,539)	s (p = 0,034; Z = -2,096)

	HAM-D	BRMS
Abend 2 – Abend 3	ns	ns

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 33: Vergleich der Depressionswerte mit dem Wilcoxon-Test

	VAS	DS
Morgen 1 – Morgen 2	ns	s (p = 0,004; Z = -2,890)
Abend 1 – Abend 2	ns	s (p = 0,012; Z = -2,522)
Morgen 1 – Morgen 3	ns	s (p = 0,023; Z = -2,279)
Abend 1 – Abend 3	ns	s (p = 0,020; Z = -2,333)
Morgen 1 – Abend 1	s (p = 0,030; Z = -2,173)	s (p = 0,006; Z = -2,757)
Morgen 2 – Abend 2	ts (p = 0,083; Z = -1,733)	ns
Morgen 1 - Wachtherapie	ns	s (p = 0,010; Z = -2,591)
Abend 1 - Wachtherapie	ns	ns
Wachtherapie – Morgen 2	ns	ns
Wachtherapie – Morgen 3	ns	ns
Morgen 3 – Abend 3	ns	ns
Morgen 2 – Morgen 3	ns	ns

	VAS	DS
Abend 2 – Abend 3	ns	ns
Wachtherapie – Abend 2	ns	s (p = 0,086; Z = -1,735)
Wachtherapie – Abend 3	ns	ns

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 34: Vergleich der Depressionswerte der Responder mit dem Wilcoxon-Test:

	HAM-D	BRMS
Morgen 1 – Morgen 2	s (p = 0,0; Z = -3,192)	s (p = 0,001; Z = -2,938)
Abend 1 – Abend 2	s (p = 0,006; Z = -2,624)	ts (p = 0,093; Z = -1,744)
Morgen 1 – Morgen 3	s (p = 0,002; Z = -2,807)	s (p = 0,009; Z = -2,542)
Abend 1 – Abend 3	s (p = 0,072; Z = -1,842)	ns
Morgen 1 – Abend 1	s (p = 0,007; Z = -2,634)	s (p = 0,029; Z = -2,141)
Morgen 2 – Abend 2	ns	ns
Morgen 3 – Abend 3	ns	ns
Morgen 2 – Morgen 3	s (p = 0,003; Z = -2,787)	s (p = 0,009; Z = -2,543)
Abend 2 – Abend 3	ns	ns

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 35: Vergleich der Depressionswerte der Responder mit dem Wilcoxon-Test:

	VAS	DS
Morgen 1 – Morgen 2	ts (p = 0,063; Z = -2,023)	ns
Abend 1 – Abend 2	ts (p = 0,063; Z = -2,023)	ns
Morgen 1 – Morgen 3	ns	ns
Abend 1 – Abend 3	ns	ns
Morgen 1 – Abend 1	ns	ns
Morgen 2 – Abend 2	ns	ns
Morgen 1 - Wachtherapie	ns	ns
Abend 1 - Wachtherapie	ns	ns
Wachtherapie – Morgen 2	ts (p = 0,063; Z = -2,023)	ns
Wachtherapie – Morgen 3	ns	ns
Morgen 3 – Abend 3	ns	ns
Morgen 2 – Morgen 3	ns	ns
Abend 2 – Abend 3	ns	ns
Wachtherapie – Abend 2	ns	ns
Wachtherapie – Abend 3	ns	ns

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 36: Vergleich der Depressionswerte der Nonresponder mit dem Wilcoxon-Test:

	HAM-D	BRMS
Morgen 1 – Morgen 2	ns	ns
Abend 1 – Abend 2	ns	ns
Morgen 1 – Morgen 3	ns	ns
Abend 1 – Abend 3	ns	ns
Morgen 1 – Abend 1	ns	ns
Morgen 2 – Abend 2	ns	ts ($p = 0,078$; $Z = -1,866$)
Morgen 3 – Abend 3	ns	ns
Morgen 2 – Morgen 3	ns	ns
Abend 2 – Abend 3	ns	ns

ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 37: Vergleich der Depressionswerte der Nonresponder mit dem Wilcoxon-Test:

	VAS	DS
Morgen 1 – Morgen 2	ns	s ($p = 0,017$; $Z = -2,324$)
Abend 1 – Abend 2	ns	s ($p = 0,041$; $Z = -2,079$)
Morgen 1 – Morgen 3	ns	ts ($p = 0,091$; $Z = -1,701$)
Abend 1 – Abend 3	ns	s ($p = 0,033$; $Z = -2,121$)

	VAS	DS
Morgen 1 – Abend 1	ns	s ($p = 0,023$; $Z = -2,243$)
Morgen 2 – Abend 2	ns	ns
Morgen 1 - Wachtherapie	ns	s ($p = 0,030$; $Z = -2,172$)
Abend 1 - Wachtherapie	ns	ns
Wachtherapie – Morgen 2	ns	ts ($p = 0,073$; $Z = -1,756$)
Wachtherapie – Morgen 3	ns	ns
Morgen 3 – Abend 3	ns	ns
Morgen 2 – Morgen 3	ns	ns
Abend 2 – Abend 3	ns	ns
Wachtherapie – Abend 2	ns	ts ($p = 0,060$; $Z = -1,886$)
Wachtherapie – Abend 3	ns	ns

Zu 4.3.4 Wachtherapie-Response

Tabelle 38: Reduktion der Depressivität durch die Wachtherapie

	HAM-D	BRMS	VAS	DS
Von Morgen 1 auf den Morgen 2	66%	86%	94%	87%
Von Abend 1 auf den Abend 2	84%	84%	90%	91%

	HAM-D	BRMS	VAS	DS
Von Tagesmittelwert Tag 1 auf den Tagesmittelwert Tag 2	71%	80%	95%	89%
Von Morgen 1 auf die Wachtherapie			92%	90%
Von Morgen 1 auf den Morgen 3	90%	101%	96%	91%
Von Tagesmittelwert Tag 1 auf den Tagesmittelwert Tag 3	89%	95%	92%	90%
Von Abend 1 zu Morgen 2	80%	87%	105%	93

Tabelle 39: Reduktion der Depressivität durch die Wachtherapie bei Respondern

	HAM-D	BRMS	VAS	DS
Von Morgen 1 auf den Morgen 2	42%	42%	40%	67%
Von Abend 1 auf den Abend 2	76%	81%	48%	83%
Von Morgen 1 auf die Wachtherapie			77%	63%
Von Morgen 1 auf den Morgen 3	75%	75%	89%	77%
Von Abend 1 zu Morgen 2	57%	63%	51%	79%

Tabelle 40: Reduktion der Depressivität durch die Wachtherapie bei Nonrespondern

	HAM-D	BRMS	VAS	DS
Von Morgen 1 auf den Morgen 2	111%	117%	115%	91%
Von Abend 1 auf den Abend 2	90%	87%	108%	92%
Von Morgen 1 auf die Wachtherapie			98%	93%
Von Morgen 1 auf den Morgen 3	115%	115%	98%	93%
Von Abend 1 zu Morgen 2	115%	116%	125%	96%

Zu 4.3.7 Korrelation zwischen den verschiedenen Depressionsskalen

Tabelle 41: Korrelation von HAM-D und BRMS (Rangkorrelation von Spearman)

1. Morgen	1. Abend	2. Morgen	2. Abend	3. Morgen	3. Abend
s (p = 0,000; r = 0,782)	s (p = 0,006; r = 0,589)	s (p = 0,000; r = 0,837)	s (p = 0,000; r = 0,866)	s (p = 0,000; r = 0,865)	s (p = 0,000; r = 0,878)

s: signifikant

Tabelle 42: Korrelation von VAS und DS (Rangkorrelation von Spearman)

1. Morgen	1. Abend	WT	2. Morgen	2. Abend	3. Morgen	3. Abend
s (p = 0,011; r = 0,566)	s (p = 0,001; r = 0,695)	s (p = 0,000; r = 0,816)	s (p = 0,000; r = 0,842)	s (p = 0,001; r = 0,714)	s (p = 0,044; r = 0,467)	ns

s: signifikant, ns: nicht signifikant, WT: Wachtherapie

Tabelle 43: Korrelation von HAM-D und VAS (Rangkorrelation von Spearman)

1. Morgen	1. Abend	2. Morgen	2. Abend	3. Morgen	3. Abend
ns	ns	s (p = 0,000; r = 0,754)	s (p = 0,010; r = 0,606)	s (p = 0,002; r = 0,653)	ns

s: signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 44: Korrelation von HAM-D und DS (Rangkorrelation von Spearman)

1. Morgen	1. Abend	2. Morgen	2. Abend	3. Morgen	3. Abend
ns	ns	s (p = 0,005; r = 0,617)	s (p = 0,005; r = 0,614)	ns	ns

s: signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 45: Korrelation von BRMS und VAS (Rangkorrelation von Spearman)

1. Morgen	1. Abend	2. Morgen	2. Abend	3. Morgen	3. Abend
ns	ns	s (p = 0,001; r = 0,726)	s (p = 0,035; r = 0,514)	s (p = 0,043; r = 0,481)	ns

s: signifikant, ns: nicht signifikant

Tabelle 46: Korrelation von BRMS und DS (Rangkorrelation von Spearman)

1. Morgen	1. Abend	2. Morgen	2. Abend	3. Morgen	3. Abend
ns	ns	s (p = 0,010; r = 0,573)	ts (p = 0,066; r = 0,431)	ts (p = 0,053; r = 0,463)	ts (p = 0,069; r = 0,499)

s: signifikant, ts: tendenziell signifikant, ns: nicht signifikant

8.3 Abbildungen

zu 4.1.5 Voruntersuchungen zum Einfluss von Kovariablen auf die LDAEP

zu 4.1.5.1 Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern und den Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP

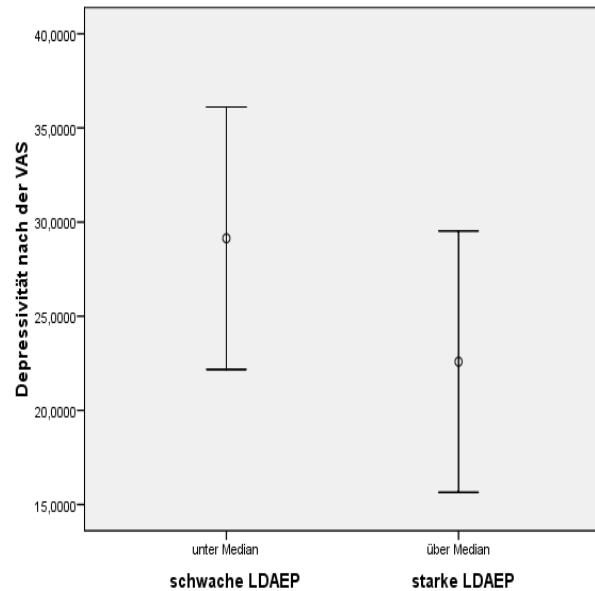


Abbildung 13: Mittelwert (o) und Standardabweichung (I) der Depressivität (nach der VAS) der Patienten mit starker und mit schwacher LDAEP des mittleren tangentialen Dipols

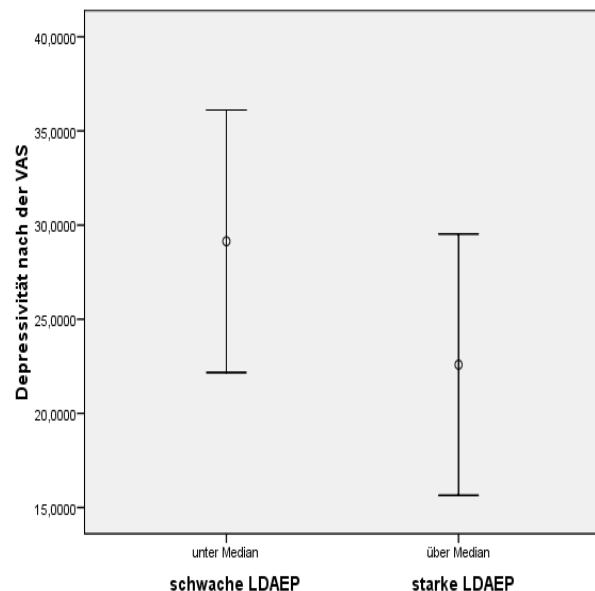


Abbildung 14: Mittelwert (o) und Standardabweichung (I) der Depressivität (nach der VAS) der Patienten mit starker und mit schwacher LDAEP des mittleren tangentialen Dipols

zu 4.1.5.2.4 Zusammenhang zwischen einer Erstmanifestation und der LDAEP

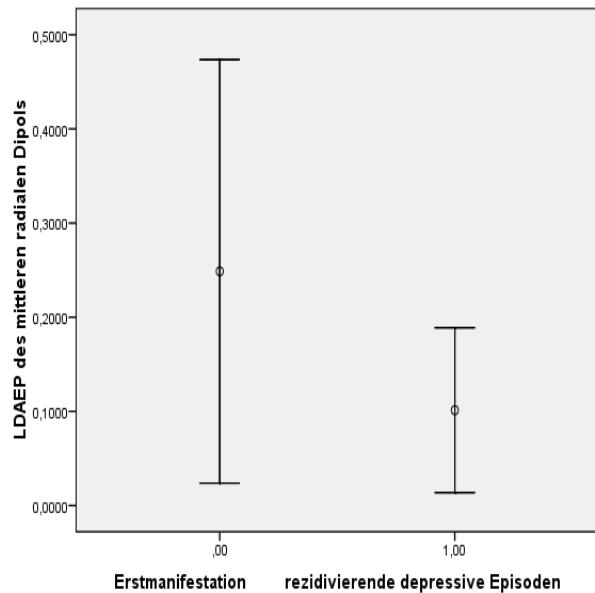


Abbildung 15: LDAEP des mittleren radialen Dipols bei Patienten mit Erstmanifestation und rezidivierenden depressiven Episoden

zu 4.1.5.2.10 Zusammenhang zwischen der Medikation und der LDAEP

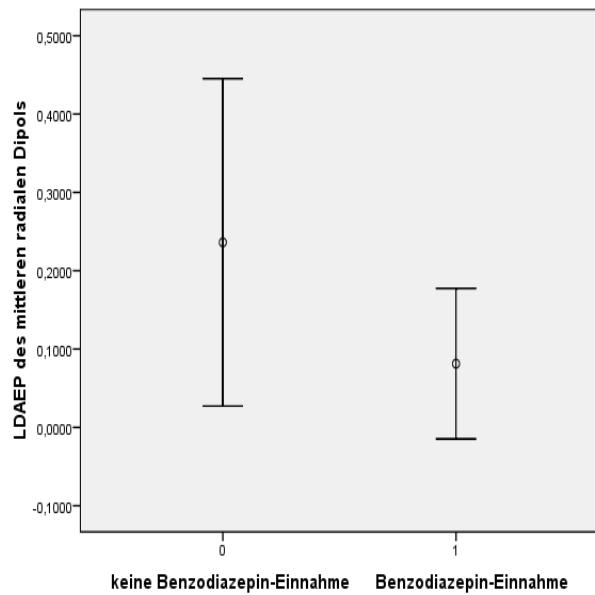


Abbildung 16: die LDAEP des mittleren radialen Dipols mit und ohne Benzodiazepin-Einnahme

zu 4.2 Hauptuntersuchung

zu 4.2.1 Prädiktionsfähigkeit der starken und schwachen LDAEP für die Wachtherapie- Response

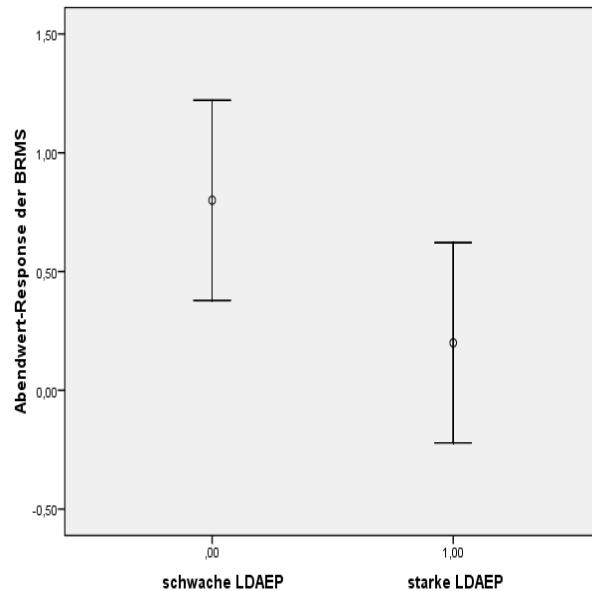


Abbildung 17: Standardabweichung und Mittelwert der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des Tons bei 94 dB der Abendwert-Response der BRMS

zu 4.2.2 Zusammenhang zwischen der Response und der LDAEP

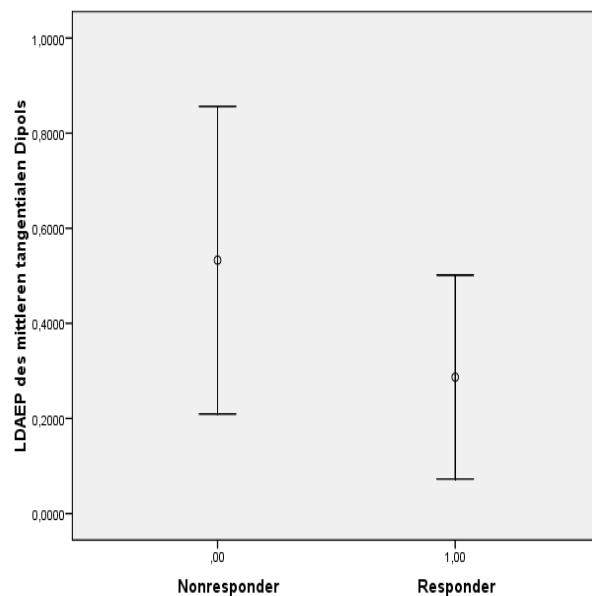


Abbildung 18: Mittelwert und Standardabweichung der Tagesmittelwert-Response der BRMS der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols

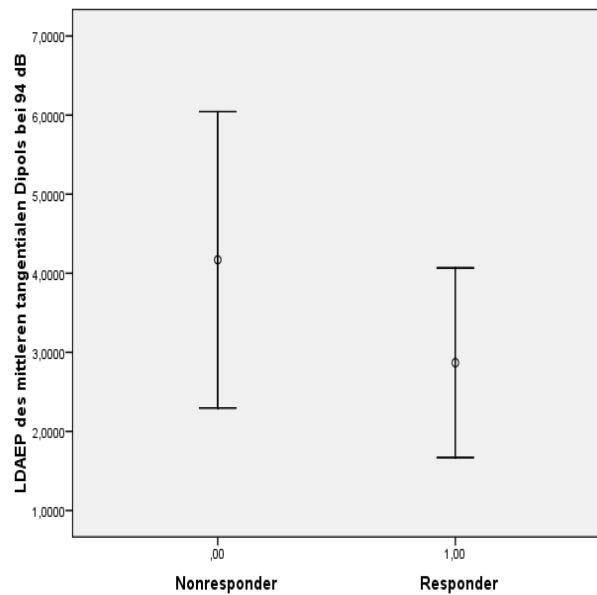


Abbildung 19: Mittelwert und Standardabweichung der Tagesmittelwert-Response der BRMS der LDAEP des mittleren tangentialen Dipols des lautesten Tones (94 dB)

zu 4.2.3 Prädiktionsfähigkeit der Stimmungsänderung durch die Wachtherapie bei den Gruppen der Patienten mit einer starken und einer schwachen LDAEP

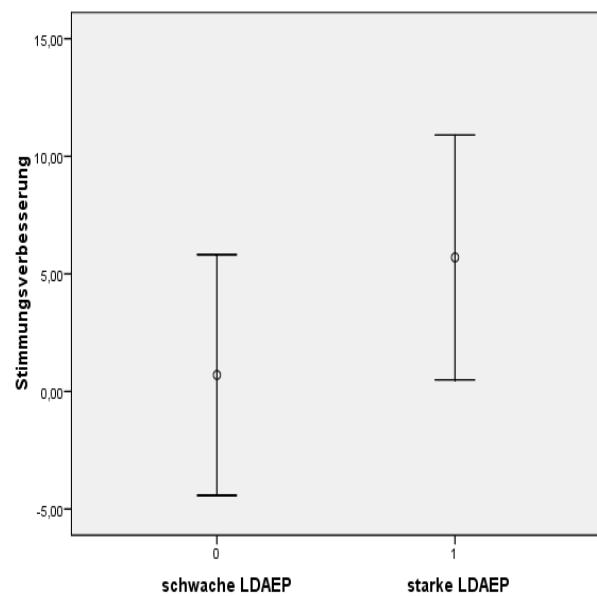


Abbildung 20: Ausmaß der Stimmungsverbesserung der Gruppen mit schwacher und starker LDAEP (des linken radialen Dipols des zweiten Ableitungstermins) zwischen dem Abend vor und dem Abend nach der Wachtherapie (nach der Hamilton-Depressions-Skala)

zu 4.3 Zusatzuntersuchungen

zu 4.3.2.1 Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Depressionskalen

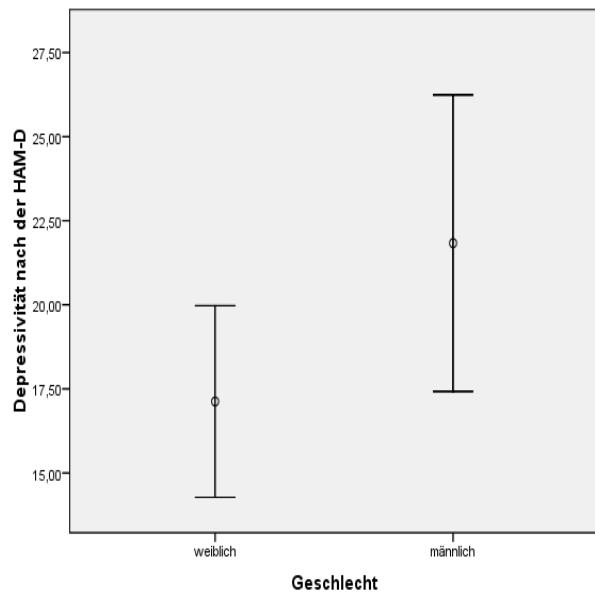


Abbildung 21: Depressivität nach der HAM-D und Geschlecht

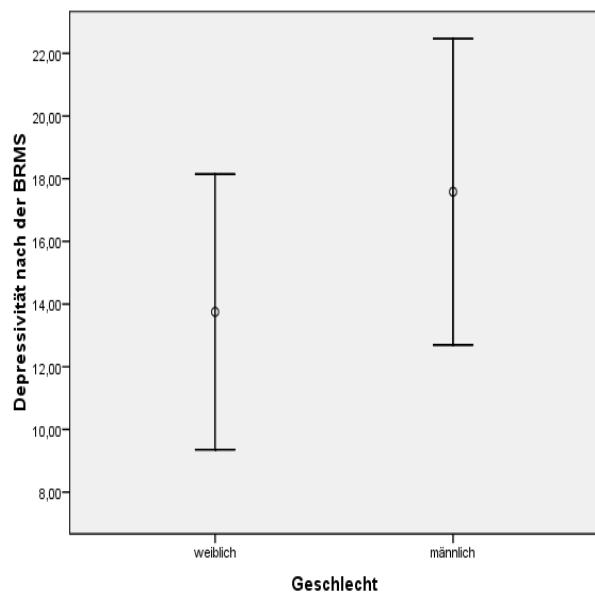


Abbildung 22: Depressivität nach der BRMS und Geschlecht

zu 4.3.2.2 Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den Depressionsskalen

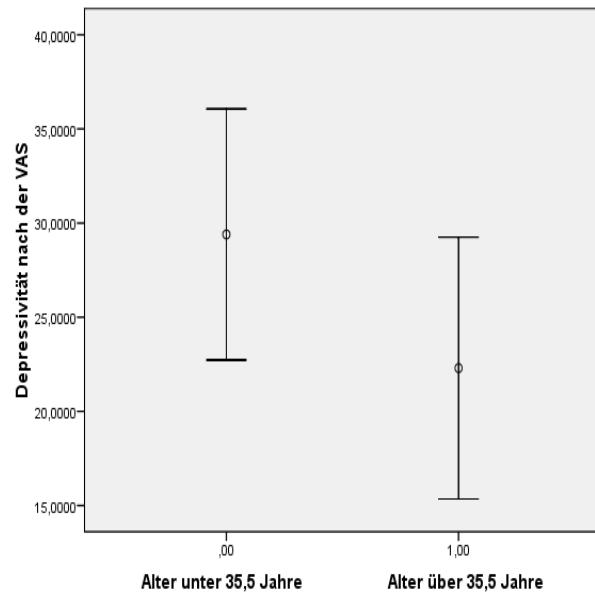


Abbildung 23: Depressivität nach der VAS und Alter

zu 4.3.2.4 Zusammenhang zwischen einer Erstmanifestation der Depression und den Depressionsskalen

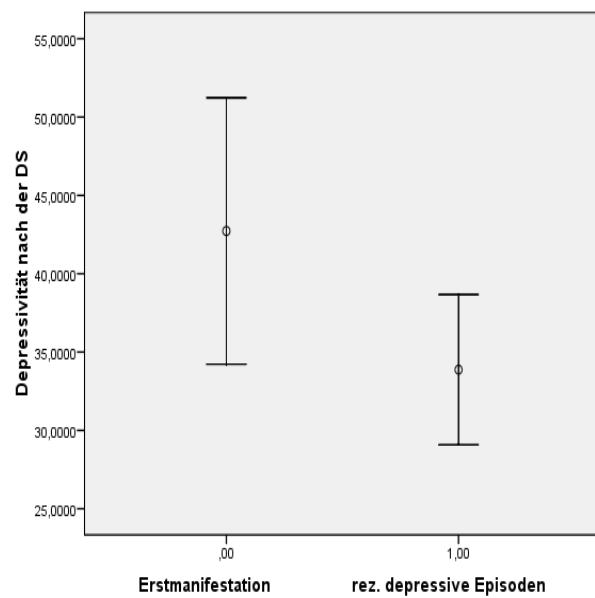


Abbildung 24: Depressivität nach der DS und Erstmanifestation

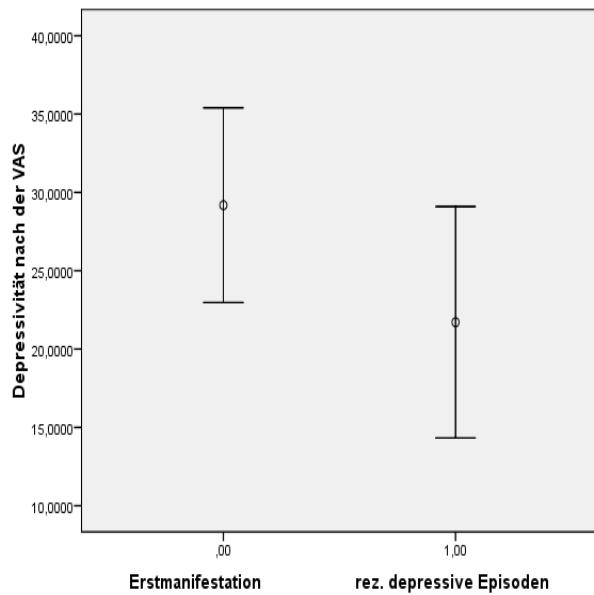


Abbildung 25: Depressivität nach der VAS und Erstmanifestation

zu 4.3.2.8 Zusammenhang zwischen einem Suizidversuch und den Depressionsskalen

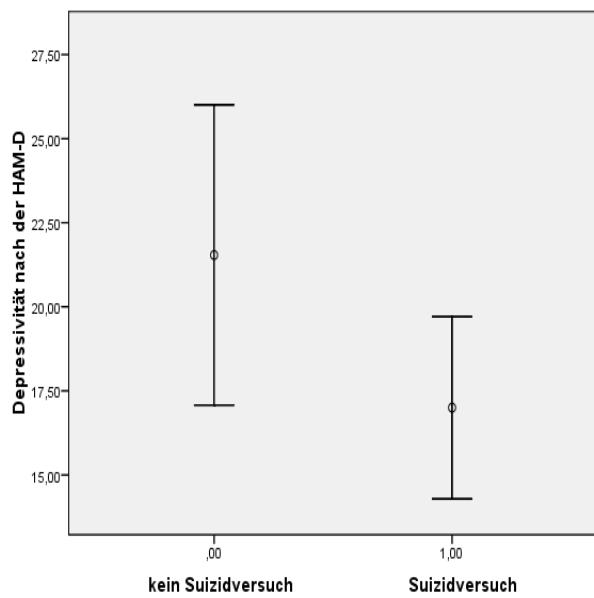


Abbildung 26: Depressivität nach der HAM-D und Suizidversuche

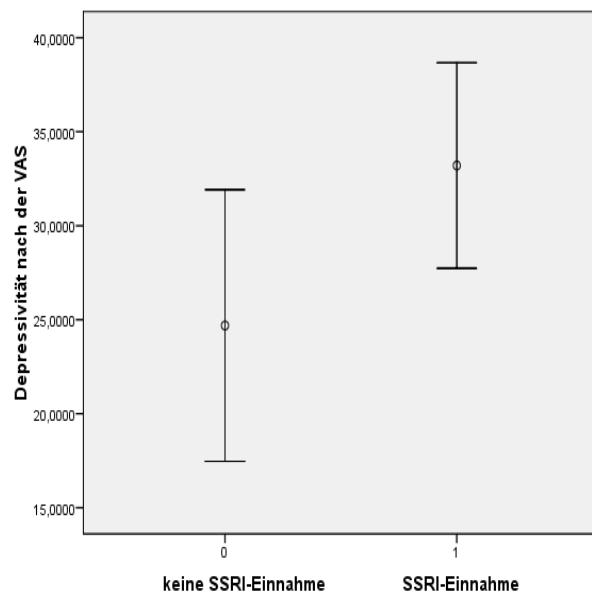


Abbildung 27: Depressivität nach der VAS und SSRI-Einnahme

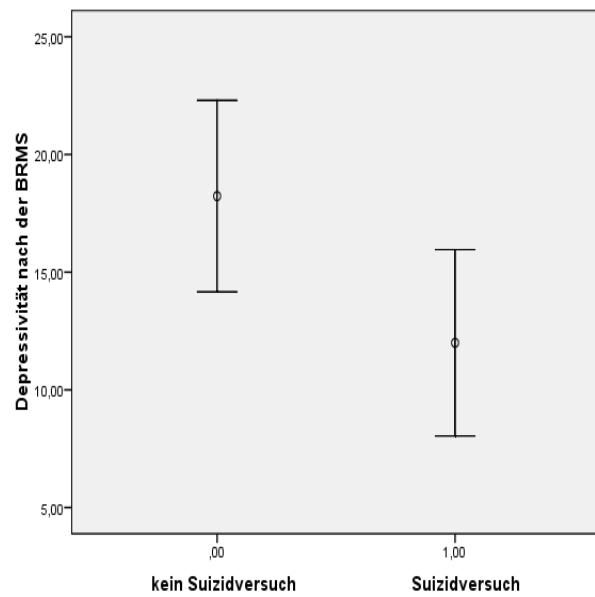


Abbildung 28: Depressivität nach der BRMS und Suizidversuche

zu 4.3.2.10 Zusammenhang zwischen der Medikation und der Depressivität

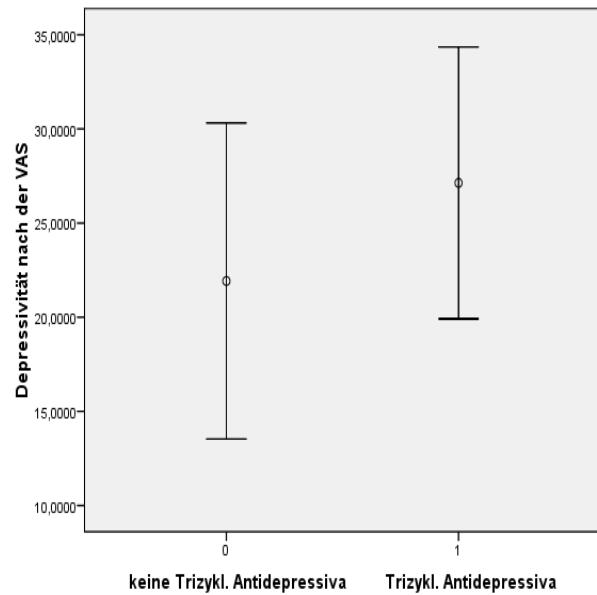


Abbildung 29: Depressivität nach der VAS und Einnahme von Trizyklischen Antidepressiva

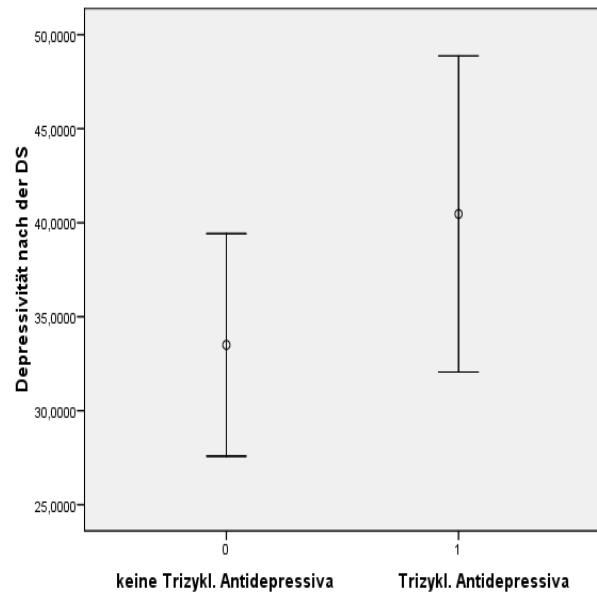


Abbildung 30: Depressivität nach der DS und Einnahme von Trizyklischen Antidepressiva

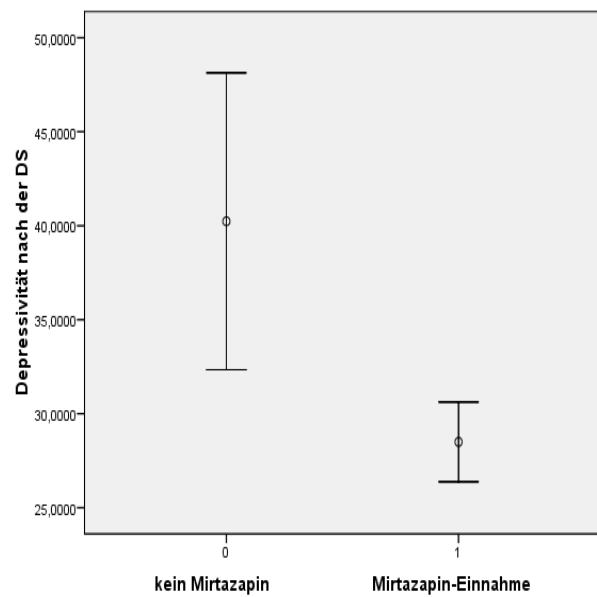


Abbildung 31: Depressivität nach der DS und Einnahme von Mirtazapin

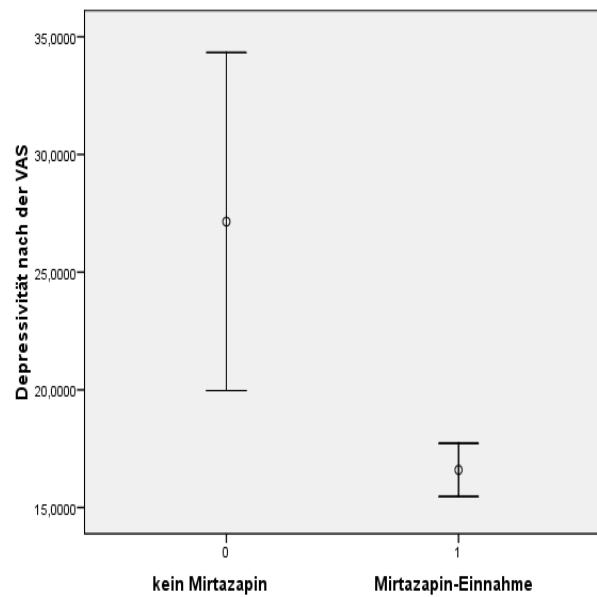


Abbildung 32: Depressivität nach der VAS und Einnahme von Mirtazapin

zu 4.3.3 Einfluss der Wachtherapie auf die Depressivität

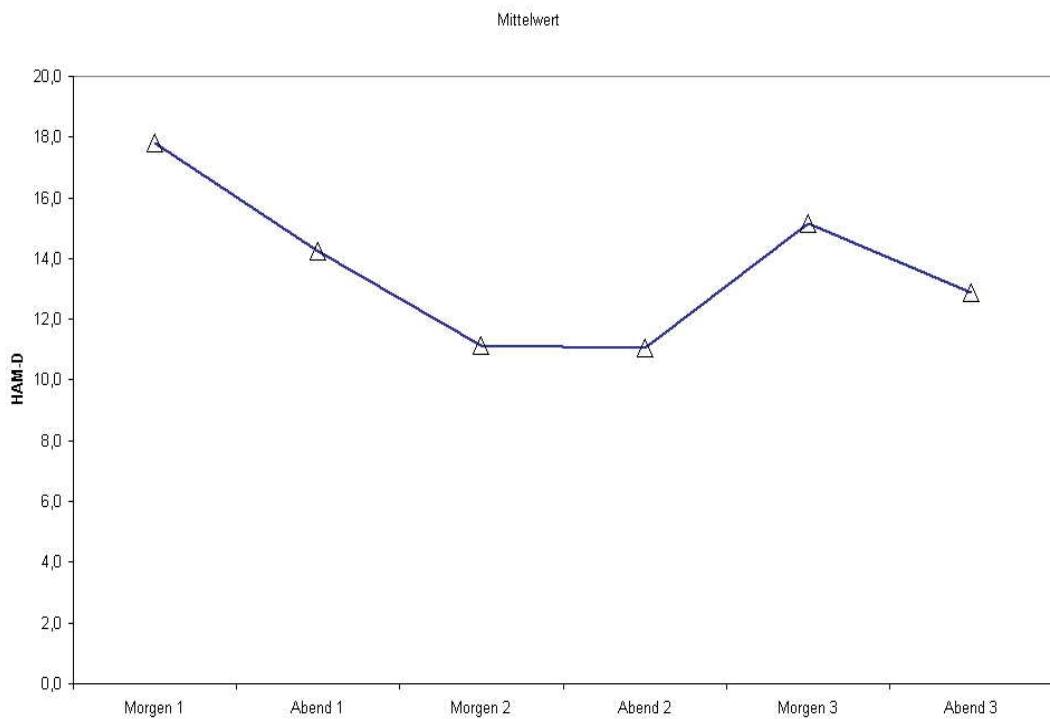


Abbildung 33: Verlauf der HAM-D-Werte über die Zeit (= Abbildung 3)

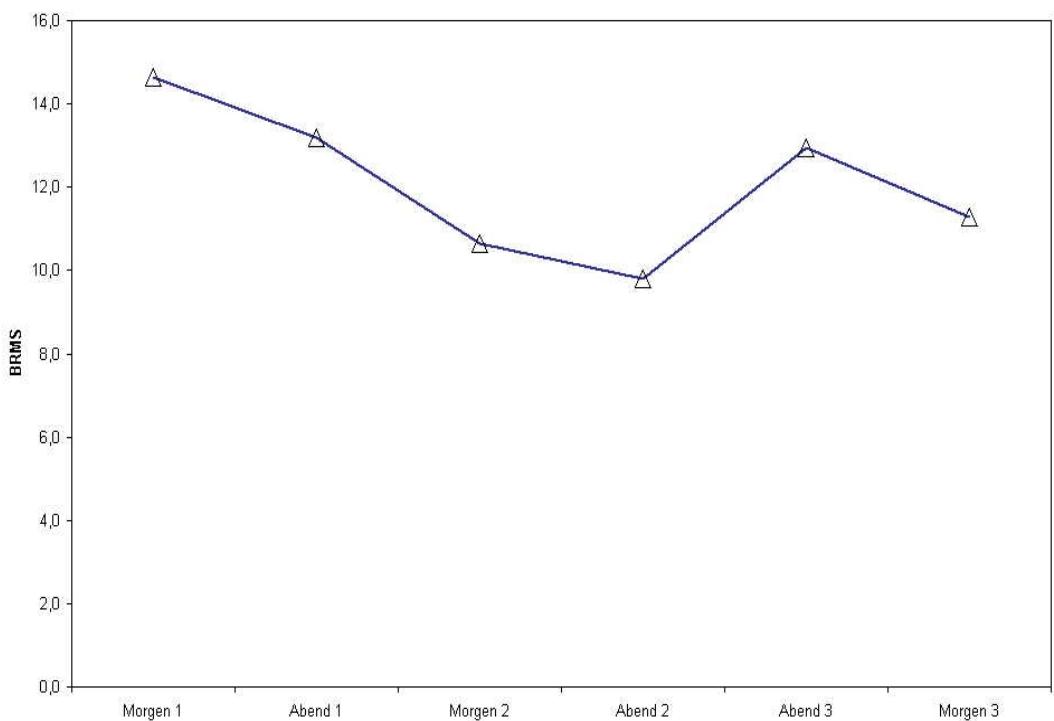


Abbildung 34: Verlauf der BRMS-Werte über die Zeit (= Abbildung 4)

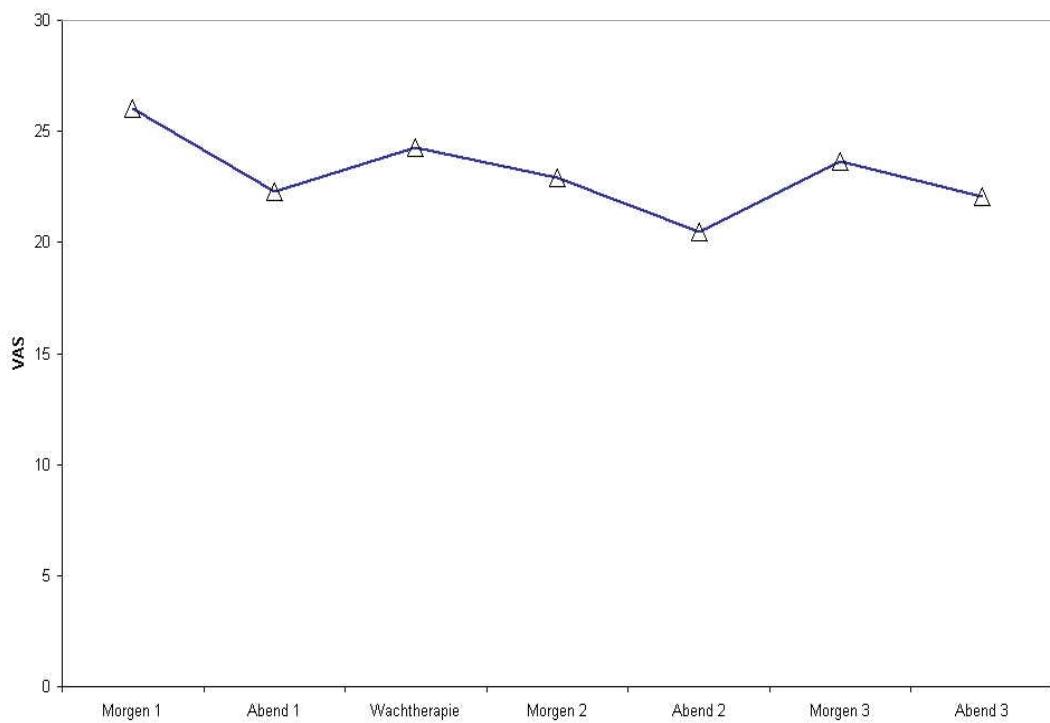


Abbildung 35: Verlauf der VAS-Werte über die Zeit (= Abbildung 5)

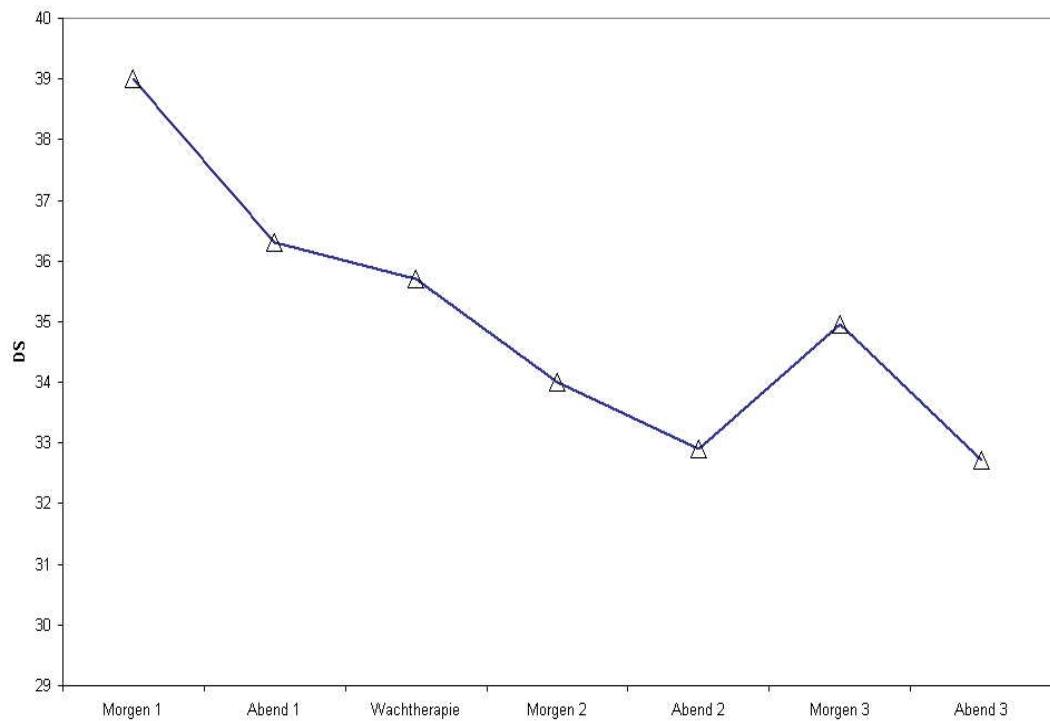


Abbildung 36: Verlauf der DS-Werte über die Zeit (= Abbildung 6)

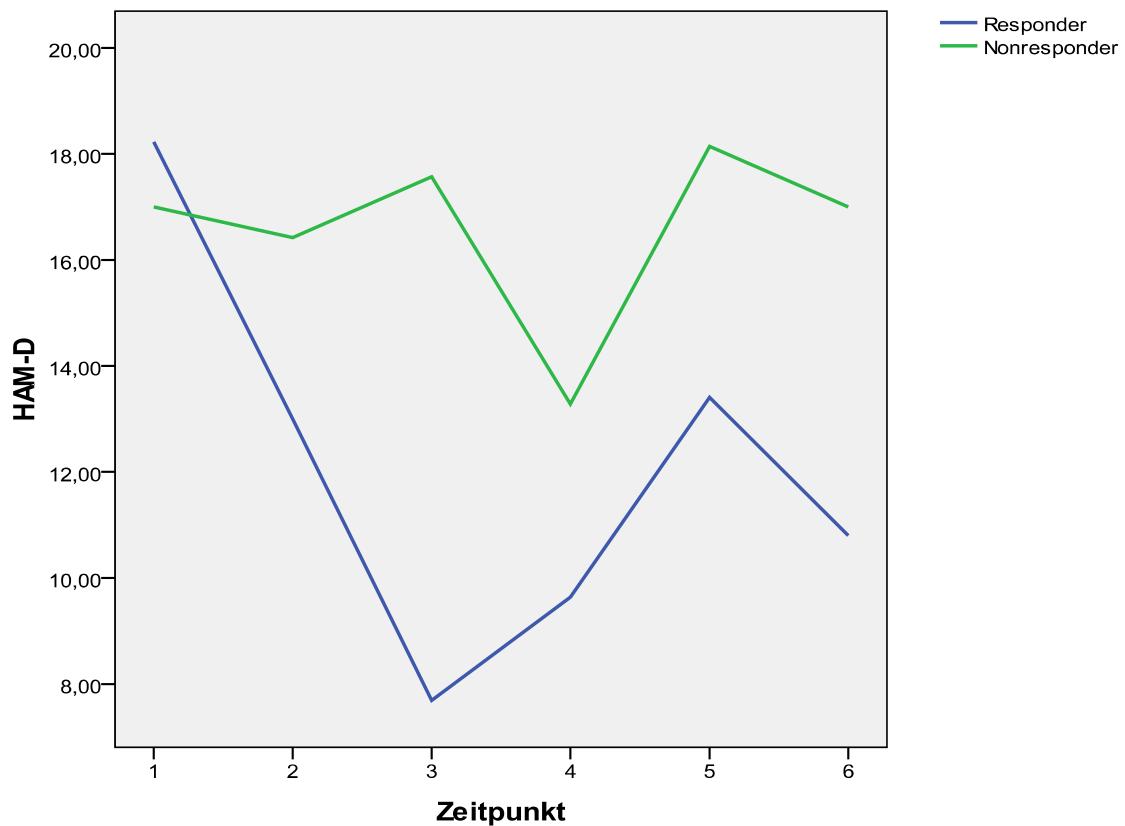


Abbildung 37: Verlauf der Hamilton-Depressionsskala-Werte der Responder und Nonresponder über die Zeit

Zeitpunkt 1: Morgen vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 2: Abend vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 3: Morgen am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 4: Abend am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 5: Morgen am Tag nach der Wachtherapie

Zeitpunkt 6: Abend am Tag nach der Wachtherapie

(entspricht Abbildung 7)

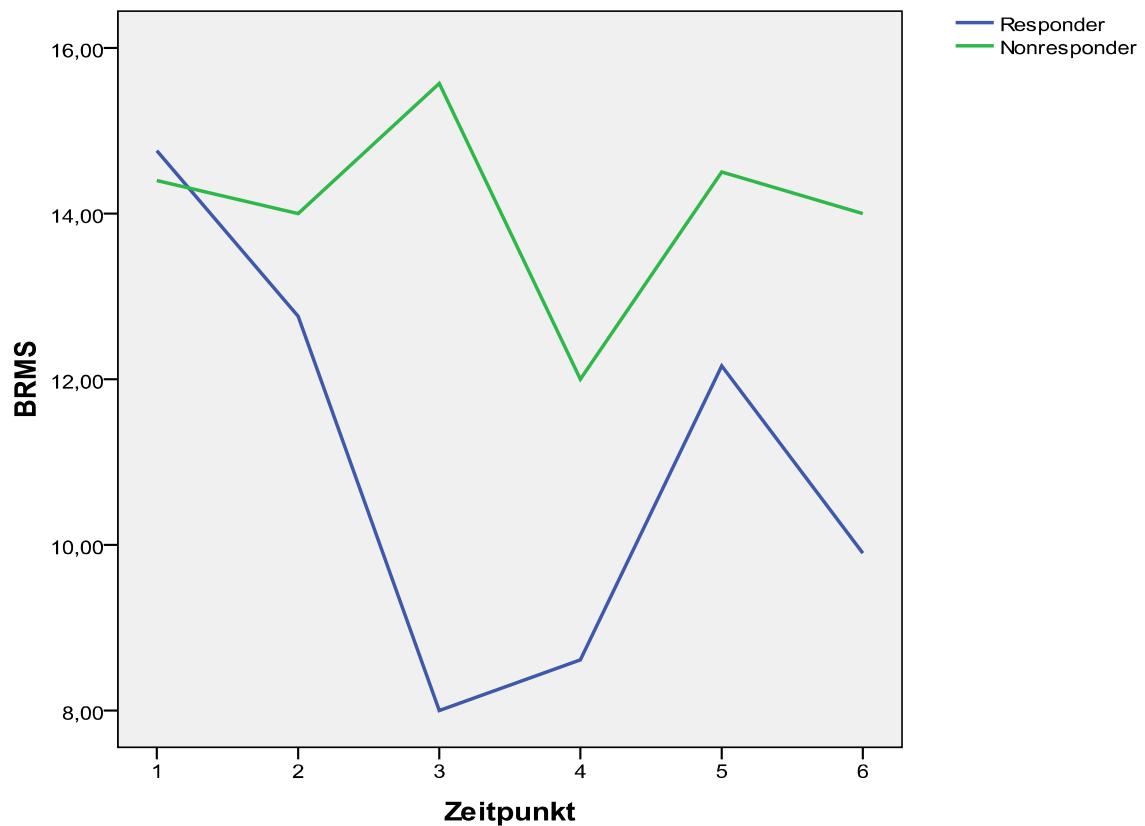


Abbildung 38: Verlauf der Bech-Rafaelsen Melancholie-Skala-Werte der Responder und Nonresponder über die Zeit

Zeitpunkt 1: Morgen vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 2: Abend vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 3: Morgen am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 4: Abend am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 5: Morgen am Tag nach der Wachtherapie

Zeitpunkt 6: Abend am Tag nach der Wachtherapie)

(entspricht Abbildung 8)

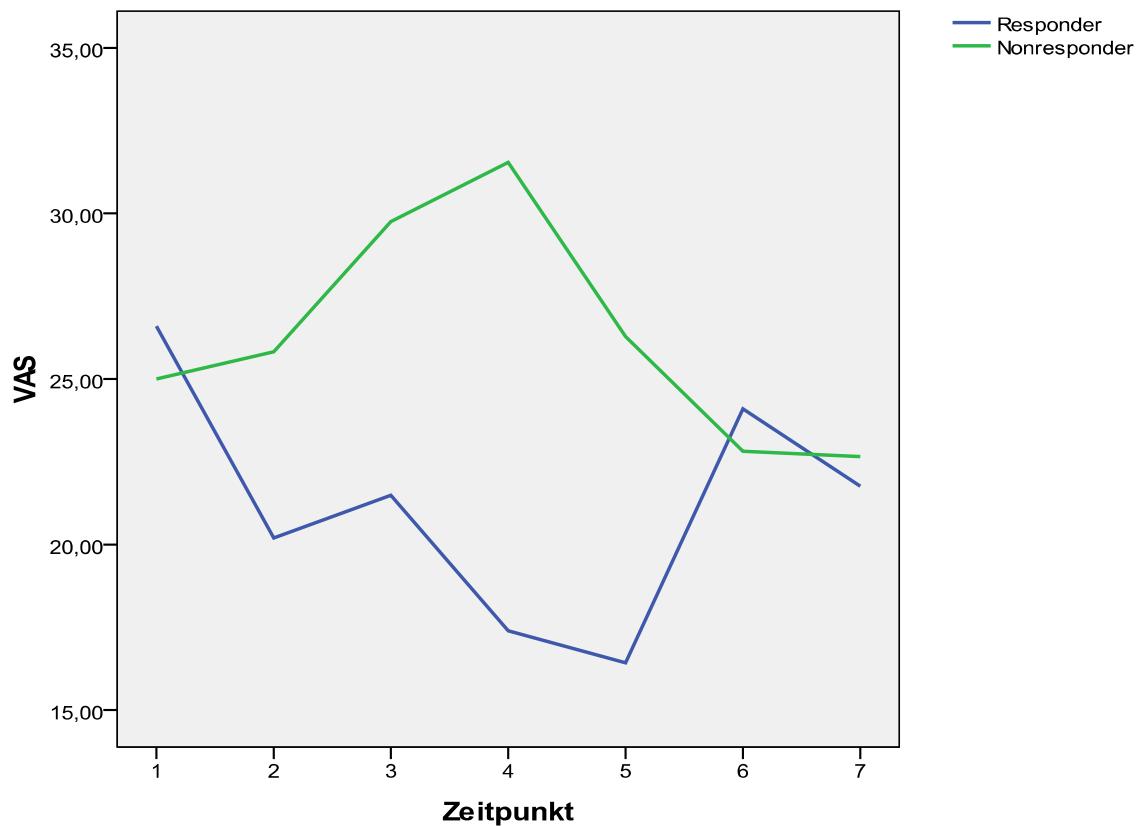


Abbildung 39: Verlauf der Visuelle Analog Skala-Werte der Responder und Nonresponder über die Zeit

Zeitpunkt 1: Morgen vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 2: Abend vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 3: während der Wachtherapie

Zeitpunkt 4: Morgen am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 5: Abend am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 6: Morgen am Tag nach der Wachtherapie

Zeitpunkt 7: Abend am Tag nach der Wachtherapie)

(entspricht Abbildung 9)

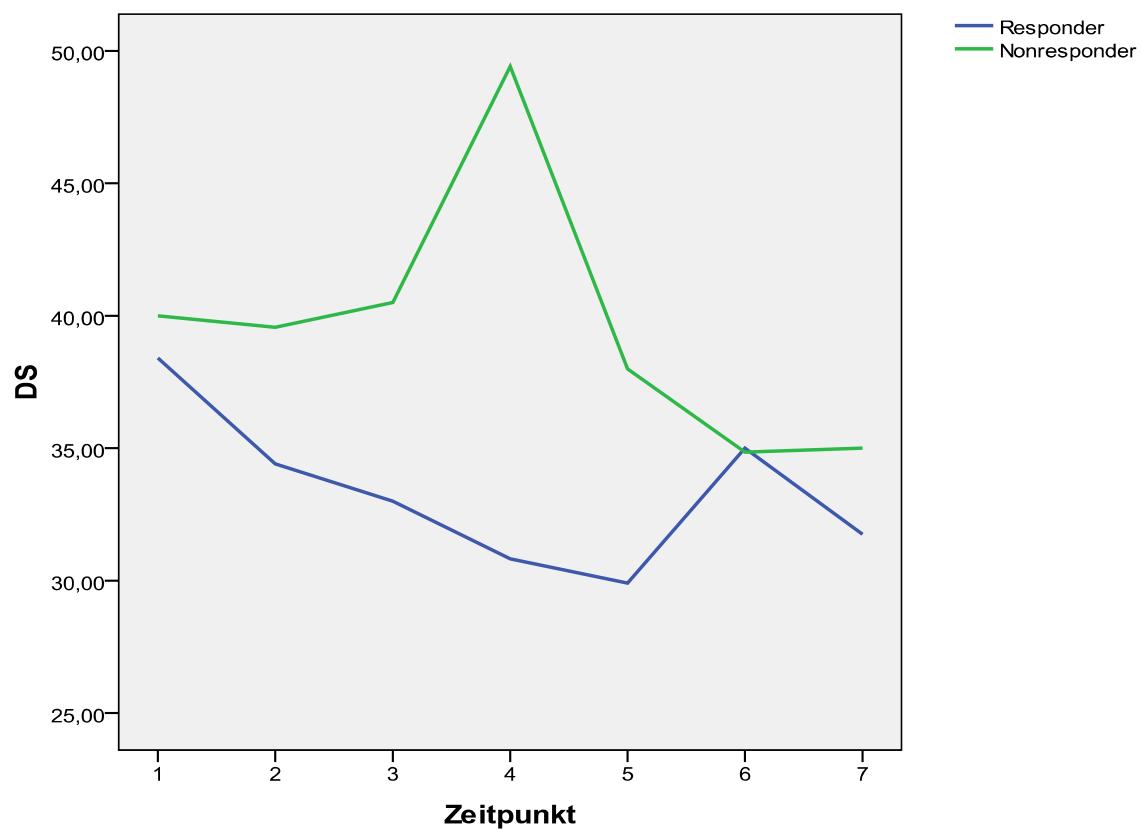


Abbildung 40: Verlauf der Depressivitäts-Skala-Werte (von Zerssen) der Responder und Nonresponder über die Zeit

Zeitpunkt 1: Morgen vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 2: Abend vor der Wachtherapie

Zeitpunkt 3: während der Wachtherapie

Zeitpunkt 4: Morgen am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 5: Abend am Tag der Wachtherapie

Zeitpunkt 6: Morgen am Tag nach der Wachtherapie

Zeitpunkt 7: Abend am Tag nach der Wachtherapie)

(entspricht Abbildung 10)

Zu 4.3.5 Zusammenhang zwischen einem Morgentief und der Response

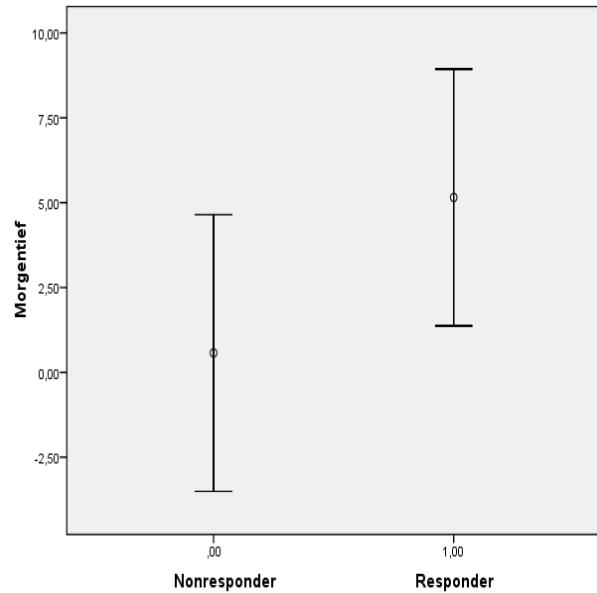


Abbildung 41: Mittelwert und Standardabweichung der Hamilton-Depressionsskala-Werte der Responder und Nonresponder der Morgen-Response (entspricht Abbildung 11)

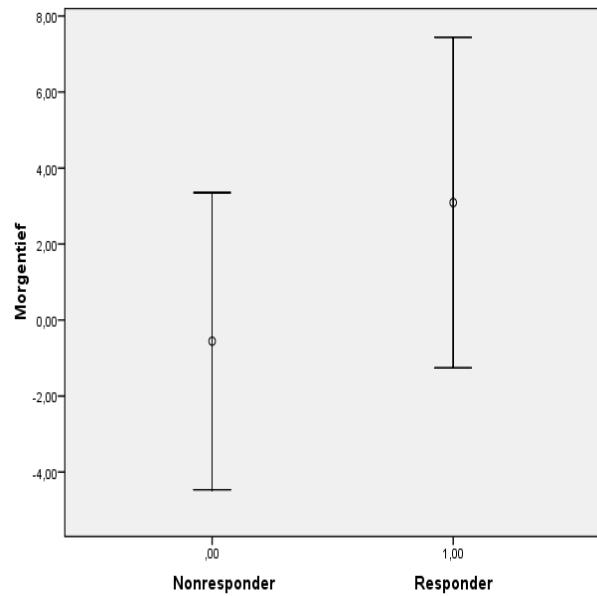


Abbildung 42: Mittelwert und Standardabweichung der Bech-Rafaelsen Melancholie-Skala-Werte der Responder und Nonresponder der Morgen-Response (entspricht Abbildung 12)

8.4 ICD 10: Affektive Störungen (F30-F39)

Diese Gruppe enthält Störungen deren Hauptsymptome in einer Veränderung der Stimmung oder der Affektivität entweder zur Depression - mit oder ohne begleitender Angst - oder zur gehobenen Stimmung bestehen. Dieser Stimmungswechsel wird meist von einer Veränderung des allgemeinen Aktivitätsniveaus begleitet. Die meisten anderen Symptome beruhen hierauf oder sind im Zusammenhang mit dem Stimmungs- und Aktivitätswechsel leicht zu verstehen. Die meisten dieser Störungen neigen zu Rückfällen. Der Beginn der einzelnen Episoden ist oft mit belastenden Ereignissen oder Situationen in Zusammenhang zu bringen.

F30 Manische Episode

Alle Untergruppen dieser Kategorie dürfen nur für eine einzelne Episode verwendet werden. Hypomanische oder manische Episoden bei Betroffenen, die früher eine oder mehrere affektive (depressive, hypomanische, manische oder gemischte) Episoden hatten, sind unter bipolarer affektiver Störung (F31.-) zu klassifizieren.

Inkl.: Bipolare Störung, einzelne manische Episode

F30.0 Hypomanie

Eine Störung, charakterisiert durch eine anhaltende, leicht gehobene Stimmung, gesteigerten Antrieb und Aktivität und in der Regel auch ein auffallendes Gefühl von Wohlbefinden und körperlicher und seelischer Leistungsfähigkeit. Gesteigerte Geselligkeit, Gesprächigkeit, übermäßige Vertraulichkeit, gesteigerte Libido und verminderter Schlafbedürfnis sind häufig vorhanden, aber nicht in dem Ausmaß, daß sie zu einem Abbruch der Berufstätigkeit oder zu sozialer Ablehnung führen. Reizbarkeit, Selbstüberschätzung und flegelhaftes Verhalten können an die Stelle der häufigen euphorischen Geselligkeit treten. Die Störungen der Stimmung und des Verhaltens werden nicht von Halluzinationen oder Wahn begleitet.

F30.1 Manie ohne psychotische Symptome

Die Stimmung ist situationsinadäquat gehoben und kann zwischen sorgloser Heiterkeit und fast unkontrollierbarer Erregung schwanken. Die gehobene Stimmung ist mit vermehrtem Antrieb verbunden, dies führt zu Überaktivität, Rededrang und verminderter Schlafbedürfnis. Die Aufmerksamkeit kann nicht mehr aufrechterhalten werden, es kommt oft zu starker Ablenkbarkeit. Die

Selbsteinschätzung ist mit Größenideen oder übertriebenem Optimismus häufig weit überhöht. Der Verlust normaler sozialer Hemmungen kann zu einem leichtsinnigen, rücksichtslosen oder in Bezug auf die Umstände unpassenden und persönlichkeitsfremden Verhalten führen.

F30.2 Manie mit psychotischen Symptomen

Zusätzlich zu dem unter F30.1 beschriebenen klinischen Bild treten Wahn (zumeist Größenwahn) oder Halluzinationen (zumeist Stimmen, die unmittelbar zum Betroffenen sprechen) auf. Die Erregung, die ausgeprägte körperliche Aktivität und die Ideenflucht können so extrem sein, daß der Betroffene für eine normale Kommunikation unzugänglich wird.

Manie mit parathymen psychotischen Symptomen

Manie mit synthymen psychotischen Symptomen

Manischer Stupor

F30.8 Sonstige manische Episoden

F30.9 Manische Episode, nicht näher bezeichnet

Manie o.n.A.

F31 Bipolare affektive Störung

Hierbei handelt es sich um eine Störung, die durch wenigstens zwei Episoden charakterisiert ist, in denen Stimmung und Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind. Diese Störung besteht einmal in gehobener Stimmung, vermehrtem Antrieb und Aktivität (Hypomanie oder Manie), dann wieder in einer Stimmungssenkung und verminderter Antrieb und Aktivität (Depression). Wiederholte hypomanische oder manische Episoden sind ebenfalls als bipolar zu klassifizieren.

Inkl.: Manisch-depressiv:

- Krankheit
- Psychose
- Reaktion

Exkl.: Bipolare affektive Störung, einzelne manische Episode (F30.-)

Zyklothymia (F34.0)

F31.0 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode

Der betroffene Patient ist gegenwärtig hypomanisch (siehe F30.0) und hatte wenigstens eine weitere affektive Episode (hypomanisch, manisch, depressiv oder gemischt) in der Anamnese.

F31.1 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome

Der betroffene Patient ist gegenwärtig manisch, ohne psychotische Symptome (siehe F30.1) und hatte wenigstens eine weitere affektive Episode (hypomanisch, manisch, depressiv oder gemischt) in der Anamnese.

F31.2 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen

Der betroffene Patient ist gegenwärtig manisch, mit psychotischen Symptomen (F30.2) und hatte wenigstens eine weitere affektive Episode (hypomanisch, manisch, depressiv oder gemischt) in der Anamnese.

F31.3 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode

Der betroffene Patient ist gegenwärtig depressiv, wie bei einer leichten oder mittelgradigen depressiven Episode (siehe F32.0 oder F32.1) und hatte wenigstens eine eindeutig diagnostizierte hypomanische, manische oder gemischte Episode in der Anamnese.

F31.4 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

Der betroffene Patient ist gegenwärtig depressiv, wie bei einer schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome (siehe F32.2) und hatte wenigstens eine eindeutig diagnostizierte hypomanische, manische oder gemischte Episode in der Anamnese.

F31.5 Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen

Der betroffene Patient ist gegenwärtig depressiv, wie bei einer schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen (siehe F32.3) und hatte wenigstens eine eindeutig diagnostizierte hypomanische, manische oder gemischte Episode in der Anamnese.

F31.6 Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode

Der betroffene Patient hatte wenigstens eine eindeutig diagnostizierte hypomanische, manische, depressive oder gemischte affektive Episode in der Anamnese und zeigt gegenwärtig entweder eine Kombination oder einen raschen Wechsel von manischen und depressiven Symptomen.

Exkl.: Einzelne gemischte affektive Episode (F38.0)

F31.7 Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert

Der betroffene Patient hatte wenigstens eine eindeutig diagnostizierte hypomanische, manische oder gemischte affektive Episode und wenigstens eine weitere affektive Episode (hypomanisch, manisch, depressiv oder gemischt) in der Anamnese; in den letzten Monaten und gegenwärtig besteht keine deutliche Störung der Stimmung. Auch Remissionen während einer prophylaktischen Behandlung sollen hier kodiert werden.

F31.8 Sonstige bipolare affektive Störungen

Bipolar-II-Störung

Rezidivierende manische Episoden o.n.A.

F31.9 Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet

F32 Depressive Episode

Bei den typischen leichten (F32.0), mittelgradigen (F32.1) oder schweren (F32.2 und F32.3) Episoden, leidet der betroffene Patient unter einer gedrückten Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Fähigkeit zu Freude, das Interesse und die Konzentration sind vermindert. Ausgeprägte Müdigkeit kann nach jeder kleinsten Anstrengung auftreten. Der Schlaf ist meist gestört, der Appetit vermindert. Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind fast immer beeinträchtigt. Sogar bei der leichten Form kommen Schuldgefühle oder Gedanken über eigene Wertlosigkeit vor. Die gedrückte Stimmung verändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert nicht auf Lebensumstände und kann von sogenannten "somatischen" Symptomen begleitet werden, wie Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust. Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome ist eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer zu bezeichnen.

Inkl.: Einzelne Episoden von:

- depressiver Reaktion
- psychogener Depression
- reaktiver Depression (F32.0, F32.1, F32.2)

Exkl.: Anpassungsstörungen (F43.2)

depressive Episode in Verbindung mit Störungen des Sozialverhaltens (F92.-,F92.0)

rezidivierende depressive Störung (F33.-)

F32.0 Leichte depressive Episode

Gewöhnlich sind mindestens zwei oder drei der oben angegebenen Symptome vorhanden. Der betroffene Patient ist im allgemeinen davon beeinträchtigt, aber oft in der Lage, die meisten Aktivitäten fortzusetzen.

F32.1 Mittelgradige depressive Episode

Gewöhnlich sind vier oder mehr der oben angegebenen Symptome vorhanden und der betroffene Patient hat meist große Schwierigkeiten, alltägliche Aktivitäten fortzusetzen.

F32.2 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

Eine depressive Episode mit mehreren oben angegebenen, quälenden Symptomen. Typischerweise bestehen ein Verlust des Selbstwertgefühls und Gefühle von Wertlosigkeit und Schuld. Suizidge-danken und -handlungen sind häufig, und meist liegen einige somatische Symptome vor.

Einzelne Episode einer agitierten Depression

Einzelne Episode einer majoren Depression [major depression] ohne psychotische Symptome

Einzelne Episode einer vitalen Depression ohne psychotische Symptome

F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen

Eine schwere depressive Episode, wie unter F32.2 beschrieben, bei der aber Halluzinationen, Wahnideen, psychomotorische Hemmung oder ein Stupor so schwer ausgeprägt sind, dass alltägliche soziale Aktivitäten unmöglich sind und Lebensgefahr durch Suizid und mangelhafte Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme bestehen kann. Halluzinationen und Wahn können, müssen aber nicht, synthym sein.

Einzelne Episoden:

- majore Depression [major depression] mit psychotischen Symptomen
- psychogene depressive Psychose
- psychotische Depression
- reaktive depressive Psychose

F32.8 Sonstige depressive Episoden

Atypische Depression

Einzelne Episoden der "larvierten" Depression o.n.A.

F32.9 Depressive Episode, nicht näher bezeichnet

Depression o.n.A.

Depressive Störung o.n.A.

F33 Rezidivierende depressive Störung

Hierbei handelt es sich um eine Störung, die durch wiederholte depressive Episoden (F32.-) charakterisiert ist. In der Anamnese finden sich dabei keine unabhängigen Episoden mit gehobener Stimmung und vermehrtem Antrieb (Manie). Kurze Episoden von leicht gehobener Stimmung und Überaktivität (Hypomanie) können allerdings unmittelbar nach einer depressiven Episode, manchmal durch eine antidepressive Behandlung mitbedingt, aufgetreten sein. Die schwereren Formen der rezidivierenden depressiven Störung (F33.2 und .3) haben viel mit den früheren Konzepten der manisch-depressiven Krankheit, der Melancholie, der vitalen Depression und der endogenen Depression gemeinsam. Die erste Episode kann in jedem Alter zwischen Kindheit und Senium auftreten, der Beginn kann akut oder schleichend sein, die Dauer reicht von wenigen Wochen bis zu vielen Monaten. Das Risiko, dass ein Patient mit rezidivierender depressiver Störung eine manische Episode entwickelt, wird niemals vollständig aufgehoben, gleichgültig, wie viele depressive Episoden aufgetreten sind. Bei Auftreten einer manischen Episode ist die Diagnose in bipolare affektive Störung zu ändern (F31.-).

Inkl.: Rezidivierende Episoden (F33.0 oder F33.1):

- depressive Reaktion
- psychogene Depression
- reaktive Depression

Saisonale depressive Störung

Exkl.: Rezidivierende kurze depressive Episoden (F38.1)

F33.0 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode

Eine Störung, die durch wiederholte depressive Episoden gekennzeichnet ist, wobei die gegenwärtige Episode leicht ist (siehe F32.0), ohne Manie in der Anamnese.

F33.1 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode

Eine Störung, die durch wiederholte depressive Episoden gekennzeichnet ist, wobei die gegenwärtige Episode mittelgradig ist (siehe F32.1), ohne Manie in der Anamnese.

F33.2 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome

Eine Störung, die durch wiederholte depressive Episoden gekennzeichnet ist, wobei die gegenwärtige Episode schwer ist, ohne psychotische Symptome (siehe F32.2) und ohne Manie in der Anamnese.

Endogene Depression ohne psychotische Symptome

Manisch-depressive Psychose, depressive Form, ohne psychotische Symptome

Rezidivierende majore Depression [major depression], ohne psychotische Symptome

Rezidivierende vitale Depression, ohne psychotische Symptome

F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen

Eine Störung, die durch wiederholte depressive Episoden gekennzeichnet ist; die gegenwärtige Episode ist schwer, mit psychotischen Symptomen (siehe F32.3), ohne vorhergehende manische Episoden.

Endogene Depression mit psychotischen Symptomen

Manisch-depressive Psychose, depressive Form, mit psychotischen Symptomen

Rezidivierende schwere Episoden:

- majore Depression [major depression] mit psychotischen Symptomen
- psychogene depressive Psychose
- psychotische Depression
- reaktive depressive Psychose

F33.4 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert

Die Kriterien für eine der oben beschriebenen Störungen F33.0-F33.3 sind in der Anamnese erfüllt, aber in den letzten Monaten bestehen keine depressiven Symptome.

F33.8 Sonstige rezidivierende depressive Störungen

F33.9 Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet

Monopolare Depression o.n.A.

F34 Anhaltende affektive Störungen

Hierbei handelt es sich um anhaltende und meist fluktuierende Stimmungsstörungen, bei denen die Mehrzahl der einzelnen Episoden nicht ausreichend schwer genug sind, um als hypomanische oder auch nur leichte depressive Episoden gelten zu können. Da sie jahrelang, manchmal den größeren Teil des Erwachsenenlebens, andauern, ziehen sie beträchtliches subjektives Leiden und Beeinträchtigungen nach sich. Gelegentlich können rezidivierende oder einzelne manische oder depressive Episoden eine anhaltende affektive Störung überlagern.

F34.0 Zyklothymia

Hierbei handelt es sich um eine andauernde Instabilität der Stimmung mit zahlreichen Perioden von Depression und leicht gehobener Stimmung (Hypomanie), von denen aber keine ausreichend schwer und anhaltend genug ist, um die Kriterien für eine bipolare affektive Störung (F31.-) oder rezidivierende depressive Störung (F33.-) zu erfüllen. Diese Störung kommt häufig bei Verwandten von Patienten mit bipolarer affektiver Störung vor. Einige Patienten mit Zyklothymia entwickeln schließlich selbst eine bipolare affektive Störung.

Affektive Persönlichkeit(sstörung)

Zykloide Persönlichkeit

Zyklothyme Persönlichkeit

F34.1 Dysthymia

Hierbei handelt es sich um eine chronische, wenigstens mehrere Jahre andauernde depressive Verstimmung, die weder schwer noch hinsichtlich einzelner Episoden anhaltend genug ist, um die Kriterien einer schweren, mittelgradigen oder leichten rezidivierenden depressiven Störung (F33.-) zu erfüllen.

Anhaltende ängstliche Depression

Depressiv:

- Neurose
- Persönlichkeit(sstörung)

Neurotische Depression

Exkl.: Ängstliche Depression (leicht, aber nicht anhaltend) (F41.2)

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl für die freundliche Überlassung des Themas danken. Herrn PD Dr. med. Oliver Pogarell danke ich sehr für die Übernahme der Betreuung und seine Hilfestellungen bei den Korrekturen.

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit Unterstützung von Herrn Dr. rer. hum. Dipl. Psych. Roland Mergl. Ihm danke ich sehr für seine Hilfsbereitschaft und für seine engagierte Betreuung des Methodenteils.

Herrn Prof. Dr. med. Georg Juckel und Herrn Dr. med. G. Kotter danke ich für ihre Betreuung, zahlreiche Hilfestellungen und die Durchführung der Patienten-Interviews.

Den Mitarbeiterinnen der EEG-Abteilung danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung der EEGs, den Mitarbeitern der Station C1 für die Durchführung der Wachtherapien und allen Patienten für ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ing. Wernhard Markwitz für seine umfassende Unterstützung. Durch seine ausdauernde Motivation, seine kritischen Anmerkungen und wertvollen Ratschläge sowie die Durchsicht dieser Arbeit trug er maßgeblich zum Gelingen bei.

Herrn Stefan Beutler danke ich für seine Geduld und die Hilfestellungen bei der Formatierung. Frau Elisabeth Beutler und Herrn Lothar Beutler danke ich für ihre Unterstützung bei der Kinderbetreuung.

Schließlich möchte ich meinen Eltern danken, die mir diese Ausbildung ermöglichten und mich stets ermutigt und unterstützt haben.