

Aus dem
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. Dr. Elisabeth Binder

**Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes: Ein Prädiktor für ein
Therapieansprechen auf eine medikamentöse antidepressive Therapie?**

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

vorgelegt von
Lisa Sophia Müller

aus
Rosenheim

Jahr 2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. Axel Steiger
Mitberichterstatter: PD Dr. Elisabeth Frieß
Prof. Dr. Jan Rémi

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Marcel Zeising
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2025

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Steiger, für die Möglichkeit, diese Dissertation zu verwirklichen, sowie für seine wertvolle Unterstützung und Betreuung. Ebenso danke ich meinem Betreuer, Dr. Zeising, für seine hilfreichen Anregungen und den steten Austausch.

Besonderer Dank geht an meine Familie, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zusammenfassung

Die depressive Störung ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen, und die Auswahl des passenden Medikaments ist oftmals ein langwieriger Prozess. Viele Forschende haben sich daher mit der Suche nach einem Biomarker für eine Therapieresponse beschäftigt. Ein häufig genutzter Biomarker im Wachzustand ist die Theta-Aktivität des rostralen anterioren cingulären Kortex (rACC), der jedoch im REM-Schlaf eine höhere Aktivität als im Wachzustand aufweist. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Theta-Aktivität des rACCs während des REM-Schlafes ein Prädiktor für das Therapieansprechen auf eine medikamentöse antidepressive Therapie ist und ob sich die Theta-Aktivität zwischen gesunden Probanden und depressiven Patienten unterscheidet.

Mithilfe von sLORETA, einer Methode zur dreidimensionalen Quellenlokalisation, wurde der REM-Schlaf von 40 depressiven Patienten sowie 40 gesunden Kontrollen mit gleichem Alter und Geschlecht untersucht. Gesunde Versuchspersonen schliefen jeweils zwei Nächte im Schlaflabor, depressive Teilnehmende jeweils zwei Nächte vor und zwei Nächte nach siebentägiger Medikamenteneinnahme im Schlaflabor. Die Auswahl der Medikation war *Doctor's Choice*.

Es waren keine Unterschiede der Theta-Aktivität im rACC zwischen unmedizierten oder medizierten depressiven Patienten und gesunden Versuchspersonen feststellbar. Auch konnte weder im unmedizierten noch im medizierten Zustand anhand der Theta-Aktivität zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden werden. Die explorative Analyse zeigte aber, dass lediglich depressive Patienten, die REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva erhielten, eine signifikante Abnahme der Theta-Aktivität im rACC aufwiesen.

Eine Veränderung der Theta-Aktivität des rACCs im REM-Schlaf scheint weder ein diagnostischer Biomarker für eine Depression noch ein prädiktiver Marker für die Therapieresponse zu sein. Da lediglich die Einnahme von REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva zur Abnahme der Theta-Aktivität führte, könnte Letzteres einen Teil des Wirkmechanismus dieser Medikamentengruppe darstellen. Ob die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes für andere Therapieverfahren wie EKT ein Prädiktor für die Therapieresponse ist, sollte in weiteren Studien getestet werden.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	I
Zusammenfassung	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1 Unipolare depressive Störung	1
1.2 Schlaf	3
1.2.1 Schlaf-Klassifikation der American Academy of Sleep Medicine	4
1.2.2 Schlaf und Depression	6
1.2.3 Schlaf und Antidepressiva	7
1.3 EEG-basierte Neurobildgebung	10
1.3.1 EEG	11
1.3.2 Das inverse Problem und LORETA	12
1.3.3 Lokalisationsgenauigkeit von LORETA	13
1.3.4 sLORETA	14
1.4 EEG-Biomarker für das Therapieansprechen bei Depression	15
1.4.1 Alpha-Power und hemisphärische Alpha-Asymmetrie	15
1.4.2 Theta-Cordance	16
1.4.3 Antidepressant Treatment Response Index	17

1.4.4	Event-related Potentials.....	19
1.4.5	Techniken des maschinellen Lernens.....	20
1.5	rACC.....	21
1.5.1	Anatomie und Funktion des (r)ACCs.....	21
1.5.2	rACC-Aktivität als Biomarker	23
1.5.3	ACC während des REM-Schlafes	26
2	Zielsetzung.....	29
3	Methodik.....	30
3.1	Studienkollektiv.....	30
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien depressiver Patienten	31
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien gematchter Versuchspersonen	32
3.2	Studiendesign.....	33
3.2.1	Versuchsablauf bei depressiven Patienten	34
3.2.1.1	Erster Durchgang	35
3.2.1.2	Zweiter Durchgang	39
3.2.2	Versuchsablauf gematchter Versuchspersonen.....	39
3.2.3	Pittsburgh Schlafqualitätsindex.....	40
3.2.4	Hamilton Depression Scale	40
3.2.5	Pharmakotherapie.....	41
3.2.6	Kriterien der Therapieresponse	43
3.3	Auswertung.....	44
3.3.1	Klassische Schlafparameter.....	44

3.3.2	Weiterverarbeitung der Schlaf-EEG-Daten.....	44
3.3.3	sLORETA.....	45
3.3.4	Statistische Analyse.....	46
4	Ergebnisse	48
4.1	Schlaf-EEG-Parameter gematchter und depressiver Patienten.....	48
4.2	Klinische Parameter und Schlaf-EEG-Parameter von Respondern und Non-Respondern	49
4.3	Klinische Parameter und Schlaf-EEG-Parameter unterteilt nach Medikation	52
4.4	Subjektive Schlafqualität	57
4.5	Theta-Aktivität als Prädiktor für Therapieresponse	57
4.6	Theta-Aktivität und Medikationsauswahl.....	60
4.7	Theta-Aktivität im Zeitverlauf abhängig von Medikationsauswahl und Therapieansprechen	63
4.8	Theta-Aktivität depressiver Patienten und gesunder Versuchspersonen.....	67
5	Diskussion.....	68
5.1	Depressive Patienten vs. Versuchspersonen.....	69
5.2	Prädiktion der Therapieresponse	70
5.3	Abnahme der Theta-Aktivität	70
5.4	Antidepressiva in Wachstudien	71
5.5	Wirkmechanismus REM-supprimierende Antidepressiva	73
5.6	Theta-Aktivität, Gefühlsregulation und Gedächtniskonsolidierung.....	74
5.7	Einschränkungen.....	76
6	Konklusion.....	78
	Literaturverzeichnis.....	80
	Appendix	101

Eidesstattliche Versicherung 104

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des ACC anhand der Brodman-Areale. Der kognitive Teil des ACC ist rot markiert und der affektive Teil blau. Der rostrale ACC besteht aus den BA32 und BA24ab. Der dorsale ACC umfasst die kaudalen Teile des BA24^a und BA32^a. Der subgenuale ACC entspricht BA25. Abdruck mit Genehmigung von Elsevier aus Trends in Cognitive Sciences. Volume 4, Bush G., Luu P., Posner M. I, Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex, 215–222, Copyright Elsevier (2000). 23

Abbildung 2: Regionale zerebrale Perfusion während des Schlafes und im Wachzustand in verschiedenen Hirnregionen. Der cinguläre Kortex ist während des REM-Schlafes am stärksten perfundiert, während der umliegende präfrontale Kortex und der Gyrus supramarginalis relativ gering durchblutet sind. Wake-pre = Wachzustand vor Messung, SWS = Slow Wave Sleep, REM = Rapid Eye Movement Sleep, Wake-post = Messung nach dem Aufwachen. Abdruck genehmigt von Oxford University Press aus Braun, Allen R, Balkin, T. J., Wesenten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Selbie, S., Belenky, G., Herscovitch, P., Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study, Brain, 1997, Volume 120, Issue 7, 1173–1197. 28

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienablaufs: A) Depressive Patienten durchliefen zwei Durchgänge im Schlaflabor, die jeweils aus einer Eingewöhnungs-/Diagnostiknacht und einer Experimentalnacht bestanden. Der erste Durchgang erfolgte im unmedizierten Zustand (Baseline) und der zweite nach siebentägiger Antidepressivaeinnahme. Der HAM-D wurde bei depressiven Patienten vor Therapiebeginn, nach der ersten und der vierten Behandlungswoche durchgeführt. B) Gesunde Versuchspersonen absolvierten lediglich einen Durchgang bestehend aus einer Eingewöhnungs- und einer Experimentalnacht im Schlaflabor. 34

Abbildung 4: EEG-Montage der Diagnostik-/Eingewöhnungsnacht. Zur Ableitung wurden sechs Kopfelektroden verwendet (F3, F4, C3, C4, O1, O2) und gegen die Mastoiden referenziert. Cz diente als Ground-Elektrode (N). 36

Abbildung 5: Montage der 128 Kanäle in der Experimentalnacht. Mit Ausnahme der Elektroden SI3/4, SI5/6, IO, SM1, SM2 und SM3 entspricht die Nomenklatur dem 10-5-

System (Oostenveld & Praamstra, 2001). SM1 wurde unter und SM2-3 über dem Kinn angebracht. Für das EOG wurde IO unter dem linken Auge befestigt und gegen Fp1 verschaltet sowie F9 gegen F10. Die EKG-Elektrode befand sich unter dem linken Schlüsselbein. Von der sLORETA-Analyse ausgenommen waren die Elektroden SM1-3, SI3/4, SI5/6, I1z, Ground, IO und EKG. 38

Abbildung 6: Die BA 24ab ist als Region of Interest (ROI) im Modell des Montreal Neurological Institute gelb markiert und besteht aus 16 Voxeln (entspricht einem Volumen von 2,00 cm³). 45

Abbildung 10: Darstellung der Theta-Aktivität im zeitlichen Verlauf der beiden Gruppen REM-Schlaf-supprimierende und REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva. Links sind die ursprünglichen Daten mit Ausreißern dargestellt, rechts die transformierten Daten. Die Theta-Aktivität nahm in der Gruppe der REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva nach siebentägiger Medikation signifikant ab (ursprüngliche Daten $p = 0,003$; winsorisierte Daten $p = 0,001$) und unterscheidet sich nach einer Woche signifikant von der Theta-Aktivität der Gruppe der REM-neutralen Antidepressiva (ursprüngliche Daten $p = 0,032$; winsorisierte Daten $p = 0,023$). 63

Abbildung 11: Darstellung der ursprünglichen Daten mit Ausreißern mittels Boxplot..... 64

Abbildung 12: Darstellung der ursprünglichen Daten mit Ausreißern mittels Boxplot..... 64

Abbildung 13: Darstellung von Ausreißern mittels Boxplot nach Transformation mit 90%iger Winsorisierung. 66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einfluss bestimmter Antidepressiva auf den Schlaf.....	10
Tabelle 2: Verwendete Medikamentengruppen	42
Tabelle 3: Aufschlüsselung der verwendeten Antidepressiva.....	43
Tabelle 4: Demografische und Schlaf-EEG-Parameter der gesunden Kontrollen, der unmedizierten und der medizierten depressiven Patienten	49
Tabelle 5: Demografische und klinische Parameter der depressiven Patienten	51
Tabelle 6: Konventionelle und quantitative Schlaf-EEG-Parameter depressiver Patienten vor und nach Medikamenteneinnahme gruppiert nach Therapieansprechen	52
Tabelle 7: Demografische und klinische Parameter der depressiven Patienten gruppiert nach Medikation.....	53
Tabelle 8: Schlaf-EEG-Parameter depressiver Patienten gruppiert nach Medikation und ihrer gematchten Kontrollen und Vergleich der Schlaf-EEG-Parameter der Patienten	54
Tabelle 10: PSQI der depressiven Patienten im unmedizierten Zustand und nach siebentägiger Medikamenteneinnahme	57
Tabelle 11: Montreal-Neurological-Institute-Koordinaten der sLORETA-ROIs für BA 24ab	101
Tabelle 12: Medikation und Dosierung nach der ersten und vierten Behandlungswoche ...	102

Abkürzungsverzeichnis

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
ATR	<i>Antidepressant Treatment Response Index</i>
BA	Brodmann-Areal
BRITE-MD	<i>„Biomarker for Rapid Identification of Treatment Effectiveness in Major Depression“-Studie</i>
dACC	Dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulografie
ERPs	<i>Event-related Potentials</i>

fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
HAM-D	Hamilton Depression Scale
HD-EEG	<i>High-Density EEG</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
LDAEP	<i>Loudness Dependence of Auditory Evoked Potentials</i>
LORETA	<i>Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography Analysis</i>
MEG	Magnetenzephalografie
MRT	Magnetresonanztomografie
NaSSA	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
NDRI	Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
NREM	<i>Non-rapid Eye Movement</i>
NRI	Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
pREM	Phasischer REM-Schlaf

PSQI	Pittsburgher Schlafqualitätsindex
QEEG	Quantitatives EEG
rACC	Rostraler anteriorer cingulärer Kortex
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
REM-Dichte	Frequenz der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf
REM-Latenz	Die Zeit vom Auftreten der ersten N1-Epoche bis zum Auftreten der ersten REM-Schlaf-Episode
ROI	<i>Region of Interest</i>
TMS	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>
SD	<i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung
sgACC	Subgenualer cingulärer Kortex
sLORETA	<i>Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography Analysis</i>
SNRI	Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPT	<i>Sleep Period Time</i> , Gesamtschlafzeit inkl. Wachsein während der Nacht

SROEMPs	<i>Sleep Onset REM Periods</i> , das Auftreten der ersten REM-Schlaf-Episode innerhalb der ersten zwanzig Minuten nach dem Einschlafen
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Stadium R	REM-Schlaf
SWA	<i>Slow Wave Activity</i>
SWS	<i>Slow Wave Sleep</i>
TIB	<i>Time in Bed</i> , gesamte Liegezeit von <i>Licht aus</i> (Start der Registrierung) bis <i>Licht an</i> (Ende der Registrierung am Morgen)
tREM	Tonischer REM-Schlaf
TST	<i>Total Sleep Time</i> , tatsächliche Schlafzeit (ohne Wachsein), entspricht der Dauer von N1–3 und REM-Schlaf
TZA	Trizyklische Antidepressiva
W	Wach

1. Einleitung

Die unipolare depressive Störung ist eine häufige Erkrankung, an der weltweit mehr als 264 Millionen Menschen erkrankt sind (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018). Sie geht mit einem hohen Leidensdruck für die Betroffenen und mit beträchtlichen wirtschaftlichen Kosten einher (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Ein häufiges und oftmals maßgeblich einschränkendes Symptom sind Schlafstörungen (Nutt et al., 2008). Diese Schlafveränderungen können auch objektiv mittels Polysomnografie gemessen werden (Armitage, 2007; Steiger & Pawlowski, 2019).

Als Therapiemöglichkeit kommen bei Depressionen neben Psychotherapie vor allem Antidepressiva zum Einsatz (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Es ist allerdings nicht möglich, vorherzusagen, ob eine erkrankte Person auf ein bestimmtes Antidepressivum ansprechen wird oder nicht. Etwa ein Drittel der Erkrankten respondiert nicht auf zwei verschiedene Antidepressiva (Al-Harbi, 2012; Trivedi et al., 2006). Gleichzeitig kann der Therapieerfolg erst nach vier bis sechs Wochen klinisch sicher beurteilt werden (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Daher besteht der dringende Bedarf für Biomarker, die das Therapieansprechen auf eine Therapie mit Antidepressiva vorhersagen können.

1.1 Unipolare depressive Störung

Neben den Angststörungen gehört die unipolare depressive Störung zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Wittchen et al., 2011). Sie ist gekennzeichnet durch eine gedrückte Stimmung, Interessenlosigkeit und verminderten Antrieb über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022).

Die Lebenszeitprävalenz für eine diagnostizierte depressive Episode liegt in Deutschland zwischen 12 % und 17 % (Busch et al., 2013; Jacobi et al., 2004) und das durchschnittliche Ersterkrankungsalter zwischen 25 und 30 Jahren (Jacobi et al., 2005). Bei 40–60 % der Betroffenen kommt es im weiteren Verlauf zu einer erneuten depressiven Episode. Gleichzeitig erhöht jede weitere Episode auch das Risiko für eine erneute Episode im Verlauf (Kupfer, 1991;

Murray & Lopez, 1996; Olfson, 2000; Solomon, 2000; Wittchen, 2000), und die Remissionsrate sinkt mit der Anzahl der Vorepisoden (Anseau et al., 2009; Solomon, 2000). Die Suizidrate ist bei depressiven Patienten im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung ca. 20-fach erhöht (Chesney et al., 2014), und ungefähr 3–4 % der an Depressionen erkrankten Patienten versterben durch Suizid (Wolfersdorf, 2008).

Die Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen einschließlich affektiver Störungen erfolgt mittels *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10* (ICD-10) (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Eine depressive Episode ist laut ICD-10 definiert durch das Vorhandensein von mindestens zwei Haupt- und zwei Zusatzsymptomen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen ohne das Vorliegen einer (hypo-)manischen Episode in der Vorgeschichte (Dilling et al., 2016). Die Schweregradeinteilung erfolgt nach ICD-10 anhand der Anzahl der vorliegenden Haupt- und Zusatzsymptome (Dilling et al., 2016). Für die Diagnose einer leichten depressiven Episode müssen für mindestens zwei Wochen zwei Haupt- und zwei Zusatzsymptome vorliegen (Dilling et al., 2016). Bei einer mittelgradigen depressiven Episode bestehen zwei Hauptsymptomen und drei bis vier Zusatzsymptomen über denselben Zeitraum (Dilling et al., 2016). Eine schwere depressive Episode erfordert das Vorhandensein aller drei Hauptsymptome sowie mindestens vier Zusatzsymptome für wenigstens zwei Wochen (Dilling et al., 2016).

Hauptsymptome (Dilling et al., 2016):

- Gedrückte, traurige Stimmung
- Anhedonie (Interessenverlust/Freudlosigkeit)
- Antriebsmangel, Energielosigkeit

Zusatzsymptome (Dilling et al., 2016):

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Niedriges Selbstwertgefühl oder Selbstvertrauen
- Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
- Negative Zukunftsgedanken
- Suizidgedanken und/oder -handlungen
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit

Als Therapie werden bei leichten depressiven Episoden niedrigintensive Interventionen in Form von Stärkung von Bewältigungsstrategien und gesprächsbasierter Unterstützung empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Bei mittelschweren und schweren depressiven Episoden sollte eine Psychotherapie oder Psychopharmakotherapie bzw. Kombination beider zum Einsatz kommen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022).

Aufgrund mangelnder Evidenz wird in den aktuellen Leitlinien kein Biomarker zur Auswahl eines Antidepressivums empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Stattdessen erfolgt die Wahl basierend auf folgenden Kriterien: früheres Ansprechen der erkrankten Person und ggf. Ansprechen Angehöriger ersten Grades mit Depression in der Vorgeschichte, Komorbiditäten und Komedikation, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Monitorbedarf und Verfügbarkeit des Präparats sowie Erfahrung des medizinischen Fachpersonals und Präferenz der erkrankten Person (Bundesärztekammer (BÄK), 2022, vgl. Tabelle 27). Nach einer Aufdosierungsphase, die bei fast allen Antidepressiva nötig ist (Bundesärztekammer (BÄK), 2022, vgl. Anhang 3), zeigt sich ein Ansprechen nach ca. drei bis vier Wochen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). Bei älteren Patienten kann die Wirklatenz nach Erreichen der Standarddosis bis zu sechs Wochen betragen (Bundesärztekammer (BÄK), 2022).

1.2 Schlaf

Bei depressiven Patienten können mittels Polysomnografie (Schlaf-EEG) objektive Veränderungen des Schlafes nachgewiesen werden. Diese betreffen u. a. den Rapid-Eye-Movement(REM)-Schlaf (Armitage, 2007; Benca et al., 1997; Reynolds, 1987), der auch als Traumschlaf bekannt ist (Stuck et al., 2013). Gleichzeitig beeinflussen zahlreiche Antidepressiva den Schlaf, insbesondere den REM-Schlaf (Hutka et al., 2021; Steiger & Pawlowski, 2019). Das vorliegende Kapitel umfasst einen Überblick über die Messung von Schlafphasen, Veränderungen des Schlafes bei depressiven Patienten sowie den Einfluss von Antidepressiva auf den Schlaf.

1.2.1 Schlaf-Klassifikation der American Academy of Sleep Medicine

Der menschliche Schlaf ist kein homogener Zustand, sondern besteht aus sich abwechselnden Perioden schneller Augenbewegungen (REMs) und Phasen ohne diese charakteristischen Augenbewegungen, *Non-rapid Eye Movement* (NREM) (Steiger & Pawlowski, 2019). Das Schlaf-EEG kann visuell oder durch computergestützte Verfahren ausgewertet werden (Stuck et al., 2013).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die visuelle Auswertung der Polysomnografie gemäß den Vorgaben der American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2007, die gegenwärtig als internationaler Standard gelten (Iber et al., 2007).

Nach der AASM werden der Wachzustand (Stadium W), NREM-Schlaf (Stadium N1, N2 und N3) und REM-Schlaf (Stadium R) unterschieden (Iber et al., 2007). Der NREM-Schlaf besteht aus den Stadien N1, N2 und N3. Letzteres wird auch als Tiefschlaf bezeichnet (Iber et al., 2007). Die Polysomnografie wird in 30-sekündige Abschnitte (Epochen) aufgeteilt und visuell beurteilt (Iber et al., 2007). Die erste Epoche beginnt mit dem Start der Ableitung, wobei jeder Epoche ein Stadium zugeteilt wird (Iber et al., 2007). Treten innerhalb einer Epoche zwei oder mehrere Stadien auf, ist jenes mit dem größten zeitlichen Anteil bestimmend für die Klassifikation der Epoche (Iber et al., 2007).

Das Stadium W ist charakterisiert durch einen sinusförmigen Alpha-Rhythmus mit einer Frequenz von 8–13 Hz (Iber et al., 2007). Es können zusammenhängende vertikale Augenbewegungen mit einer Frequenz von 0,5–2 Hz auftreten. (Iber et al., 2007). Die Elektromyografie (EMG) zeigt im Stadium W gewöhnlich eine höhere Aktivität als in anderen Stadien, jedoch kann die Amplitude variabel sein (Iber et al., 2007).

In Stadium N1 tritt eine Verlangsamung der Augenbewegungen und eine Verringerung der Kinn-EMG-Aktivität auf (Iber et al., 2007). Es zeigt sich eine gemischt frequente Aktivität mit niedriger Amplitude und einer Frequenz von 4–8 Hz (Theta-Aktivität). Zeitweise kann auch eine Alpha-Frequenz auftreten (Iber et al., 2007). Des Weiteren können langsame sinusförmige Augenbewegungen (*Slow Eye Movement*, SEM) sowie Vertexwellen beobachtet werden (Iber et al., 2007). Letztere sind scharf konturierte Wellen, die < 0,5 s anhalten und sich deutlich von der Hintergrundaktivität des EEGs abheben. Vertexwellen und SEM können (müssen aber nicht) in Stadium N1 vorkommen (Iber et al., 2007).

Das Auftreten einer oder mehrerer Schlafspindeln bzw. K-Komplexe markiert den Beginn des Stadiums N2 (Iber et al., 2007). Ein K-Komplex ist eine scharf negative Welle mit einem unmittelbar darauffolgenden positiven Ausschlag und hat eine Länge von mindestens 0,5 s (Iber et al., 2007). Wenn < 1 s nach einem K-Komplex ein Arousal (abrupte Änderung der EEG-Frequenz während des Schlafes über mindestens 3 s) auftritt, ist dieser mit einem Arousal assoziiert (Iber et al., 2007). Eine Schlafspindel ist eine Abfolge abgrenzbarer Wellen mit einer Frequenz von 11–16 Hz (v. a. 12–14 Hz), die mindestens 0,5 s anhalten (Iber et al., 2007). Epochen mit Schlafspindeln oder K-Komplexen, die nicht mit einem Arousal assoziiert sind, werden als Stadium N2 gewertet, auch wenn in der nachfolgenden Epoche eine niedrigamplitudige, gemischt-frequente EEG-Aktivität auftritt (Iber et al., 2007). In der Elektrokulografie (EOG) sind normalerweise keine Bewegungen zu sehen (Iber et al., 2007). Das Kinn-EMG zeigt variable Amplituden, diese sind meistens geringer als im Wachzustand (Iber et al., 2007).

Das Stadium N3 zeichnet sich durch eine langsame Wellenaktivität mit einer Frequenz von 0,5–2 Hz (Delta-Aktivität) mit Amplituden $> 75 \mu\text{V}$ über den frontalen Regionen aus (Iber et al., 2007). Ist eine langsame Wellenaktivität in mindestens 20 % einer Epoche vorhanden, wird diese als Stadium N3 gescort (Iber et al., 2007). Die Amplituden des Kinn-EMGs sind variabel, gewöhnlich jedoch geringer als in Stadium N2 (Iber et al., 2007).

In Stadium R finden sich eine niedrigamplitudige, gemischte Gehirnaktivität (ähnlich dem Stadium W), schnelle Augenbewegungen, ein geringer Kinnmuskeltonus, Sägezahnwellen, die häufig den schnellen Augenbewegungen vorausgehen, sowie transiente Muskelaktivität (Iber et al., 2007). Schnelle Augenbewegungen sind zusammengehörende irreguläre Bewegungen mit scharfer Spitze, initialer Auslenkung und einer Dauer von $\leq 0,5$ s (Iber et al., 2007). Sägezahnwellen bestehen aus einer Abfolge scharf umrissener oder dreieckiger Wellen mit einer Frequenz von 2–6 Hz (Iber et al., 2007). Transiente Muskelaktivität bezeichnet kurze EMG-Bursts, die $< 0,2$ s lang sind und auch im EEG und EOG sichtbar sind (Iber et al., 2007). Ferner wird der REM-Schlaf noch in tonische und phasische REM-Phasen eingeteilt (Iber et al., 2007). Letztere sind durch die charakteristischen schnellen Augenbewegungen gekennzeichnet, wohingegen diese beim tonischen REM-Schlaf fehlen (Iber et al., 2007). Für das Scoren einer solchen Epoche muss dieser eine phasische Epoche vorausgehen und es dürfen für mindestens 30 s keine Augenbewegung aufgetreten sein (Iber et al., 2007).

1.2.2 Schlaf und Depression

Die Mehrheit der an Depressionen erkrankten Patienten (ca. 80 %) berichtet von Schlaflosigkeit, wohingegen 15–35 % unter Hypersomnie leiden (Armitage, 2007). Häufig bestehen Einschlafprobleme, gehäuftes und verlängertes nächtliches Erwachen, eine schlechtere Schlafqualität sowie frühmorgendliches Erwachen und die Unfähigkeit wieder einzuschlafen (Reynolds, 1987). In der Polysomnografie zeigen depressive Patienten charakteristische Veränderungen auf (Armitage, 2007; Benca et al., 1997; Reynolds, 1987):

- *Gestörte Schlafkontinuität*: verlängerte Schlaflatenz, vermehrte Aufwachereignisse, frühmorgendliches Erwachen
- *Enthemmung des REM-Schlafes*: verkürzte REM-Latenz (Zeit bis zum Auftreten der ersten REM-Schlaf-Episode nach dem Einschlafen) oder das Auftreten von REM-Schlaf-Perioden während des Einschlafens (SOREMPs, *Sleep Onset REM Periods*, Auftreten einer REM-Schlaf-Episode innerhalb der ersten zwanzig Minuten), verlängerte erste REM-Schlaf-Periode, erhöhte REM-Dichte (Frequenz der schnellen Augenbewegungen) vor allem während der ersten REM-Schlaf-Periode
- *Veränderungen des NREM-Schlafes*: Verminderung des SWS und Stadium N2 sowie Verlagerung von SWS von der ersten in die zweite NREM-Schlaf-Periode bei jungen depressiven Patienten

Die REM-Latenz sowie der SWS-Anteil werden zudem durch das Alter beeinflusst (Lauer et al., 1991). Es lässt sich erst ab dem 35.–45. Lebensjahr ein Unterschied der REM-Latenz zwischen depressiven Patienten und gesunden Testpersonen feststellen (Lauer et al., 1991). Der Anteil des SWS nimmt bei beiden Gruppen kontinuierlich mit steigendem Alter ab (Lauer et al., 1991). Die REM-Latenz zeigt eine zweigipflige Verteilung (Schulz et al., 1979). So tritt die erste REM-Schlaf-Episode entweder in Form eines SOREMPs innerhalb der ersten 20 Minuten nach dem Einschlafen oder zwischen der 40. und 60. Minute auf (Ansseau et al., 1984). Die REM-Dichte dagegen wird nicht durch das Alter beeinflusst (Lauer et al., 1991).

In einer Langzeitstudie wurde eine Zunahme der REM-Schlaf-Veränderungen mit jeder weiteren depressiven Episode erkennbar (Kupfer et al., 1991). Die Veränderungen des SWS blieben jedoch konstant (Kupfer et al., 1991). Dagegen wurden bei Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden eine verminderte Schlaf-Effektivität und vermehrter phasischer REM-Schlaf nachgewiesen (Jindal et al., 2002). In mehreren Studien waren die

depressionstypischen Schlaf-EEG-Veränderungen auch nach Genesung persistent (Coble et al., 1979; Rao & Poland, 2008; Rush et al., 1986; Steiger et al., 1989). Hieraus wurde die Hypothese entwickelt, dass anhaltende Schlaf-EEG-Veränderungen eine biologische Narbe darstellen (Steiger et al., 2015).

1.2.3 Schlaf und Antidepressiva

Antidepressiva beeinflussen im Gehirn verschiedene Neurotransmittersysteme, womit ihre Wirkung auf den Schlaf begründet wird (Wilson & Argyropoulos, 2005). Neuere Antidepressiva hemmen die Wiederaufnahme von Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin. Neurotransmitter verbleiben so längere Zeit und/oder in höherer Konzentration im synaptischen Spalt (Wilson & Argyropoulos, 2005). Die meisten Antidepressiva bewirken eine REM-Schlaf-Suppression mit einer Verlängerung der REM-Latenz sowie eine Reduktion des Gesamt-REM-Schlafes und der REM-Dichte bei gesunden Probanden und depressiven Patienten (Steiger & Pawlowski, 2019). Die Ausprägung der REM-Schlaf-Suppression ist abhängig von der verwendeten Substanz (Steiger & Pawlowski, 2019), ihrer Dosierung und ihrer Plasmakonzentration (Steiger, 1988). Ausnahmen hiervon sind Trimipramin (Hohagen et al., 1994; Riemann et al., 2002; Sonntag et al., 1996; Ware et al., 1989; Wiegand, 1989; Wolf et al., 2001), Bupropion (Nofzinger et al., 2001; Nofzinger et al., 1995; Ott et al., 2004; Ott et al., 2002; Schramm et al., 2014) und Mirtazapin (Aslan et al., 2002; Mi et al., 2020; Ruigt et al., 1990; Schittecatte et al., 2002; Schmid et al., 2006; Shen et al., 2006; Winokur et al., 2000), die den REM-Schlaf nicht unterdrücken. Der Einfluss von Antidepressiva auf den NREM-Schlaf und die Schlafkontinuität ist dagegen inhomogen (Steiger & Pawlowski, 2019). Die meisten trizyklischen Antidepressiva (TZA) erhöhen den SWS (Chen, 1979), wohingegen Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) diesen kaum beeinflussen (Saletu et al., 1991; Sharpley et al., 1996). Andererseits steigern SSRIs das nächtliche Erwachen und beeinträchtigen die Schlafkontinuität (Saletu et al., 1991; Sharpley et al., 1996).

Im Folgenden werden die schlafbezogenen Effekte der Antidepressiva dargestellt, die in der vorliegenden Studie Verwendung finden.

Aus der Gruppe der TZA wurden Amitriptylin und Trimipramin eingesetzt. Ersteres ist ein REM-Schlaf-Unterdrücker (Doerr et al., 2009; Riemann et al., 1990; Winkler et al., 2016).

Allerdings verändert die Gabe von Amitriptylin nicht den Anteil des SWS, die Gesamtschlafzeit, die Schlafeffizienz oder den Wachanteil nach dem Einschlafen (Doerr et al., 2009; Winkler et al., 2016). Trimipramin dagegen gehört nicht zu den REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva (Hohagen et al., 1994; Riemann et al., 2002; Sonntag et al., 1996; Ware et al., 1989; Wiegand, 1989; Wolf et al., 2001). Für Trimipramin wurde sowohl eine Zunahme (Sonntag et al., 1996; Wiegand, 1989) als auch keine Veränderung des REM-Schlafes beschrieben (Hohagen et al., 1994; Riemann et al., 2002; Ware et al., 1989; Wolf et al., 2001). Zudem wurde für Trimipramin eine Steigerung der Schlafeffektivität (Hohagen et al., 1994; Ware et al., 1989; Wiegand, 1989; Wolf et al., 2001) und der totalen Schlafzeit nachgewiesen (Hohagen et al., 1994; Sonntag et al., 1996; Ware et al., 1989; Wiegand, 1989; Wolf et al., 2001).

Die Substanzen Paroxetin, Citalopram, Escitalopram und Sertralin gehören zur Gruppe der SSRIs. Ersteres bewirkt eine Reduktion des REM-Schlafes und eine Erhöhung der REM-Latenz (Hicks et al., 2002; Sharpley et al., 1996; Wilson et al., 2004). Welchen Effekt Paroxetin auf den NREM-Schlaf hat, konnte in Studien nicht eindeutig bestimmt werden. Saletu et al. (1991) und Sharpley et al. (1996) fanden keine Veränderung des SWS. Dagegen wird die Schlafeffizienz durch Paroxetin initial reduziert (Sharpley et al., 1996), normalisiert sich aber im Verlauf wieder (Hicks et al., 2002) – genauso wie die Wachzeit nach dem Einschlafen (Hicks et al., 2002). Auch Citalopram (Bemmel et al., 1993; Göder et al., 2011; Wilson et al., 2004) und Escitalopram (Doerr et al., 2009) unterdrücken den REM-Schlaf und erhöhen die REM-Latenz. Für Escitalopram (Doerr et al., 2009) wurde außerdem eine Verschlechterung der Schlafeffizienz beschrieben, nicht jedoch für Citalopram (Bemmel et al., 1993; Göder et al., 2011). Sertralin erhöht die REM-Latenz, scheint jedoch keinen Einfluss auf den prozentualen Anteil des REM-Schlafes zu haben (Jindal et al., 2003; Zhang et al., 2013).

Venlafaxin und Duloxetin sind Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). Es wurde gezeigt, dass Duloxetin den REM-Schlaf reduziert und die REM-Latenz erhöht (Boyle et al., 2012; Chalon et al., 2005; Kluge et al., 2007). Venlafaxin reduziert ebenfalls den REM-Schlaf (Salin-Pascual et al., 1997; Schmickl et al., 2020) und erhöht die REM-Latenz (Luthringer et al., 1996).

Studien, in denen die Wirkung von Bupropion auf den REM-Schlaf untersucht wurde, zeigen größtenteils keine Veränderung der REM-Dauer (Nofzinger et al., 2001; Ott et al., 2004; Ott et

al., 2002; Schramm et al., 2014). Lediglich in einer Untersuchung wurde eine Zunahme der REM-Dauer und des prozentualen REM-Schlaf-Anteils beschrieben (Nofzinger et al., 1995). In zwei Erhebungen war eine Verlängerung der REM-Latenz beobachtbar (Ott et al., 2004; Schramm et al., 2014), wohingegen in zwei anderen keine Veränderung der REM-Latenz nachweisbar war (Nofzinger et al., 2001; Ott et al., 2002). In einer Erhebung zeigte sich eine Reduktion der REM-Latenz als Trend (Nofzinger et al., 1995). Bupropion scheint keinen Einfluss auf den NREM-Schlaf zu haben (Nofzinger et al., 2001; Ott et al., 2004; Schramm et al., 2014).

Die Datenlage dazu, inwiefern Mirtazapin den REM-Schlaf verändert, ist uneinheitlich. In zwei Studien mit depressiven Patienten wurde eine Erhöhung des prozentualen Gesamtanteils des REM-Schlafes (Schittecatte et al., 2002) sowie der REM-Dauer (Mi et al., 2020) beobachtet. Dagegen zeigte sich in einer Erhebung mit gesunden Männern eine Reduktion der REM-Dauer (Karsten et al., 2017). In fünf anderen Untersuchungen wurde keine Veränderung der Dauer des REM-Schlafes durch Mirtazapin nachgewiesen (Aslan et al., 2002; Schmid et al., 2006; Shen et al., 2006; Winokur et al., 2003; Winokur et al., 2000) und bis auf die älteste Studie von Ruigt et al. (1990) auch keine Abweichung der REM-Latenz. Unter Mirtazapin war sowohl der SWS (Aslan et al., 2002; Karsten et al., 2017; Mi et al., 2020; Ruigt et al., 1990; Schittecatte et al., 2002; Schmid et al., 2006; Shen et al., 2006), die Schlafdauer (Mi et al., 2020; Schittecatte et al., 2002; Schmid et al., 2006; Winokur et al., 2003; Winokur et al., 2000) und die Schlafeffektivität erhöht (Mi et al., 2020; Schittecatte et al., 2002; Schmid et al., 2006; Winokur et al., 2003; Winokur et al., 2000).

In Tabelle 1 sind die Effekte der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Antidepressiva auf den Schlaf zusammengefasst.

Tabelle 1: Einfluss bestimmter Antidepressiva auf den Schlaf

Wirkstoff	Wirkstoffgruppe	Schlafkontinuität	SWS	REM-Latenz	REM-Schlaf
Amitriptylin, Trimipramin	TZA	↑ ↑	↑ 0/↑	↑ 0	↓ 0/↑
Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Paroxetin	SSRI	0/↓	0	↑	↓
Venlafaxin, Duloxetin	SNRI	↓	0/↑	↑	↓
Bupropion	NDRI	0	0	0/↑	0/↑
Mirtazapin	NaSSA	↑/0	↑	0	0/↑

TZA = trizyklische Antidepressiva, SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SNRI = Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, NDRI = Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, NaSSA = Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva, ↑ = Steigerung, ↓ = Verringerung, 0 = kein oder minimaler Effekt (in Anlehnung an Tabelle 2 von Wichniak et al., 2017).

1.3 EEG-basierte Neurobildung

Aufgrund seiner Nichtinvasivität, guten Verfügbarkeit und geringen Kosten ist das EEG ein wertvolles Instrument zur Identifikation von Biomarkern (Alhaj et al., 2011). Mit dessen Hilfe lassen sich elektrische Potenzialschwankungen über der Kopfhaut grafisch darstellen (Alhaj et al., 2011). Ein weiterer Vorzug des EEGs ist seine hohe zeitliche Auflösung (Alhaj et al., 2011). Allerdings gibt es keine genaue Antwort auf die Frage, wo im Gehirn die gemessene elektrische Aktivität generiert wurde (Alhaj et al., 2011). Um die Quelle der elektrischen Aktivität genauer zu bestimmen, kann das EEG mit bildgebenden Verfahren wie funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) oder Positronen-Emissions-Tomografie (PET) kombiniert werden (Alhaj et al., 2011). Eine andere Methode ist die *Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography Analysis* (LORETA), mit der durch mathematische Algorithmen die Ursprünge der elektrischen EEG-Daten ermittelt werden (Soutar, 2013). Sie verfügt über eine hohe zeitliche sowie eine bessere räumliche Auflösung als das EEG (Dattola et al., 2020).

Im vorliegenden Kapitel wird die Funktionsweise des EEGs und von LORETA beschrieben.

1.3.1 EEG

Das EEG misst elektrische Potenzialschwankungen zwischen einer Elektrode auf der Kopfhaut und einer Referenzelektrode, die i. d. R. gleichfalls am Kopf angebracht ist (Alhaj et al., 2011). Hierdurch kann die spontane elektrische Gehirnaktivität grafisch dargestellt werden (Olejniczak, 2006). Diese elektrische Aktivität entsteht durch hemmende oder aktivierende postsynaptische Signale an den Synapsen der Neurone (Olejniczak, 2006). Damit ein elektrisches Signal mittels EEG dargestellt werden kann, muss eine Ansammlung von Neuronen, die senkrecht zur Kopfhaut ausgerichtet sind, gleichzeitig und synchron feuern (Alhaj et al., 2011). Die Polarität des EEG-Signals spiegelt nicht die Aktivierung oder Hemmung eines neuronalen Netzwerks wider, sondern zeigt lediglich, dass elektrische Aktivität vorhanden ist (Alhaj et al., 2011).

Das rhythmische EEG besteht aus verschiedenen Wellenformen. Diese EEG-Oszillationen können in mehrere Frequenzbänder eingeteilt werden (Zschocke & Hansen, 2012):

- *Delta-Wellen* (0,5–4 Hz) im Tiefschlaf,
- *Theta-Wellen* (4–8 Hz) während eines Zustands der Schläfrigkeit,
- *Alpha-Wellen* (8–13 Hz) im entspannten Wachzustand und
- *Beta-Wellen* (> 13–30 Hz) in einem aufmerksamen Wachzustand.

Für diese Frequenzbänder können mittels quantitativer EEG-Analyse (QEEG) die Leistungsspektren (engl. *Power*) berechnet werden (Zschocke & Hansen, 2012). Die quantitative EEG-Analyse, auch Spektralanalyse genannt, ist eine computergestützte Verarbeitung von EEG-Daten (Zschocke & Hansen, 2012). So können diese quantitativ analysiert und bewertet werden. Mithilfe der Fast-Fourier-Transformation (FFT) wird aus den digitalisierten EEG-Daten die Power der Frequenzbänder berechnet (Zschocke & Hansen, 2012). Hierfür werden die EEG-Daten in ihre einzelnen Frequenzkomponenten zerlegt, aus denen sich die elektrische Aktivität des Gehirns zusammensetzt (Zschocke & Hansen, 2012). Es werden die Amplituden und Phaseninformationen der Frequenzkomponenten bestimmt (Zschocke & Hansen, 2012). Aus diesem Amplituden- und Phasenspektrum kann nun die Power des EEGs berechnet werden (Zschocke & Hansen, 2012). Der Begriff *absolute Power* beschreibt die Power eines bestimmten Frequenzbandes mit der Einheit μV^2 . Als *relative Power* wird der prozentuale Anteil der absoluten Power eines Frequenzbandes im Verhältnis zum gesamten EEG-Spektrum bezeichnet. Die FFT wurde bereits 1965 von Cooley und Tukey

entwickelt, um die zeitaufwendige Fourier-Transformation zu beschleunigen (Zschocke & Hansen, 2012).

1.3.2 Das inverse Problem und LORETA

Die Schwierigkeit, von der oberflächlich abgeleiteten elektrischen Aktivität auf den intrazerebralen Ursprungsort zu schließen, wird als *inverses Problem* bezeichnet. Allerdings sind auch EEG-Messungen an elektrophysiologische und neuroanatomische Gesetze gebunden (Pascual-Marqui et al., 2002). Es ist allgemein akzeptiert, dass die von Pyramidenzellen generierten postsynaptischen Signale der Ursprung der aufgezeichneten EEG-Daten sind (Pascual-Marqui et al., 2002). Um ein extrakranielles Signal aufzeichnen zu können, müssen die Pyramidenzellen senkrecht zur kortikalen Oberfläche ausgerichtet sein (Pascual-Marqui et al., 2002). Ihre synchronen postsynaptischen Potenziale summieren sich räumlich, wodurch sogenannte Cluster entstehen (Pascual-Marqui et al., 2002). Erst ab einer Größe von 40–200 mm² kann ein Cluster als extrakranielles Signal aufgezeichnet werden (Hämäläinen et al., 1993).

LORETA ist eine funktionelle Bildgebung basierend auf den beschriebenen elektrophysiologischen und neuroanatomischen Gesetzen und stellt einen linearen Lösungsversuch des inversen Problems dar (Pascual-Marqui et al., 1999; Pascual-Marqui et al., 1994). Die *Smoothness-Assumption* dieses Lösungsversuchs baut auf der Minimum-Norm-Methode von Hämäläinen und Ilmoniemi (1994) auf bzw. entwickelt sie weiter (Pascual-Marqui, 1995; Pascual-Marqui et al., 1994). Basierend darauf, dass benachbarte Neurone zeitgleich und synchron aktiv sind, werden durch die Smoothness-Assumption als Lösung des inversen Problems aus allen möglichen Quellen diejenigen ausgewählt, die am wahrscheinlichsten synchron aktiv sind (Pascual-Marqui et al., 1999). Das bedeutet, es wird die wahrscheinlichste dreidimensionale Verteilung der extrakraniell abgeleiteten Stromdichten berechnet (Pascual-Marqui et al., 1999).

LORETA nutzt ein dreischaliges sphärisches Kopfmodell, das auf dem digitalisierten Talairach-Atlas, ein Koordinatensystem des Gehirns, beruht (Talairach & Tournoux, 1988). Dieser wird vom Brain Imaging Centre, Montreal Neurologic Institute, bereitgestellt. Um die EEG-Elektrodenpositionen im dreidimensionalen Raum zu registrieren, werden die von Towle

et al. (1993) vorgeschlagenen EEG-Koordinaten verwendet. Der Lösungsraum besteht aus der grauen Substanz und dem Hippocampus (Pascual-Marqui, 1999). Ein Voxel, d. h. ein Volumenelement, ist der grauen Substanz zuzuteilen, wenn es folgende Kriterien erfüllt (Pascual-Marqui, 1999):

- Es besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass es zur grauen Substanz gehört als zur weißen;
- es besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass es zur grauen Substanz gehört als zum Liquor und
- die Wahrscheinlichkeit, dass das Voxel zur grauen Substanz gehört, ist höher als 33 %.

Hierdurch wird der Lösungsraum von LORETA in 2394 Voxel mit einer Größe von $7 \times 7 \times 7$ mm eingeteilt (Pascual-Marqui, 1999).

1.3.3 Lokalisationsgenauigkeit von LORETA

LORETA besitzt eine höhere Lokalisationsgenauigkeit als Lokalisationsmethoden wie die Minimum Norm, Weighted Minimum Norm, Backus und Gilbert oder Weighted Resolution Optimization, da der theoretische Lokalisationsfehler nur zwei bis drei Voxel beträgt und somit gering ist (Pascual-Marqui, 1999; Pascual-Marqui, 1995). Die übrigen Lösungsansätze weisen vor allem in tieferen kortikalen Bereichen eine höhere Fehlerwahrscheinlichkeit auf (Pascual-Marqui, 1999). Die Lokalisationsgenauigkeit von LORETA konnte durch unabhängige Studien mit fMRT (Mobascher et al., 2009; Mulert et al., 2004; Olbrich et al., 2009), PET (Pizzagalli et al., 2003; Pizzagalli et al., 2004) und intrakraniellen EEG-Messungen (Zumsteg et al., 2006) bestätigt werden. Diese Ergebnisse sind ebenfalls auf die *Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography Analysis* (sLORETA) übertragbar (Pascual-Marqui et al., 2002).

1.3.4 sLORETA

sLORETA ist eine weiterentwickelte Version der LORETA-Methode und wird in der vorliegenden Arbeit verwendet. Die Lokalisation der Quellen erfolgt durch Schätzungen der standardisierten Stromdichte (Pascual-Marqui, 2002). sLORETA verwendet hierbei ein realistisches Kopfmodell (Fuchs et al., 2002) anhand des Montreal-Neurological-Institute(MNI)-152-Hirnmodells (Mazziotta et al., 2001). Der dreidimensionale Lösungsraum ist auf die kortikale graue Substanz beschränkt, die entsprechend des probalistischen Talairach-Atlas (Lancaster et al., 2000) bestimmt wurde. Die Standardelektrodenpositionen auf der MNI152-Kopfhaut wurden von Valer et al. (2007) und Oostenveld und Praamstra (2001) übernommen. Das intrazerebrale Volumen besteht aus 6239 Voxeln mit einer Kantenlänge von 5 mm. Die durch sLORETA generierten Bilder stellen die standardisierte elektrische Aktivität jedes Voxels im MNI-Koordinatensystem dar. Anatomische Bereiche wie die Brodmann-Areale werden ebenfalls auf Basis des MNI- Koordinatensystem angegeben, wobei eine entsprechende Korrektur für das Talairach-System erfolgt (Brett et al., 2002).

Für die Berechnung verwendet sLORETA die Schätzungen der Stromdichte aus der Minimum-Norm-Methode als Grundlage (Pascual-Marqui, 2002). Diese Schätzungen werden standardisiert, indem die geschätzte totale Dipolstärke für jedes Voxel auf die erwartete Standardabweichung der Schätzung bezogen wird (Pascual-Marqui, 2002). Die Ursache für die prognostizierte Varianz der Daten liegt vor allem in der Dipolquelle selbst sowie in verrauschten Messungen (Pascual-Marqui, 2002). Durch die Standardisierung werden keine Stromdichtewerte, sondern *pseudo-statistische* Werte gebildet, die die Schätzung der Aktivität der Voxel darstellen (Pascual-Marqui, 2002).

Der Vorteil von sLORETA besteht in deren besonderer Eigenschaft, unter idealen Bedingungen eine Lokalisationsgenauigkeit von hundert Prozent aufzuweisen. Somit wird der Lokalisationsfehler von zwei bis drei Voxel bei LORETA durch sLORETA auf null gesenkt (Pascual-Marqui et al., 2002). Die Lokalisationsgenauigkeit wurde sowohl theoretisch (Greenblatt et al., 2005; Sekihara et al., 2005) als auch experimentell bestätigt (Pascual-Marqui, 2002).

Der Nachteil von LORETA/sLORETA liegt in der geringen räumlichen Auflösung, die zudem mit zunehmender Tiefe des elektrischen Signals abnimmt. Daher ist es von Bedeutung, möglichst artefaktfreie Daten zu verwenden (Pascual-Marqui, 2002).

1.4 EEG-Biomarker für das Therapieansprechen bei Depression

Aufgrund der langen Wirklatenz von Antidepressiva und psychotherapeutischer Verfahren (Bundesärztekammer (BÄK), 2022) ist die Identifikation von prognostischen Biomarkern bei Depressionen von hoher Relevanz. Die *Biomarkers Definitions Working Group* (2001) definiert den Terminus Biomarker wie folgt: „Ein Merkmal, das objektiv gemessen und als Indikator für normale biologische Prozesse, pathogene Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf eine therapeutische Maßnahme betrachtet wird.“

Bisher wurden zahlreiche Parameter der Genetik, Neuroendokrinologie, Neurobildung und klinische Merkmale als potenzielle Biomarker für die Therapieresponse vorgeschlagen. Allerdings konnte noch kein Biomarker in den klinischen Alltag integriert werden (Bundesärztekammer (BÄK), 2022). So wurden viele Prädiktoren aus dem Bereich der Genetik (Frodl, 2017) und der Neurobildung (Wade & Iosifescu, 2016) noch nicht repliziert, wobei insbesondere Biomarker der letztgenannten noch in größeren Studien validiert werden müssen (Fonseka et al., 2018). Des Weiteren stellen die hohen Kosten der Neurobildung (z. B. fMRT) ein Hindernis für eine allgemeine klinische Anwendung dar (Iosifescu, 2011).

Eine neurophysiologische Messmethode, mit der vielversprechende Prädiktoren für den Therapieerfolg identifiziert wurden, ist das EEG. Das folgende Unterkapitel stellt einen Überblick über prognostische Biomarker für Depression mittels EEG sowie deren Limitationen dar.

1.4.1 Alpha-Power und hemisphärische Alpha-Asymmetrie

Alpha-Wellen treten bei Entspannung und geschlossenen Augen auf und nehmen bei Schläfrigkeit und durch das Öffnen der Augen ab (Wade & Iosifescu, 2016). In einigen Studien wurde eine höhere Alpha-Power bei depressiven Patienten festgestellt, die auf verschiedene Antidepressiva ansprachen (Bruder et al., 2008; Tenke et al., 2011; Ulrich et al., 1984). Allerdings war dies in einer Reihe weiterer Untersuchungen nicht replizierbar (Arns et al., 2016; Bruder et al., 2001; Knott et al., 2000; Knott et al., 1996). So zeigte sich in einer groß angelegten multizentrischen Studie mit 664 depressiven Patienten, die mit Escitalopram, Sertralin oder Venlafaxin behandelt wurden, dass sich die Alpha-Power bei Respondern und

Non-Respondern nicht unterschied (Arns et al., 2016). Allerdings konnte bei Frauen anhand der hemisphärischen Alpha-Symmetrie das Therapieansprechen auf Escitalopram und Sertralin vorhergesagt werden. Weibliche Responder, die diese Antidepressiva erhielten, zeigten eine höhere Alpha-Power auf der rechten frontalen Hemisphäre im Vergleich zur linken. Ähnliche Ergebnisse berichteten Bruder et al. (2001) in einer kleineren Studie. Sie fanden heraus, dass weibliche Non-Responder auf eine Therapie mit Fluoxetin weniger Alpha-Power auf der rechten Hemisphäre aufwiesen. In einer späteren Erhebung konnten sie dieses Ergebnis replizieren, wobei männliche und weibliche Non-Responder weniger Alpha-Power auf der rechten Hemisphäre zeigten als Responder (Bruder et al., 2008). Baskaran et al. (2016) beobachteten, dass Responder mehr Alpha-Power auf der linken Hemisphäre aufwiesen als Non-Responder.

Obwohl die Alpha-Power ein vielversprechender Biomarker für das Therapieansprechen ist, konnten die initialen Befunde in einer großen Studie nicht bestätigt werden, was ihren Einsatz als prognostischen Biomarker infrage stellt (Wade & Iosifescu, 2016). Dagegen wurde anhand der hemisphärischen Alpha-Asymmetrie auch in einer großen Studie zwischen Respondern und Non-Respondern differenziert, was ihren möglichen Nutzen als prognostischen Biomarker unterstreicht. Allerdings scheint ihre Effektivität abhängig von Geschlecht sowie der Antidepressivaklasse zu sein (Arns et al., 2016). Zudem wird die hemisphärische Alpha-Asymmetrie durch verschiedene Montagesysteme (z. B. Ohrreferenz statt Common-Average) der EEG-Elektroden beeinflusst, sodass Studien nur eingeschränkt vergleichbar sind (Hagemann et al., 2001).

1.4.2 Theta-Cordance

Cordance ist ein Parameter des quantitativen EEGs. Mittels eines mathematischen Algorithmus werden für jede Elektrode die Informationen der absoluten und relativen Power der EEG-Spektren kombiniert (Leuchter et al., 1999). Die daraus resultierenden Werte haben eine stärkere Korrelation mit dem regionalen Blutfluss als die alleinigen Werte der absoluten und relativen Power (Leuchter, 1994; Leuchter et al., 1994; Leuchter et al., 1999). Frühzeitige Cordance-Veränderungen ermöglichen die Prädiktion eines späteren Therapieansprechens (Widge et al., 2019). In den meisten Studien wurde eine Abnahme der Theta-Cordance

innerhalb der ersten Therapiewoche bei Respondern gefunden (Bares et al., 2008; Bares et al., 2007; Bares et al., 2015; Bares et al., 2019; Cook & Leuchter, 2001; Cook et al., 2002; Cook et al., 2005; de la Salle et al., 2020; Leuchter et al., 2002). Die Reduktion der präfrontalen Theta-Cordance konnte das Ansprechen auf eine Therapie mit einer Genauigkeit von 72–88 % vorhersagen (Wade & Iosifescu, 2016). In zwei Studien wurde jedoch beobachtet, dass nicht eine Reduktion, sondern eine Erhöhung der Theta-Cordance ein Therapieansprechen vorhersagte (Adamczyk et al., 2015; Broadway et al., 2012). Allerdings untersuchten Adamczyk et al. (2015) die Theta-Cordance als erste und bisher einzige Gruppe während des tonischen REM-Schlafs. Broadway et al. (2012) dagegen prüften, ob Theta-Cordance ein Therapieansprechen auf eine Therapie mit Deep-Brain-Stimulation vorhersagt. Interessanterweise wurde bei Placebo-Respondern entweder keine Veränderung der Theta-Cordance (Cook et al., 2002) oder deren Erhöhung (Leuchter et al., 2002) beobachtet.

Während andere EEG-Biomarker Responder und Non-Responder bereits vor Therapiebeginn differenzieren, ist mittels Theta-Cordance eine Unterscheidung erst nach zwei bis sieben Tagen nach Beginn einer medikamentöser Behandlung möglich (Wade & Iosifescu, 2016). Aufgrund der Komplexität der verwendeten EEG-Parameter ist es zudem schwierig, die zugrunde liegenden Mechanismen zu identifizieren (Wade & Iosifescu, 2016). Des Weiteren steht noch die Replikation mit größeren Stichproben aus (Wade & Iosifescu, 2016). Daher sehen Widge et al. (2019) den routinemäßigen Gebrauch der Theta-Cordance als Biomarker noch nicht als empfehlenswert an.

1.4.3 Antidepressant Treatment Response Index

Der *Antidepressant Treatment Response Index* (ATR) ist ein Parameter des QEEGs, der verschiedene EEG-Komponenten kombiniert: relative Alpha- und Theta-Power, Alpha-Power aus zwei Alpha-Bändern sowie die Veränderung der Alpha-Power zwischen Therapiebeginn und einwöchiger Behandlung (Wade & Iosifescu, 2016). Das erste Mal wurde der ATR prospektiv als neurophysiologischer Biomarker für Therapieresponse in der Studie *Biomarker for Rapid Identification of Treatment Effectiveness in Major Depression* (BRITE-MD) untersucht (Leuchter et al., 2009a; Leuchter et al., 2009b). In dieser multizentrischen Studie erhielten 220 depressive Patienten Escitalopram für eine Woche. Danach wurden sie entweder

weiterhin mit Escitalopram behandelt, auf Bupropion umgestellt oder erhielten Bupropion und Escitalopram. Für alle drei Gruppen betrug die Genauigkeit des ATR 74 % in der Vorhersage von Response und Remission (Leuchter et al., 2009a). Der ATR war prädiktiv für den Therapieerfolg mit Escitalopram oder Bupropion als Monotherapie. Nach Festlegung eines retrospektiven Schwellenwerts hatten depressive Patienten, die oberhalb dieses Wertes lagen, eine 2,4-fach höhere Wahrscheinlichkeit, auf eine Monotherapie mit Escitalopram anzusprechen, verglichen mit depressiven Patienten, die unterhalb des Schwellenwertes lagen (Leuchter et al., 2009b). Depressive Patienten mit einem ATR-Wert unterhalb des Schwellenwerts hatten eine 1,9-fach höhere Wahrscheinlichkeit nach der Umstellung auf Bupropion zu respondieren, im Vergleich zu depressiven Patienten, die weiterhin mit Escitalopram behandelt wurden. In zwei kleineren Studien war der ATR auch prädiktiv für das Ansprechen auf Fluoxetin (Hunter et al., 2011) und Reboxetin (Caudill et al., 2015). Interessanterweise zeigte sich keine Korrelation zwischen einer Response auf Placebo und ATR (Hunter et al., 2011). Cook et al. (2020) untersuchten in einer größeren, prospektiven Studie (N = 129), ob depressive Patienten mit höheren ATR-Werten eher unter einer Antidepressivatherapie remittieren würden als depressive Patienten mit niedrigen ATR-Werten. Die Teilnehmenden erhielten nach einwöchiger Therapie mit Escitalopram nach dem Zufallsprinzip Escitalopram oder Bupropion. Die Remissionsrate in der Escitalopram-Gruppe war bei denjenigen, bei denen der ATR eine Remission vorausgesagt hatte, signifikant höher als bei denjenigen, bei denen keine Remission vorausgesagt wurde (60,4 % bzw. 30,0 %).

Insgesamt scheint ATR nicht nur ein nützliches Werkzeug in der Vorhersage der Effektivität des Therapieerfolgs zu sein, sondern zudem für die Auswahl des Antidepressivums (Baskaran et al., 2012). Allerdings ist es auch bei dem ATR-Biomarker schwierig, die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen auszumachen (Wade & Iosifescu, 2016). Des Weiteren ist der ATR urheberrechtlich geschützt und seine Verfügbarkeit dadurch eingeschränkt (Wade & Iosifescu, 2016). So steht aktuell noch eine Replikation durch unabhängige Gruppen aus, was für seine klinische Anwendung nötig ist (Widge et al., 2019).

1.4.4 Event-related Potentials

Nach der Präsentation eines visuellen oder auditiven Stimulus können mithilfe des EEGs charakteristische wellenförmige Antworten aufgezeichnet werden, die elektrische Potenziale des zentralen Nervensystems darstellen (Alhaj et al., 2011). Diese *Event-related Potentials* (ERPs) zeichnen sich durch charakteristische Spitzen und Mulden in ihrer Wellenform aus, die den positiven und negativen Ladungsschwankungen entsprechen (Alhaj et al., 2011). Diese Ausschläge werden als sogenannte *Komponenten* bezeichnet (Alhaj et al., 2011). Es wurden verschiedene Komponenten identifiziert, die anhand der Ausrichtung ihrer Wellenform (P für positiv und N für negativ) sowie ihres spezifischen zeitlichen Auftretens nach Stimulusexposition benannt werden (Picton et al., 2000). In Bezug auf Depression wurden vor allem P3 und das *Loudness Dependence of Auditory Evoked Potentials* (LDAEP) untersucht (Olbrich et al., 2016).

P3 ist eine positive Welle, die 300 ms nach einem auditorischen Stimulus auftritt (Wade & Iosifescu, 2016) und mit Aufmerksamkeit sowie mit der Verarbeitung auditorischer Informationen in Verbindung gebracht wird (Mulert et al., 2004; Volpe et al., 2007). Einige Studien zeigten einen Zusammenhang von P3 (Amplitude, Latenz) und einem Therapieansprechen auf Antidepressiva (İşintaş et al., 2012; Jaworska et al., 2013; Kalayam & Alexopoulos, 1999; Paige et al., 1994; Vandoolaeghe et al., 1998) sowie kognitiver Verhaltenstherapie (White et al., 2021). Allerdings wurde in der multizentrischen iSPOT-D-Studie mit 1008 depressiven Patienten kein Zusammenhang zwischen P3 und einem Therapieansprechen gefunden (van Dinteren et al., 2015).

Laut Olbrich et al. (2016) ist LDAEP ein robusterer Prädiktor für das Therapieansprechen auf Antidepressiva als P3. Es besteht aus den Komponenten N1 und P2, wobei 100–200 ms nach der Präsentation eines auditiven Stimulus zunächst ein negativer Ausschlag (N1) auftritt, gefolgt von einem positiven Ausschlag (P2) (Alhaj et al., 2011). Charakteristisch ist zudem, dass sich die Amplitude der N1/P2-Welle mit zunehmender Lautstärke des Stimulus ändert (Mumtaz et al., 2015). Es wird angenommen, dass LDAEP die serotonerge Aktivität im primären auditorischen Kortex darstellt, wobei niedrige LDAEP-Werte auf höhere Serotonin-Werte im Gehirn hinweisen. Mehreren Studien zufolge war ein hoher LDAEP-Wert prädiktiv für ein Therapieansprechen auf ein SSRI (Gallinat et al., 2000; Jaworska, Blondeau, et al., 2013; Juckel et al., 2007; Lee et al., 2015; Lee et al., 2005; Mulert et al., 2002; Mulert et al., 2007;

Paige et al., 1994). Eine aktuelle Metaanalyse mit 241 Patienten ergab, dass ein starkes LDAEP vor Therapiebeginn ein Ansprechen auf eine Therapie mit einem SSRI mit einer moderaten Effektgröße vorhersagt (Yoon et al., 2021). Linka et al. (2005) fanden zudem eine Korrelation von niedrigeren N1-Amplitudenanstiegen und einem besseren Ansprechen auf Reboxetin. Allerdings ging aus drei weiteren Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen LDAEP und einem Therapieansprechen auf Reboxetin hervor (Juckel et al., 2007; Mulert et al., 2007). Des Weiteren war in zwei Studien keine Verbindung zwischen LDAEP und einem Therapieansprechen erkennbar (Lee et al., 2020; Linka et al., 2009).

Die Ergebnisse zu P3 sind inhomogen. In einer groß angelegten Studie wurde kein Zusammenhang zwischen P3 und einem Therapieansprechen ermittelt (van Dinteren et al., 2015). Untersuchungen zu LDAEP enthielten oftmals keinen einheitlichen Grenzwert, sondern Vergleiche der stärkeren 50%-LDAEP-Werte mit den schwächeren (Wade & Iosifescu, 2016). Des Weiteren wurden keine Angaben zu Sensitivität und Spezifität gemacht (Mumtaz et al., 2015). Laut Wade et al. (2016) sowie Mumtaz et al. (2015) sind weitere Studien nötig, um herauszufinden, ob sich LDAEP als Prädiktor für die Response auf Antidepressiva eignet.

1.4.5 Techniken des maschinellen Lernens

Einen neuen Ansatz zur Identifikation prognostischer Biomarker stellt das maschinelle Lernen dar. Mithilfe künstlicher Intelligenz können Daten, z. B. aus der Neurobildgebung und Patientenakten, analysiert werden (Eickhoff & Heinrichs, 2021). Bei Studien, die klassische statistische Verfahren anwenden, wird untersucht, ob Unterschiede und Zusammenhänge innerhalb einer Stichprobe als Zufall zu betrachten sind (Eickhoff & Heinrichs, 2021). Dagegen werden durch maschinelles Lernen Muster herausgearbeitet, die auf Einzelpersonen anwendbar sind (Eickhoff & Heinrichs, 2021). Außerdem wird untersucht, mit welcher Genauigkeit sie auf eine einzelne Person anwendbar sind (Eickhoff & Heinrichs, 2021).

In einem aktuellen Review untersuchten Watts et al. (2022) 15 Studien mit 758 depressiven Patienten, bei denen Techniken des maschinellen Lernens als Prädiktor für das Therapieansprechen auf Antidepressiva oder repetitive transkranielle Magnetstimulation verwendet wurden. Alle Erhebungen zusammen erreichten bei 83,93 % eine korrekte

Zuordnung von Responder und Non-Responder. Die Sensitivität und Spezifität lagen retrospektiv bei 77,96 % sowie 84,60 % und die Fläche unter der Kurve betrug 0,850.

Allerdings fehlen auch für diese Biomarker eine prospektive Validierung sowie eine erfolgreiche Replikation, insbesondere mit größeren Stichproben (Watts et al., 2022).

1.5 rACC

Die Baseline-Aktivität des rostralen anterioren cingulären Kortex (rACC) ist ein weiterer vielversprechender Biomarker für die Response auf eine antidepressive Therapie (Pizzagalli et al., 2018). Die rACC-Aktivität wurde mittels bildgebender Verfahren wie PET, MRT/fMRT, aber auch mittels EEG sowohl bei gesunden Probanden als auch bei depressiven Patienten in Ruhe und während kognitiver Leistungstests untersucht (z. B. Mayberg, 1997b; Pizzagalli et al., 2001; Salvatore et al., 2009; Siegle et al., 2006). Pizzagalli (2011) hob in seinem Review die Bedeutung der Theta-Aktivität im rACC in Ruhe als Biomarker für Therapieresponse bei Depressionen hervor. Gemäß dem Wissensstand der Autorin wurde die Theta-Aktivität im rACC als potenzieller Prädiktor für ein Therapieansprechen auf Antidepressiva noch nicht im Schlaf untersucht.

In diesem Kapitel wird näher auf die Anatomie des rACCs, seine mögliche Funktion als Biomarker und seine Rolle während des REM-Schlafes eingegangen.

1.5.1 Anatomie und Funktion des (r)ACCs

Der ACC ist der anteriore Bereich des cingulären Kortex und wie dieser ein Hauptbestandteil des limbischen Systems. Der cinguläre Kortex wird aufgrund seiner heterogenen Zytoarchitektur, seiner unterschiedlichen Verbindungen zu anderen Gehirnarealen sowie aufgrund unterschiedlicher Funktionen in einen anterioren und einen posterioren Teil gegliedert (Bush et al., 2000; Vogt et al., 1992). Der ACC selbst kann ebenfalls anhand seiner Zytologie, Rezeptorarchitektur, Funktion und der Verbindungen zu anderen Gehirnarealen differenziert werden. Vor dem Genu des Corpus callosum ist der rACC lokalisiert, der das Brodmann-Areal

(BA) 32 sowie die inferioren Teile des BA 24 umfasst (Pizzagalli, 2011; Vogt et al., 1995) (vgl. Abbildung 1). Der subgenuale ACC (sgACC) liegt unterhalb des Genu des Corpus callosum und besteht aus dem BA 25 und den kaudalen Anteilen des BA 32 und des BA 24 (Pizzagalli, 2011; Vogt et al., 1995). Der dorsale ACC (dACC) entspricht den kaudalen Anteilen von BA 24' und BA 32' sowie den cingulären Motorgebieten (Pizzagalli, 2011; Vogt et al., 1995).

Funktionell lässt sich der ACC in einen *affektiven Teil* und einen *kognitiven Teil* gliedern (Devinsky et al., 1995) (vgl. Abbildung 1). Letzterer umfasst den dACC (BA 24' und 32'), besitzt starke Verbindungen zum dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), zu Motorgebieten, zum parietalen Kortex sowie zum Rückenmark und dient der Verarbeitung kognitiv anspruchsvoller Informationen (Devinsky et al., 1995). Dagegen schließt der affektive Teil den rACC sowie subgenuale Gebiete ein (BA 25, 33 und den rostralen Teil von BA 24) und weist zahlreiche Verbindungen zu limbischen und paralimbischen Strukturen auf: u. a. zur Amygdala, zur periaquäduktalen grauen Substanz und zu autonomen Hirnstammkernen (Devinsky et al., 1995). Seine Funktionen umfassen die Regulation endokriner und autonomer Reaktionen auf stressreiche Ereignisse, emotionales Lernen sowie emotionalen Ausdruck und die emotionale Bewertung interner wie externer Stimuli (Devinsky et al., 1995).

Verschiedene Veränderungen der einzelnen Regionen des ACCs wurden mit Depressionen in Verbindung gebracht. Neben der Hyperaktivität der rACC-Aktivität, die einem Therapieansprechen vorausgeht (z. B. Korb et al., 2009; Mulert et al., 2007; Pizzagalli et al., 2001), wurde bei depressiven Patienten ebenfalls eine Hyperaktivität im sgACC (Mayberg, 2003) sowie eine Hypoaktivität im dACC (Davidson et al., 2002) beschrieben. Dieses komplexe Aktivitätsmuster liegt vermutlich darin begründet, dass der ACC bezüglich seiner Funktionen und seiner Struktur ein heterogenes Gewebe ist (Palomero-Gallagher et al., 2008).

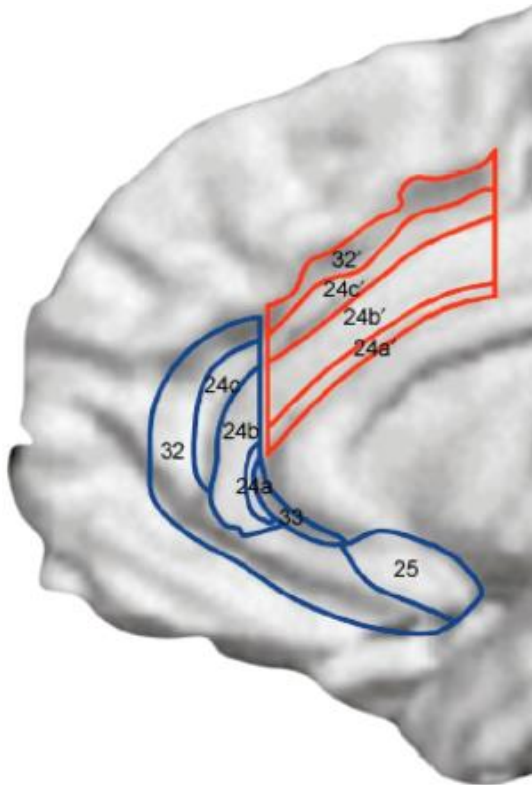


Abbildung 1: Schematische Darstellung des ACC anhand der Brodman-Areale. Der kognitive Teil des ACC ist rot markiert und der affektive Teil blau. Der rostrale ACC besteht aus den BA32 und BA24ab. Der dorsale ACC umfasst die kaudalen Teile des BA24' und BA32'. Der subgenuale ACC entspricht BA25.

Abdruck mit Genehmigung von Elsevier aus Trends in Cognitive Sciences. Volume 4, Bush G., Luu P., Posner M. I, Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex, 215–222, Copyright Elsevier (2000).

1.5.2 rACC-Aktivität als Biomarker

Der rACC ist einer der am häufigsten erforschten Biomarker für die Therapieresponse bei Depression (Olbrich & Arns, 2013). In Studien mit gesunden Versuchspersonen konnte mittels Magnetenzephalografie (MEG), EEG und PET gezeigt werden, dass die Quelle der Theta-Aktivität im Wachzustand größtenteils im ACC liegt (Asada et al., 1999; Ishii et al., 1999; Pizzagalli et al., 2003). In zwei Studien, in denen MEG und EEG genutzt wurden, wurde im Wesentlichen der ACC als Quelle für die Theta-Aktivität bei gesunden Versuchspersonen identifiziert (Asada et al., 1999; Ishii et al., 1999). Dieses Ergebnis wurde in einer PET-Studie bei gesunden Versuchspersonen im Wachzustand repliziert (Pizzagalli et al., 2003).

In den Fokus der Biomarkerforschung für Depressionen trat der rACC, nachdem Mayberg und Kollegen (1997a) einen Zusammenhang zwischen einer Überaktivität im rACC vor Behandlungsbeginn und einem späteren Therapieansprechen nachweisen konnten (Olbrich & Arns, 2013). In einem umfassenden Review stellte Pizzagalli (2011) die rACC-Aktivität in Ruhe als vielversprechenden Prädiktor für die Therapieresponse bei Depressionen vor. In dieser Metaanalyse wurden 23 Studien mit unterschiedlichen bildgebenden Verfahren (fMRT, PET, Single-Photon-Emissionscomputertomografie, LORETA) eingeschlossen. In 19 Erhebungen zeigte sich, dass eine erhöhte rACC-Aktivität im unmedizierten Zustand eine bessere Therapieresponse vorhersagt. In 13 dieser Studien wurde die rACC-Aktivität in Ruhe getestet und in sechs kamen einfache Aufgaben zum Einsatz, z. B. das passive Beobachten emotionaler Bilder (Salvadore et al., 2009). Jedoch ergaben vier Studien, die aufgrund fehlender Angaben nicht in die Metaanalyse aufgenommen wurden, keinen Unterschied der rACC-Aktivität im unmedizierten Zustand zwischen Respondern und Non-Respondern (Little et al., 2005; Milak et al., 2009; Siegle et al., 2006; Teneback et al., 1999). Dabei kam eine medikamentöse Therapie mit Paroxetin und anderen Antidepressiva (Milak et al., 2009), Bupropion oder Venlafaxin (Little et al., 2005), transkranielle Magnetstimulation (TMS) (Teneback et al., 1999) oder kognitive Verhaltenstherapie (Siegle et al., 2006) zum Einsatz. Dagegen wurde in vier weiteren Studien ein gegenteiliger Zusammenhang gefunden, d. h. eine verminderte rACC-Aktivität vor Behandlungsbeginn sagte ein Therapieansprechen der depressiven Patienten voraus (Brody et al., 1999; Kennedy et al., 2007; McCormick et al., 2007; Mottaghy et al., 2002). Diese entgegengesetzten Ergebnisse könnten durch den Einsatz verschiedener Bildgebungsmethoden und Studiendesigns oder durch die nicht identische Auswahl der BA erklärt werden (Pizzagalli, 2011). Des Weiteren unterscheiden sich die Untersuchungen in ihrer Methodik (Pizzagalli, 2011). So wurden einige Studien im Ruhezustand und andere während eines Leistungstests durchgeführt (Pizzagalli, 2011). Insgesamt zeigte sich dennoch eine hohe Effektstärke (Cohen's $d = 0,92$) (Pizzagalli, 2011). Der Zusammenhang zwischen erhöhter rACC-Aktivität und erhöhter Therapieresponse scheint robust zu sein, da er unter verschiedenen Therapieformen (z. B. Behandlung mit unterschiedlichen Antidepressivagruppen, Schlafentzug, TMS) und mit verschiedenen Bildgebungen replizierbar war (Pizzagalli, 2011).

Speziell die Theta-Aktivität des rACCs scheint eine Prädiktion auf die Response auf eine antidepressive Therapie zu ermöglichen. Mehrere unabhängige Forschergruppen zeigten, dass eine erhöhte Theta-Aktivität im rACC vor Behandlungsbeginn in Ruhe mit dem späteren

Ansprechen auf eine antidepressive Therapie korreliert (Korb et al., 2009; Mulert et al., 2007; Pizzagalli et al., 2001; Rentzsch et al., 2014). Pizzagalli und Kollegen benutzten 2001 als erstes Forscherteam LORETA, um die Korrelation der rACC-Theta-Aktivität und einer möglichen Therapieresponse zu untersuchen. 18 unmedizierte depressive Patienten erhielten eine antidepressive Therapie mit Nortriptylin. Vier bis sechs Monate nach Therapiebeginn repondierten 16 der 18 depressiven Patienten. Es stellte sich heraus, dass eine Hyperaktivität des Theta-Bandes im rACC vor Therapiebeginn mit der Ausprägung des zukünftigen Therapieerfolges korrelierte. Weitere Analysen bestätigten diesen Zusammenhang lediglich für das Theta-Band. Auch Mulert und Kollegen (2007) fanden in ihrer Arbeit, dass Responder im Vergleich zu Non-Respondern nach einer Behandlung mit Citalopram oder Reboxetin vor Therapiebeginn eine höhere rACC-Theta-Aktivität aufwiesen. Rentzsch et al. (2014) zeigten in einer Post-hoc-Reanalyse, dass Responder eine höhere Theta-Power im perigenualen/anteriore dorsalen ACC als Non-Responder aufwiesen. Sie untersuchten 31 depressive Patienten, die mit verschiedenen Antidepressiva behandelt wurden. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie fanden Korb und Kollegen (2009) heraus, dass Responder eine signifikant höhere Theta-Aktivität im rACC vor Therapiebeginn aufwiesen als Non-Responder. Die medikamentöse Therapie bestand aus dem SSRI Fluoxetin und dem SNRI Venlafaxin. Interessanterweise war der genannte Unterschied lediglich bei Respondern nachweisbar, die ein Antidepressivum erhielten, und nicht bei jenen, die auf ein Placebo repondierten. Zudem konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass bereits eine Epoche von 30 Sekunden ausreicht, um anhand der Theta-Aktivität Responder und Non-Responder zu unterscheiden.

Ein weiteres relevantes Ergebnis fanden Hunter und Kollegen (2013). In ihrer Arbeit untersuchten sie bei depressiven Patienten, ob der Zeitpunkt der Messung der Theta-Aktivität im rACC die Prädiktion der Therapieresponse beeinflusst. Die Untersuchung der erkrankten Patienten erfolgte zunächst fünf Wochen vor Eindosierung eines Antidepressivums und im Anschluss erneut direkt Beginn der Medikation. In die Studie wurden 69 depressive Patienten eingeschlossen, die eine Medikation mit Sertralin oder Placebo in einem Verhältnis von 1:3 (Medikation vs. Placebo) erhielten. Fünf Wochen nach Therapiebeginn fand eine letzte, dritte EEG-Messung statt. Depressive Patienten, die nach fünf Wochen nicht auf eine Therapie mit Placebo repondierten, erhielten nun eine Therapie mit Sertralin, die langsam auf 150 mg/d aufdosiert wurde. Im Anschluss repondierten sieben depressive Patienten, wohingegen 15 nicht auf die Therapie ansprachen. Es konnte reproduziert werden, dass eine erhöhte Theta-

Aktivität vor Therapiebeginn mit einer Therapieresponse assoziiert ist. Bei einer Messung direkt vor Therapiebeginn war der Unterschied der Theta-Aktivität im rACC zwischen Respondern und Non-Respondern stärker ausgeprägt als fünf Wochen vor Therapiebeginn. In einer Subgruppen-Analyse zeigte sich, dass bei Antidepressiva-naiven depressiven Patienten eine höhere Theta-Aktivität mit einer stärkeren Therapieresponse assoziiert war. Dagegen zeigten depressive Patienten, die zuvor bereits Antidepressiva erhalten hatten und eine niedrige rACC-Theta-Aktivität aufwiesen, ein besseres Therapieansprechen.

Des Weiteren konnte Pizzagalli et al. (2018) in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 248 depressiven Patienten zeigen, dass eine höhere Theta-Aktivität im rACC vor Therapiebeginn und nach einer Woche eine stärkere Verbesserung der Symptomatik vorhersagt.

1.5.3 ACC während des REM-Schlafes

Eine zentrale Frage ist, woher die auf der Kopfoberfläche mittels QEEG gemessenen Theta-Frequenzbänder im Schlaf stammen. Aus zwei Untersuchungen, die die Gehirnaktivität von an Epilepsie erkrankten Patienten mittels intrazerebraler Elektroden untersuchten, geht hervor, dass die Theta-Wellen während des REM-Schlafes im ACC generiert werden (Nishida et al., 2004; Vijayan et al., 2017). Außerdem konnten Nishida et al. (2004) Theta-Oszillationen im ACC sowohl im Wachzustand als auch im REM-Schlaf nachweisen, nicht jedoch während des Tiefschlafs.

Des Weiteren scheint der ACC während des REM-Schlafes wenigstens bei gesunden Patienten stärker perfundiert zu sein als im Wachzustand (Braun et al., 1997; Maquet, 1996). Zwar berichteten Nofzinger et al. (2001), dass sich bei depressiven Patienten keine höhere Perfusion im ACC während des REM-Schlafes zeigte, aber dieses Ergebnis scheint angesichts der kleinen Versuchspersonenzahl (N = 5) kaum repräsentativ zu sein. So geht aus einer PET-Studie hervor, dass unmedizierte depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen während des REM-Schlafes einen höheren Glukosemetabolismus in limbischen und anterioren paralimbischen Regionen (ACC, Hippocampus, medialer präfrontaler Kortex und ventrales Pallidum) aufweisen (Nofzinger et al., 2004).

Dagegen ist der DLPFC bzw. der präfrontale Kortex während dem REM-Schlaf am wenigstens durchblutet (Braun et al., 1998; Braun et al., 1997; Maquet, 1996). Braun et al. (1997) zeigten, dass der präfrontale Kortex, der den ACC anatomisch umgibt, während des REM-Schlafes im Vergleich zu allen anderen Schlafstadien am geringsten perfundiert ist. In einer weiteren Studie konnten sie replizieren, dass der DLPFC während des REM-Schlafes weniger aktiv ist als im SWS oder während des Wachzustandes (Braun et al., 1998). Maquet et al. (1996) fanden, dass der Blutfluss im DLPFC negativ mit dem Auftreten von REM-Schlaf korreliert. Hierdurch wird während des REM-Schlafes eine bessere *Signal-to-Noise-Ratio* erreicht, da der ACC maximal aktiv ist und das umliegende Gewebe dagegen minimal aktiv ist, sodass weniger Signale des präfrontalen Kortex die Messung des ausgewählten Bereiches (nämlich ACC) beeinflussen können (vgl. Abbildung 2).

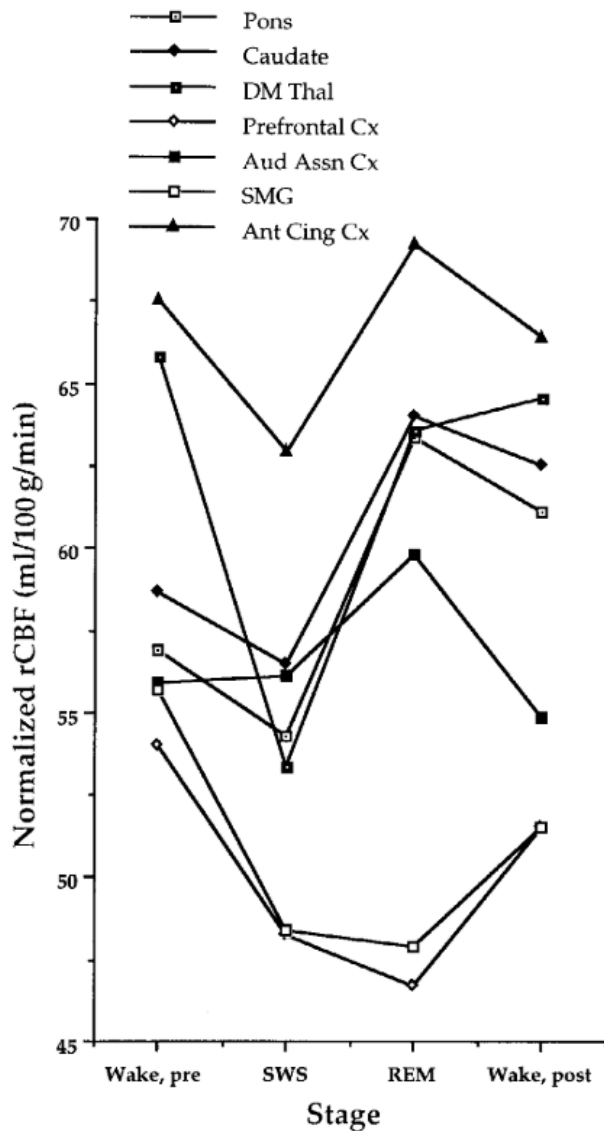


Abbildung 2: Regionale zerebrale Perfusion während des Schlafes und im Wachzustand in verschiedenen Hirnregionen. Der cinguläre Kortex ist während des REM-Schlafes am stärksten perfundiert, während der umliegende präfrontale Kortex und der Gyrus supramarginalis relativ gering durchblutet sind. Wake-pre = Wachzustand vor Messung, SWS = Slow Wave Sleep, REM = Rapid Eye Movement Sleep, Wake-post = Messung nach dem Aufwachen.

Abdruck genehmigt von Oxford University Press aus Braun, Allen R, Balkin, T. J., Wesenten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Selbie, S., Belenky, G., Herscovitch, P., Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study, *Brain*, 1997, Volume 120, Issue 7, 1173–1197.

Zu erwähnen ist, dass in einer anderen Arbeit prominente Beta- und Theta-Wellen sowohl im ACC als auch im DLPFC sowie eine wechselseitige Verbindung beobachtet wurden (Vijayan et al., 2017). Dies steht im partiellen Gegensatz zu bisherigen Funden (Braun et al., 1998; Braun et al., 1997; Maquet, 1996) und lässt vermuten, dass der DLPFC auch während des REM-Schlafes aktiv ist.

2 Zielsetzung

Den bisherigen Kenntnisstand zusammenfassend, wurde eine erhöhte Theta-Aktivität im rACC vor Behandlungsbeginn anhand verschiedener Bildgebungsverfahren und Therapieformen als Biomarker für die Therapieresponse bei depressiven Patienten identifiziert (Pizzagalli, 2011). Diese Untersuchungen der Theta-Aktivität im rACC als Prädiktor für Therapieerfolg wurden im Wachzustand durchgeführt. Eine Erhebung während des REM-Schlafes ist von Interesse, da die ACC-Aktivität (von unmedizierten depressiven Patienten) während des REM-Schlafes höher ist als im Wachzustand (Braun et al., 1997; Maquet, 1996). Zudem ist der umliegende präfrontale Kortex maximal inaktiv, sodass durch Minimierung der Störsignale eine optimale *Signal-to-Noise-Ratio* erreichbar ist (Braun et al., 1997). In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes bei depressiven Patienten vor sowie nach siebentägiger Antidepressiva-Therapie und bei gesunden Versuchspersonen untersucht.

Das Ziel war die Identifizierung der Theta-Aktivität im rACC im REM-Schlaf als Biomarker für die Response auf eine antidepressive medikamentöse Therapie sowie ein besseres Verständnis dafür, wie Antidepressiva die rACC-Aktivität im REM-Schlaf beeinflussen.

Nullhypothesen:

1. Anhand der Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes ist es nicht möglich, Responder und Non-Responder zu unterscheiden – vor Behandlungsbeginn, nach siebentägiger Therapie oder anhand der Veränderung der Theta-Aktivität zwischen diesen beiden Zeitpunkten.
2. Die rACC-Theta-Aktivität im REM-Schlaf unterscheidet sich nicht zwischen gesunden Versuchspersonen und depressiven Patienten – weder vor Behandlungsbeginn noch nach siebentägiger Therapie.

3 Methodik

Die vorliegende Arbeit ist aus einer gemeinsam durchgeführten Studie hervorgegangen, wobei die Rekrutierung der Versuchspersonen und der depressiven Patienten, die Durchführung der Messungen, die Tests und die Auswertung der Rohdaten zu gleichen Teilen von der Autorin, Susanne Fischer und Marius Etzel durchgeführt wurden. Die Arbeit von Susanne Fischer (2021) ist der Frage gewidmet, ob sich Herzfrequenzvariabilität zwischen depressiven Patienten und gesunden Versuchspersonen unterscheidet und welchen Einfluss hierbei das Geschlecht hat. Ihre Dissertation wurde im Repositorium Elektronische Hochschulschriften der LMU veröffentlicht. Marius Etzel untersucht in seiner Arbeit die Herzfrequenzvariabilität zwischen REM-supprimierenden und REM-neutralen Antidepressiva sowie das C-reaktive Protein als Prädiktor für eine Response und dessen Beziehung zur Herzfrequenzvariabilität. Die Dissertation von Herrn Etzel befindet sich aktuell kurz vor Fertigstellung.

3.1 Studienkollektiv

Insgesamt wurden 133 Versuchspersonen (63 depressive Patienten und 70 gesunde Versuchspersonen) in die Studie eingeschlossen. Das Patientenkollektiv bestand aus unbehandelten depressiven Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie an einer mittel- bis schwergradigen depressiven Episode (mind. 14 Punkte im Hamilton Depression Scale (HAM-D)) litten. Von diesen 63 depressiven Patienten wurden 23 nicht in die Analyse einbezogen, da sie die Einnahme des Antidepressivums vorzeitig abbrachen, keinen REM-Schlaf in der Polysomnografie zeigten, den zweiten Durchgang im Schlaflabor oder die MRT-Aufnahme nicht absolvierten. Für die gesunde Kontrollgruppe wurden insgesamt 70 Versuchspersonen in die Studie eingeschlossen. Es wurden zwölf Versuchspersonen aufgrund eines positiven Drogenscreenings oder des Nichtabsolvierens der Nächte im Schlaflabor ausgeschlossen. 18 Versuchspersonen waren Teil einer weiteren Untergruppe, deren Analyse nicht Teil der vorliegenden Arbeit ist. Letztlich flossen die Daten von 40 depressiven sowie 40 geschlechts- und altersangepassten (± 2 Jahre) gesunden Versuchspersonen in die Auswertung ein. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die gesunden Versuchspersonen als *gematchte Versuchspersonen* bezeichnet.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien depressiver Patienten

Für die Studienteilnahme mussten depressive Patienten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Alter zwischen 18 und 70 Jahren,
- Vorliegen einer diagnostizierten depressiven Episode (ICD-10: F32.1, F32.2, F33.1, F33.2, F31.3 oder F31.4) und Diagnosestellung durch einen erfahrenen Psychiater oder eine erfahrene Psychiaterin und Bestätigung durch einen Oberarzt oder eine Oberärztin,
- mittelschwere bis schwere depressive Episode (HAM-D \geq 14 Punkte),
- zum Zeitpunkt der Studienteilnahme keine vorbestehende antidepressive Medikation oder psychologische Behandlung und
- Einverständnis während der Studienteilnahme, für mindestens vier Wochen ein Antidepressivum einzunehmen und im Max-Planck-Institut für Psychiatrie behandelt zu werden.

Es galten folgende Ausschlusskriterien für depressive Patienten:

- Einnahme langwirksamer Medikamente (Depotneuroleptika und Fluoxetin) innerhalb der letzten zwei Wochen,
- spezifische Schlafstörungen wie Schlaf-Apnoesyndrom, Restless-Legs-Syndrom, Periodic-Limb-Movement-Störung, Narkolepsie, REM-Schlafstörungen-Verhaltensstörungen,
- akute Suizidalität,
- Hinweise auf Suchterkrankung,
- Schichtarbeit,
- transmeridianer Flug innerhalb der letzten drei Monate,
- Schwangerschaft, Stillzeit,
- schwere körperliche Erkrankung,
- Platzangst und
- Tattoos im Kopfbereich, Cochlea-Implantat, Herzschrittmacher oder Metalle im Körper.

Depressive Patienten erhielten keine finanzielle Entschädigung. Sie hatten die Möglichkeit, ambulant, in der Tagesklinik oder stationär behandelt zu werden. Die Wahl des

Antidepressivums war *Doctor's Choice* und wurde nach rein klinischen Gesichtspunkten bzw. entsprechend seines Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils getroffen.

Der Großteil der depressiven Patienten meldete sich auf einen Studienaufruf, der im E-Mail-Verteiler der Ludwig-Maximilian-Universität München geschaltet wurde. Ein geringerer Teil wurde durch ambulante Psychiater, von der psychiatrischen Ambulanz oder von den psychiatrischen Stationen des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie vermittelt.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien gematchter Versuchspersonen

Für gesunde Versuchspersonen galten folgende Kriterien:

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 70 Jahren sowie geschlechts- und altersangepasst (± 2 Jahre) zu den depressiven Studienteilnehmern,
- physische und psychische Gesundheit und
- regelmäßiger Schlafrhythmus.

Ausschlusskriterien:

- Chronische oder akute physische Erkrankungen,
- schlafbezogene Erkrankungen,
- akute oder frühere psychiatrische Erkrankungen,
- psychiatrische (Vor-)Erkrankung bei Verwandten ersten Grades,
- Drogenkonsum innerhalb der letzten drei Monate vor Studienteilnahme,
- Medikamenteneinnahme innerhalb der letzten zwei Wochen vor Studienteilnahme (Ausnahme: Kontrazeptivum bei Frauen),
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- Platzangst,
- > 5 Zigaretten pro Tag,
- Tattoos im Kopfbereich, Cochlea-Implantat, Herzschrittmacher oder Metalle im Körper,
- Interkontinentalflüge innerhalb der letzten drei Monate vor Studienteilnahme und

- Schichtarbeit innerhalb des letzten Monats vor Studienteilnahme.

Gesunde Versuchspersonen wurden in erster Linie durch Studienauffufe in Internetgruppen und mittels der Versuchspersonenkartei des Schlaflabors des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie rekrutiert. Sie erhielten eine einmalige Aufwandsentschädigung von 175 Euro für ihre Teilnahme an der Studie.

3.2 Studiendesign

Initial mussten alle depressiven Patienten und gematchten Versuchspersonen nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme geben. Deren Durchführung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. Der weitere Untersuchungsablauf von depressiven Patienten und gesunden Kontrollen ist in Abbildung 3 dargestellt.

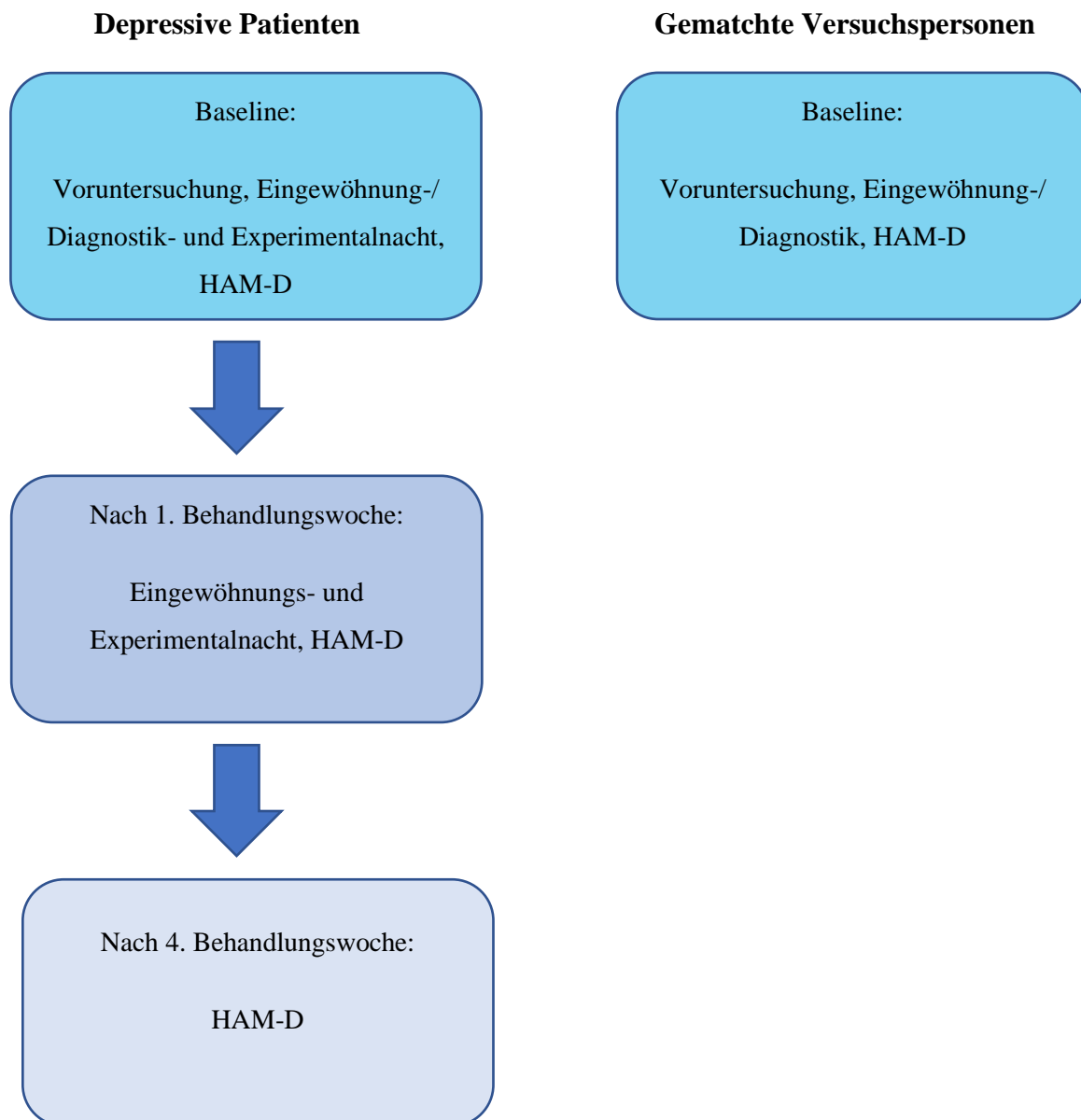


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienablaufs: A) Depressive Patienten durchliefen zwei Durchgänge im Schlaflabor, die jeweils aus einer Eingewöhnungs-/Diagnostiknacht und einer Experimentalnacht bestanden. Der erste Durchgang erfolgte im unmedizierten Zustand (Baseline) und der zweite nach siebentägiger Antidepressivaeinnahme. Der HAM-D wurde bei depressiven Patienten vor Therapiebeginn, nach der ersten und der vierten Behandlungswoche durchgeführt. B) Gesunde Versuchspersonen absolvierten lediglich einen Durchgang bestehend aus einer Eingewöhnungs- und einer Experimentalnacht im Schlaflabor.

3.2.1 Versuchsablauf bei depressiven Patienten

Depressive Patienten durchliefen zunächst einige Voruntersuchungen. Der HAM-D-Wert wurde als Ausgangswert vor dem ersten Durchgang im Schlaflabor erhoben. Mittels

Blutabnahme (ca. 10 ml) und Urinprobe wurden klinische Routineparameter (Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, TSH, fT3, fT4, Kortisol, Leberwerte) bestimmt sowie ein Drogenscreening durchgeführt. Zum Ausschluss organischer Ursachen und schwerwiegender kardiologischer Nebenerkrankungen erfolgte zudem eine EKG-, EEG-Untersuchung sowie ein MRT des Kopfes (cMRT).

Anschließend wurde der Schlaf der depressiven Patienten in zwei Durchgängen untersucht. Das heißt, diese verbrachten vor Beginn ihrer antidepressiven Medikation zwei aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor, anschließend startete die Therapie mit einem Antidepressivum. Am Ende der ersten Behandlungswoche schliefen die depressiven Patienten nochmals zwei konsekutive Nächte im Schlaflabor. Mit Ausnahme der ersten Nacht im zweiten Durchgang wurde jeweils von 23–7 Uhr eine Polysomnografie durchgeführt.

Zur Verlaufsbeurteilung wurde der HAM-D-Wert erneut nach der ersten und nach der vierten Behandlungswoche bestimmt, hierbei wurde außerdem jeweils der Serumspiegel des eingesetzten Antidepressivums mittels Blutabnahme überprüft. Zudem füllten die depressiven Patienten während jedes Durchgangs den PSQI-Fragebogen aus (Buysse et al., 1989).

3.2.1.1 Erster Durchgang

Die erste Nacht des ersten Durchgangs diente als Eingewöhnungsnacht an die neue Umgebung und das Schlafen mit Elektroden sowie zur Diagnostik bzw. zum Ausschluss spezifischer Schlafstörungen wie dem Schlafapnoe-Syndrom. Die Montage der Elektroden ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Die Elektroden F3, F4, C3, C4, O1 und O2 wurden gegen das jeweils entgegengesetzte Mastoid (A1 bzw. A2) verschaltet. Cz diente als Ground-Elektrode. Die Anordnung der Kopfelektroden erfolgte nach dem 10-20-System (Jasper, 1958). Zudem wurden zwei Elektroden für das EOG, eine EKG-Brustelektrode, drei Kinnelektroden und jeweils zwei Bein- und Armelektroden für das EMG verwendet. Des Weiteren wurden ein

Brust- und Bauchgurt, ein Körperlagesensor, ein Atemsensor (Thermistor), ein Schnarchmikrofon und ein Pulsoxymeter angebracht.

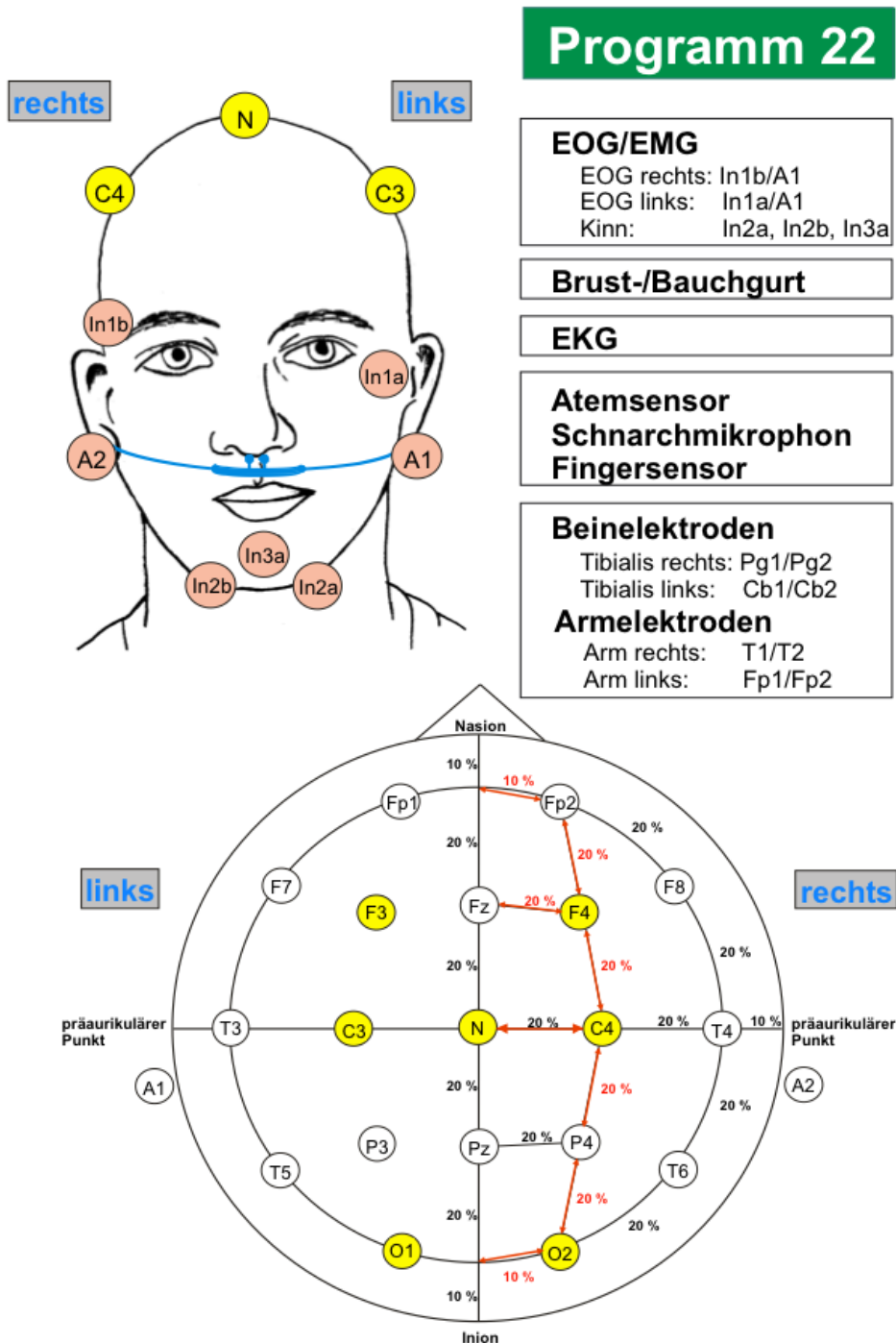


Abbildung 4: EEG-Montage der Diagnostik-/Eingewöhnungsnacht. Zur Ableitung wurden sechs Kopfelektroden verwendet (F3, F4, C3, C4, O1, O2) und gegen die Mastoiden referenziert. Cz diente als Ground-Elektrode (N).

Zur Aufzeichnung der Polysomnografie diente ein Nihon-Kohden-Verstärker (Modell: JE-921AG, Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland) und zur Speicherung das Programm Neurofax (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland; Abtaste 200 Hz, Hochpassfilter 0,016 Hz, Tiefpassfilter 200 Hz, Notchfilter 50 Hz). Die Widerstände zwischen Haut und Elektroden mussten zu Beginn der Aufzeichnung unter 10 k Ω (Kilohm) liegen.

Die zweite Nacht des ersten Durchgangs diente als eigentliche Untersuchungsnacht, da hierbei die relevanten Daten für die spätere Analyse erhoben wurden. Die Ableitung des EEGs erfolgte mit einer High-Density(HD)-EEG-Haube mit 128 Elektroden (128 Ch-BrainCap with Multitrodes, Easy Cap GmbH, Herrsching, Deutschland). Entsprechend dem Kopfumfang der untersuchten Person wurde eine Haube der Größe 54, 56 oder 58 cm genutzt. Die Anordnung der Elektroden auf der Haube entsprach einem modifizierten 10-5-System (Oostenveld & Praamstra, 2001) (Montage s. Abbildung 5).

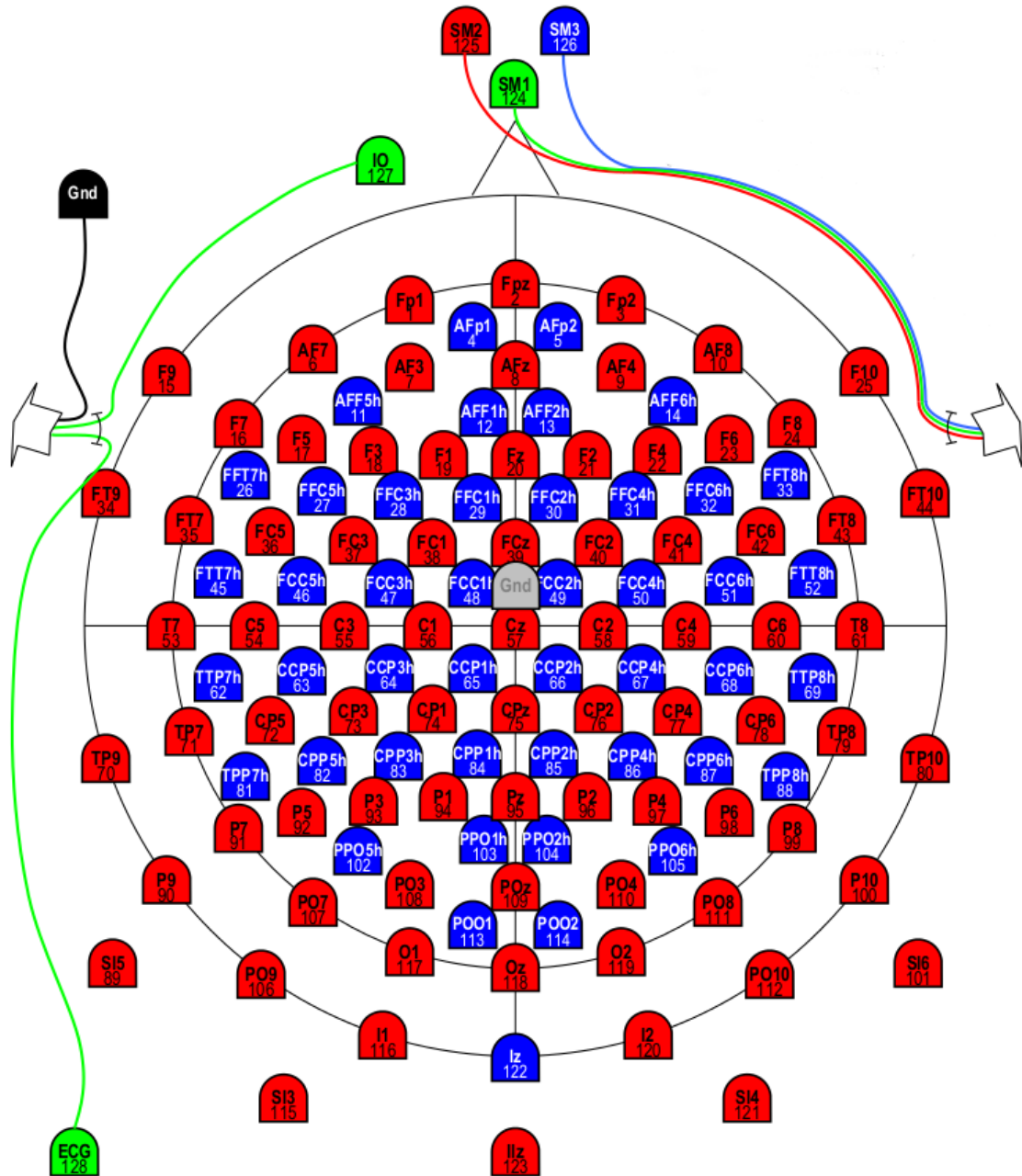


Abbildung 5: Montage der 128 Kanäle in der Experimentalnacht. Mit Ausnahme der Elektroden SI3/4, SI5/6, IO, SM1, SM2 und SM3 entspricht die Nomenklatur dem 10-5-System (Oostenveld & Praamstra, 2001). SM1 wurde unter und SM2-3 über dem Kinn angebracht. Für das EOG wurde IO unter dem linken Auge befestigt und gegen Fp1 verschaltet sowie F9 gegen F10. Die EKG-Elektrode befand sich unter dem linken Schlüsselbein. Von der sLORETA-Analyse ausgenommen waren die Elektroden SM1-3, SI3/4, SI5/6, I1z, Ground, IO und EKG.

Alle Elektroden mit Ausnahme der Ground-, EOG-, EKG- und der drei EMG-Elektroden wurden mithilfe der Elektrodenpaste Elefix (Nihon Kodens Europe GmbH, Rosbach, Deutschland) angebracht. Die anderen fünf Elektroden wurden nach der Hautreinigung mittels

Alkohol befestigt. Als Referenzelektrode diente der Mittelwert von AFF5H und AFF1H. Die Ground-Elektrode wurde an der Stirn befestigt. Zudem wurden für das EOG eine Augenelektrode, für das EKG eine Brustelektrode sowie für das EMG drei Kinnelektroden angebracht. Diese wurden gegen das linke Mastoid referenziert. Die Aufzeichnung der Polysomnografie erfolgte wieder mit einem Nihon-Kohden-Verstärker (Modell: JE-209A, Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland) und die Speicherung mit dem Programm Neurofax (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland; Abtastrate 200 Hz, 0,016 Hz Hochpassfilter, kein Tiefpassfilter). Die Widerstände zwischen Haut und Elektroden mussten zu Beginn der Aufzeichnung unter 10 k Ω liegen.

Am Morgen nach dem ersten Durchgang im Schlaflabor begannen die depressiven Patienten mit der Einnahme des Antidepressivums.

3.2.1.2 Zweiter Durchgang

Der zweite Durchgang erfolgte am sechsten und siebten Tag nach Therapiebeginn. Die erste Nacht diente wieder als Eingewöhnungsnacht. Es wurde die gleiche EEG-Anordnung wie in der ersten Nacht des ersten Durchgangs verwendet. Allerdings erfolgte keine Speicherung und Auswertung der Polysomnografie. Die zweite Nacht im zweiten Durchgang diente als Untersuchungsnacht. Die Polysomnografie wurde analog zur Untersuchungsnacht im ersten Durchgang mit der EEG-Haube durchgeführt.

3.2.2 Versuchsablauf gematchter Versuchspersonen

Bei den gesunden Kontrollpersonen wurden ebenfalls klinische Routineparameter (Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, TSH, fT3, fT4, Kortisol, Leberwerte) mittels Blutuntersuchung bestimmt und ein Drogenscreening durchgeführt. Eine cMRT-Untersuchung erfolgte zum Ausschluss grober Hirnanomalien. Zur Beurteilung der Schlafqualität füllten die gematchten Versuchspersonen den PSQI-Fragebogen aus.

Im Gegensatz zu depressiven Patienten absolvierten gematchte Versuchspersonen lediglich einen Durchgang bestehend aus zwei aufeinanderfolgenden Nächten im Schlaflabor. Die erste

Nacht diene als Eingewöhnungsnacht und die zweite als Untersuchungsnacht. Letztere umfasste die Durchführung der Polysomnografie analog zu den Untersuchungsnächten der depressiven Personen mit HD-EEG-Haube. Die aus der zweiten Nacht gewonnenen Daten wurden zur späteren Analyse verwendet.

3.2.3 Pittsburgh Schlafqualitätsindex

Mithilfe des Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) kann die Schlafqualität der letzten vier Wochen beurteilt werden (Buysse et al., 1989). Es werden die Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, die Einschätzung der Schlafqualität, gewöhnliche Schlafzeiten, die Einschlaf latenz, die Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmedikation und Tagesmüdigkeit erfragt (Buysse et al., 1989). Der PSQI beinhaltet 19 Selbst- und fünf Fremdbeurteilungsfragen (Buysse et al., 1989). Letztere werden z. B. durch einen Partner oder Mitbewohner beantwortet und nicht in die quantitative Bewertung miteinbezogen. Gleichfalls wird Punkt 19 (Frage nach einem Partner) nicht miteinberechnet (Buysse et al., 1989). Den 18 Fragen sind sieben Komponenten zuzuordnen, die jeweils einen Wert zwischen 0 und 3 erreichen können. Hierdurch ergeben sich sieben Teilscores. Durch deren Addition wird ein Gesamtpunktwert zwischen 0 und 21 erreicht (Buysse et al., 1989). Ein höherer Zahlenwert entspricht einer verminderten Schlafqualität. Ein empirischer Cut-off-Wert zur Einteilung in *gute* und *schlechte* Schläfer liegt bei 5 Punkten (Hinz et al., 2017). Dieser wurde auch in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Der PSQI stellt ein reliables Instrument zur Messung der Schlafqualität dar (Doi et al., 2000; Hinz et al., 2017). Seine Test-Retest-Reliabilität ist gut und die Interklassenkorrelation liegt zwischen 0,81 und 0,86 (Knutson et al., 2006; Rener-Sitar et al., 2014). Seine Sensitivität beträgt mindestens 80 % (80–99 %) und seine Spezifität liegt bei 84–87 % (Backhaus et al., 2002; Doi et al., 2000).

3.2.4 Hamilton Depression Scale

Die HAM-D ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression und kann durch wiederholten Einsatz den Verlauf einer Depression über einen

bestimmten Zeitraum hinweg abbilden (Hamilton, 1960). Der Fragebogen enthält 21 Items, zu denen unter anderem depressive Stimmung, Suizidalität, Schlafstörungen, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome gehören (Hamilton, 1960). Jedes Item wird auf einer drei- bis fünfstufigen Skala beurteilt und der Gesamtwert ergibt sich aus der Summe aller Items. Eine höhere Punktzahl deutet auf eine stärkere depressive Symptomatik hin (Hamilton, 1960). Die höchste erreichbare Punktzahl ist 66 und 0 die niedrigste (Hamilton, 1960). Als Cut-Off Werte wurden in der vorliegenden Studie folgende Werte gewählt: gesund (0–7), leichtgradige depressive Episode (8–13), mittelgradige depressive Episode (14–18), schwergradige depressive Episode (19–22) und sehr schwergradige depressive Episode (> 23) Episode.

Laut der Metaanalyse von Carrozzino et al. (2020) stellt der HAM-D ein reliables Messinstrument für den Verlauf der depressiver Symptomatik dar. Es verfügt über ein gutes Level an interner Reliabilität und einer hohen Test-Retest-Reliabilität mit durchschnittlichen Werten zwischen 0,87 und 0,94 (Carrozzino et al., 2020).

3.2.5 Pharmakotherapie

Depressive Patienten erhielten jeweils ein Antidepressivum, das anhand seines Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils von dem behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin (*Doctor's Choice*) ausgewählt wurde (Medikation und Dosierung s. Appendix, Tabelle 12). In Tabelle 2 sind die verwendeten Antidepressiva aufgelistet. Zwei männliche depressive Patienten hatten behandlungsbedürftige Komorbiditäten (Zustand nach Myokardinfarkt, Hashimoto-Thyreoiditis und euthyreote Hypothyreose).

Tabelle 2: Verwendete Medikamentengruppen

	Prozentsatz der behandelten depressiven Patienten^a
Antidepressiva:	
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	13 (32,5 %)
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	6 (15 %)
Trizyklische Antidepressiva	9 (22,5 %)
Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer	7 (17,5 %)
Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva	5 (12,5 %)
Thrombozytenaggregationshemmer:	
Cyclooxygenase-Hemmer	1 (2,5 %) ^b
Thienopyridine	1 (2,5 %) ^b
Schilddrüsenmedikamente:	
Schilddrüsenhormon	2 (5 %) ^{b,c}

Gesunde Versuchspersonen erhielten keine antidepressive oder sonstige Medikation.

a Prozentsatz der mit dieser Medikamentengruppe behandelten depressiven Patienten in Bezug auf alle depressiven Patienten.

b Eine depressive Person wurde nach Myokardinfarkt mit ASS 100 mg/d und Prasugrel 10 mg/d sowie L-Thyroxin bei Hashimoto-Thyreoiditis behandelt.

c Einnahme bei euthyreoter Hypothyreose und Hashimoto-Thyreoiditis. Beide depressive Patienten wiesen eine euthyreote Stoffwechsellaage auf.

In Tabelle 3 sind die eingesetzten Antidepressiva nach Wirkstoffgruppe, Wirkstoff und Einfluss auf den REM-Schlaf aufgeführt. 19 depressive Patienten (zehn Frauen und neun Männer) erhielten REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva und 21 depressive Patienten (elf Frauen und zehn Männer) wurden mit REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva behandelt. Das trizyklische Antidepressivum Trimipramin hat die Besonderheit, im Gegensatz zu anderen Trizyklika den REM-Schlaf nicht zu unterdrücken, und fällt somit in die Kategorie der REM-Schlaf-neutralen Antidepressiva. Insgesamt erhielten somit 52,5 % der depressiven Patienten REM-Schlaf-unterdrückende Antidepressiva und 47,5 % REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva.

Tabelle 3: Aufschlüsselung der verwendeten Antidepressiva

Antidepressiva- gruppe	Wirkstoff	Einfluss auf REM-Schlaf	Prozentsatz der behandelten depressiven Patienten	Summe der mit REM- Schlaf-supprimierenden und -neutralen AD behandelten depressiven Patienten
SSRI	Escitalopram	↓	4 (10 %)	21 (52,5 %)
	Citalopram	↓	2 (5 %)	
	Sertralin	↓	5 (12,5 %)	
	Paroxetin	↓	6 (15 %)	
SNRI	Venlafaxin	↓	1 (2,5 %)	
	Duloxetin	↓	1 (2,5 %)	
TZA	Amitriptylin	↓	1 (2,5 %)	
	Amitriptylinoxid	↓	1 (2,5 %)	
	Trimipramin	0/↑	7 (17,5 %)	
NaSSA	Mirtazapin	0/↑	5 (12,5 %)	
NDRI	Bupropion	0/↑	7 (17,5%)	

SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; NaSSA = Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva; NDRI = Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer; TZA = trizyklische Antidepressiva; AD = Antidepressiva.

3.2.6 Kriterien der Therapieresponse

Frank et al. (1991) definierten Response als einen klinisch relevanten Rückgang der depressiven Symptomatik. Kommt es im weiteren Verlauf zu einem kompletten Abklingen der depressiven Symptomatik mit Rückkehr in den gesunden Zustand wird von einer Remission gesprochen. Als Non-Responder werden depressive Personen bezeichnet, bei denen durch eine Behandlung keine klinisch relevante Verringerung der depressiven Symptomatik auftritt. Die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) empfahl 2013 folgende Richtlinien zur Klassifikation von Response (Bauer et al., 2013):

- Non-Response: < 50 % Rückgang der Symptome im Vergleich zum Ausgangspunkt,
- Response: ≥ 50 % Rückgang der Symptomatik im Vergleich zum Ausgangspunkt und

- Remission: kompletter Rückgang der Symptomatik oder lediglich wenige milde Symptome, definiert durch einen absoluten Skalenwert (z. B. HAM-D-Wert ≤ 7) und Verbesserung des psychosozialen und beruflichen Funktionsniveaus.

Dementsprechend wurde in der vorliegenden Studie Response als eine Verringerung des HAM-D-Ausgangswertes (vor der Therapie) im Vergleich zum HAM-D-Wert nach vierwöchiger Therapie um mindestens 50 % definiert, unabhängig davon, ob eine Remission erreicht wurde.

3.3 Auswertung

3.3.1 Klassische Schlafparameter

Nach Aufzeichnungsende führten zwei erfahrene medizinisch-technische Assistentinnen die visuelle Auswertung der Nächte basierend auf 30-sekündigen Epochen nach den Kriterien der AASM (2007) durch. Diese erfolgte mit der Software Polysmith (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland). Die klassischen Schlafparameter, z. B. *Time in Bed* (TIB, die im Bett verbrachte Zeit), *Total Sleep Time* (TST, totale Schlafzeit), Schlafeffizienz und weitere wurden durch die Software Polysmith berechnet und durch die Auswerterinnen auf Plausibilität geprüft.

3.3.2 Weiterverarbeitung der Schlaf-EEG-Daten

Zur weiteren Verarbeitung der EEG-Daten wurden die verwendeten tREM-Abschnitte fast ausschließlich aus dem ersten REM-Schlaf-Zyklus mittels der Neurofax-Software ausgeschnitten. Anschließend wurden diese Daten in das Programm BrainVision Analyzer (Version 2.0, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) importiert und zur Artefaktkorrektur weiterverarbeitet. Das EEG-Signal wurde offline zu einer durchschnittlichen Referenz aller Kopfelektroden verschaltet und mit einem Bandpassfilter (0,5–45 Hz) gefiltert. Mittels eines semi-automatischen Algorithmus, d. h. mit einer initialen Korrektur durch den Algorithmus und anschließenden visuellen Beurteilung, wurden EEG-Artefakte wie Muskelaktivität, EKG-, Schweiß- und sonstige Störsignale herausgefiltert und entfernt. Nach

Begrenzung der maximalen Amplitudenveränderung auf $50 \mu\text{V}/\text{ms}$ wurden artefaktreiche Kanäle durch sphärische Spline-Interpolation (Perrin et al., 1988) ersetzt. Daraufhin wurden sechs jeweils fünf Sekunden lange, sich nicht überschneidende tREM-Segmente ausgewählt und für die weitere Analyse im Theta-Frequenzbereich (4–8 Hz) exportiert.

3.3.3 sLORETA

Mittels sLORETA wurden pro Versuchsperson insgesamt 30 Sekunden – falls erforderlich aufgeteilt in mindestens fünf Sekunden lange Abschnitte – an EEG-Daten von 118 Elektroden verarbeitet (sLORETA-KEY Software Version 20081104, <http://www.uzh.ch/keyinst/loretaOldy.htm>). Die in dieser Arbeit verwendete *Region of Interest* (ROI) ist das BA 24ab (s. Abbildung 6), die bereits in vorherigen Studien (Jaworska et al., 2012; Jaworska et al., 2014) Verwendung fand. Das BA 24ab liegt im rACC, besteht aus 16 Voxel und weist ein Volumen von $2,00 \text{ cm}^3$ auf (*Montreal Neurological Institute*, Koordinaten s. Appendix, Tabelle 11). Die geschätzte Stromquellendichte jedes Voxels wurde gemittelt und logarithmisch transformiert, um einen Wert für die ROI zu erhalten.

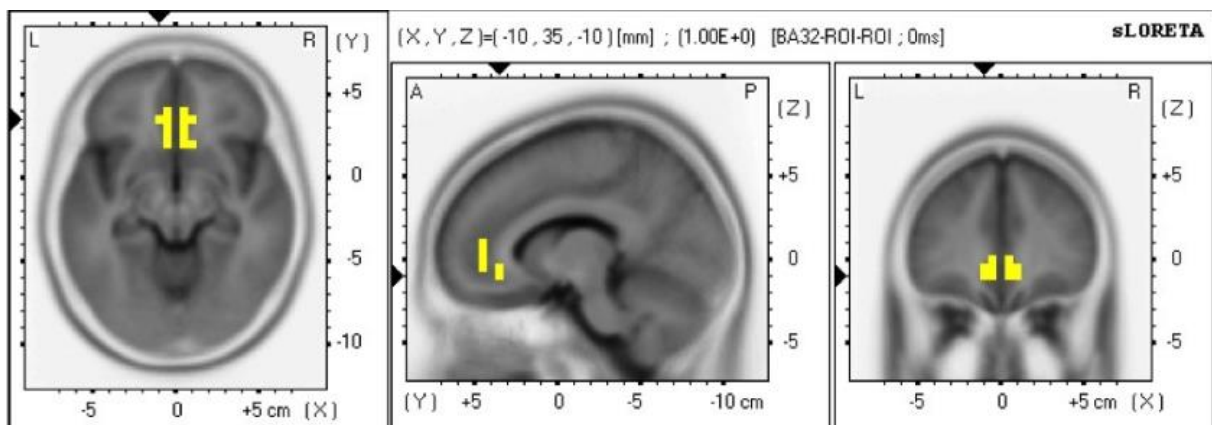


Abbildung 6: Die BA 24ab ist als Region of Interest (ROI) im Modell des Montreal Neurological Institute gelb markiert und besteht aus 16 Voxeln (entspricht einem Volumen von $2,00 \text{ cm}^3$).

3.3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS, Version 21 (IBM Copr., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Auch die Erstellung aller Diagramme erfolgte mit dieser oder mit der Software Microsoft Excel (Microsoft 365, Version 2003).

Der Vergleich der Theta-Aktivität der ROI zur Baseline und nach Medikation erfolgte zwischen Respondern und Non-Respondern mit einer Two-way-Mixed-ANOVA (*Analysis of Variance*). Als Innersubjektfaktor wurde die Theta-Aktivität zu zwei Zeitpunkten (Baseline x Medikation) verwendet und als Zwischensubjektfaktor die Response (Responder x Non-Responder). Der Vergleich ergab keine signifikanten Unterschiede. Allerdings zeigte ein Zufallsbefund, dass depressive Patienten, die mit REM-supprimierenden Antidepressiva therapiert wurden, eine Abnahme der Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes aufwiesen. Dies ließ vermuten, dass die Art der Antidepressiva einen Einfluss auf die Theta-Aktivität hat. Daher wurde eine weiterführende explorative Datenanalyse durchgeführt. Es erfolgte ein Vergleich der Theta-Aktivität zwischen den Gruppen *REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva* und *REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva* mittels Two-way-Mixed-ANOVA. Als Innersubjektfaktor wurde die Theta-Aktivität (Baseline x Medikation) verwendet und als Zwischensubjektfaktor die Medikationsauswahl (*REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva* x *REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva*). Darüber hinaus wurde der Vergleich der Theta-Aktivität in Abhängigkeit der Medikationsauswahl (*REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva* x *REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva*) sowie der Response (Responder x Non-Responder) mit einer Three-way-Mixed-ANOVA analysiert. Als Innersubjektfaktor wurde die Theta-Aktivität zu zwei Zeitpunkten (Baseline x Medikation) gewählt, als Zwischensubjektfaktoren dienten Response (Responder x Non-Responder) und Medikationsauswahl (*REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva* x *REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva*). Angaben zur Homogenität der Fehlervarianzen, Homogenität der Kovarianzenmatrizen, zur Normalverteilung, zur Sphärizität und zum Vorhandensein von Ausreißern im Zusammenhang mit den durchgeführten Mixed-ANOVAs sind dem Ergebnisteil zu entnehmen.

Gruppenunterschiede in Bezug auf demografische und klinische Parameter sowie Schlafparameter zwischen Versuchspersonen, unmedizierten depressiven Patienten und medizierten depressiven Patienten wurden bei metrischen Variablen mit ungepaarten sowie

gepaarten t-Tests und bei kategorischen und nominalen Variablen mittels χ^2 -Test ermittelt. Die Varianzgleichheit wurde bei ungepaarten t-Tests mittels Levene-Test ($p > 0,05$) geprüft, im Falle von Ungleichheit kam der Welch-Test zum Einsatz. Die Testung der Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$). Bei nicht normalverteilten Daten wurde die Analyse fortgesetzt, da t-Tests robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilung sind (Bortz & Schuster, 2011; Büning, 1991; Pagano, 2012). Bei Vorhandensein eines oder mehrerer extremer Ausreißer (Datenpunkt liegt > 3 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt) fand alternativ der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei abhängigen bzw. der Whitney-Mann-Test bei unabhängigen Stichproben Verwendung. Die Symmetrie der Differenzverteilung war für den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test jeweils gegeben. Für den Whitney-Mann-Test wurde die Verteilungsform mittels Kolmogorov-Smirnov-Test ($p > 0,05$) geprüft.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt und für Mehrfachvergleiche wurde eine Bonferroni-Korrektur angewendet. Ein $p \leq 0,10$ wurde als statistischer Trend gewertet. Die Effektstärke für ANOVAs wurde mittels $\text{part. } \eta^2$ berechnet. Hierbei galt ein Wert zwischen 0,01 und 0,059 als klein, ein Wert zwischen 0,06 und 0,139 als mittel und ein Wert $\geq 0,14$ als groß (Cohen, 1988).

4 Ergebnisse

4.1 Schlaf-EEG-Parameter gematchter und depressiver Patienten

In der Studie wurden 40 unbehandelte depressive Patienten mit unipolarer depressiver Störung und 40 gesunde, alters- und geschlechtsangepasste Versuchsteilnehmende untersucht. Darunter waren jeweils 21 Frauen (52,5 %) und 19 Männer (47,5 %). Tabelle 4 zeigt die konventionellen Schlafparameter der gesunden Versuchspersonen sowie der depressiven Patienten vor und nach siebentägiger Medikamenteneinnahme. In Bezug auf demografische Merkmale war kein Unterschied zwischen unmedizierten depressiven Patienten und gesunden Versuchspersonen feststellbar, jedoch hinsichtlich der konventionellen Schlafparameter: Gesunde Versuchspersonen wiesen eine höhere Schlaffeffizienz ($p = 0,016$) auf und einen niedrigeren Anteil an Wachphasen nach Schlafbeginn ($p = 0,024$) als unmedizierte depressive Patienten. Nach siebentägiger Medikation zeigten sich bei letzteren Veränderungen der Schlafparameter. Insbesondere trat der erste REM-Schlaf hoch signifikant ($p < 0,001$) später auf als vor Therapiebeginn. Gleichzeitig reduzierte sich die Gesamtdauer des REM-Schlafes sehr signifikant ($p = 0,001$) und der Anteil des REM-Schlafes während des Nachtschlafes verringerte sich hoch signifikant ($p < 0,001$). Auch war eine Abnahme des Anteils von N3 zu verzeichnen ($p = 0,048$). Im Gegensatz dazu erhöhte sich jener von N1 und N2 jeweils signifikant ($p = 0,01$ und $p = 0,004$).

Tabelle 4: Demografische und Schlaf-EEG-Parameter der gesunden Kontrollen, der unmedizierten und der medizierten depressiven Patienten

	Kontrollen		Depressive Patienten Baseline ¹		Depressive Patienten Woche 1 ²		Versuchspersonen vs. depressive Patienten Baseline		Depressive Patienten Baseline vs. depressive Patienten Woche 1	
	(n = 40)						p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD				
Alter, Jahre	31,50	10,25	31,68	10,45	31,68	10,45	ns	/	/	/
Schlafeffizienz %	92,6	5,28	88,59	8,80	90,24	6,81	0,016*	/	ns	/
Schlafstadienwechsel, Anzahl	154,38	43,70	160,38	44,18	167,75	52,52	ns	/	/	ns
Schlaflatenz N2, min	16,31	11,87	23,29	29,29	19,76	13,90	/	ns	ns	/
Wach nach Schlafbeginn, % SPT	5,11	4,72	8,21	6,93	7,12	5,76	/	0,012*	/	ns
N1, % SPT	13,48	5,91	14,07	6,4	17,71	7,63	ns	/	0,010*	/
N2, % SPT	45,38	6,84	44,10	7,77	47,95	9,47	ns	/	0,004**	/
N3, % SPT	17,95	6,91	16,88	7,43	14,76	7,95	ns	/	0,048*	/
REM-Dauer; min TIB	82,65	24,22	76,83	28,35	58,05	30,05	ns	/	0,001	/
REM-Schlaf, % SPT	17,50	5,11	16,41	5,95	12,36	6,33	ns	/	< 0,001***	/
REM-Latenz, min	89,45	35,29	105,35	60,26	170,89	93,76	ns	/	< 0,001***	/
REM-Dichte	1,71	0,76	1,68	0,83	1,89	1,02	ns	/	ns	/

Mean = Mittelwert; SD (Standard Deviation) = Standardabweichung; ns = nicht signifikant, $p \geq 0,05$; Schlaflatenz N2 = Zeit (in Minuten) vom Beginn der Aufzeichnung (Licht aus) bis zur ersten Epoche des Stadium N2; REM = Rapid-Eye-Movement-Schlaf; REM-Latenz = von Schlafbeginn mit N1 bis zur ersten Epoche von REM-Schlaf; Schlafeffizienz = TST/TIB in %, TIB (Time in Bed) = gesamte Liegezeit von Licht aus (Start der Registrierung) bis Licht an (Ende der Registrierung am Morgen), einschließlich Einschlafzeit und morgendlicher Registrierung nach Erwachen; SPT (Sleep Period Time) = Dauer vom ersten Einschlafen bis zum letzten Aufwachen inklusive zwischenzeitlicher Wachzeit; TST (Total Sleep Time) = Gesamtschlafzeit ohne Wachzeiten; N1 = Non-REM-Schlafstadium 1; N2 = Non-REM-Schlafstadium 2; N3 = Non-REM-Schlafstadium 3; REM-Dichte = Anzahl der 3-s-Mini-Epochen innerhalb einer 30-s-Epoche, die schnelle Augenbewegung aufweisen; mit einem numerischen Rang zwischen 0 und 10.

¹ Messung vor Antidepressivaeinnahme.

² Messung nach siebentägiger Antidepressivaeinnahme.

³ t-Test, zweiseitig, ungepaart, zwischen Kontrollen und unmedizierten depressiven Patienten.

⁴ Mann-Whitney-U-Test, zwischen Kontrollen und unmedizierten depressiven Patienten.

⁵ t-Test, zweiseitig, gepaart, zwischen unmedizierten und medizierten depressiven Patienten.

⁶ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, zwischen unmedizierten und medizierten depressiven Patienten.

4.2 Klinische Parameter und Schlaf-EEG-Parameter von Respondern und Non-Respondern

Klinische Parameter von Respondern und Non-Respondern sind Tabelle 5 zu entnehmen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung, der Anzahl der Vorepisoden, ihrer Krankheitsschwere (HAM-D-Wert in Punkten vor Behandlungsbeginn), des Alters der Erstmanifestation und der Auswahl der Medikation (REM-

Schlaf-supprimierende vs. REM-Schlaf-neutrale Medikation). Das Durchschnittsalter der depressiven Patienten lag bei 31,67 (SD = 10,47) Jahren. Zum Zeitpunkt der Studie waren 28 depressive Patienten (70 %) jünger als 30 Jahre. Das anamnestisch ermittelte Alter der Erstmanifestation einer depressiven Episode betrug durchschnittlich 26,10 Jahre (SD = 8,90), wobei das Minimum bei 13 und das Maximum bei 47 Jahren lag. Die depressiven Patienten hatten durchschnittlich 1,15 (SD = 1,10) depressive Vorepisoden. Die maximale Anzahl von Vorepisoden wies eine weibliche Patientin mit vier Vorepisoden auf und bei 15 depressiven Patienten handelte es sich um eine Erstmanifestation. Der anfängliche HAM-D lag im Durchschnitt bei 19,88 Punkten (SD = 3,73), was einer mittelgradigen depressiven Episode entspricht. Der minimale anfängliche HAM-D-Wert betrug 14 Punkte und der maximale 28 Punkte. Nach sieben Tagen belief sich der HAM-D auf durchschnittlich 15,15 (SD = 4,76) Punkte mit einem Minimum von 5 Punkten und einem Maximum von 25 Punkten. Nach vier Wochen lag er im Durchschnitt bei 10,52 Punkten (SD = 5,06) mit einem Minimum von 0 Punkten und einem Maximum von 23 Punkten. Durchschnittlich sank bei allen depressiven Patienten der HAM-D um 9,35 (SD = 4,98) Punkte zwischen der erstmaligen Messung und der Messung nach vier Wochen. Responder zeigten schon nach einer Woche eine signifikant stärkere Abnahme des HAM-D als Non-Responder ($p = 0,003$).

Tabelle 5: Demografische und klinische Parameter der depressiven Patienten

	Alle depressive Patienten		Non-Responder (NR)		Responder (R)		NR vs. R
	(n = 40)		(n = 19)		(n = 21)		p ¹
	Ratio		Ratio		Ratio		
Geschlecht (Frau : Mann)	21 / 19		10 / 9		11 / 10		ns
Medikation (REM-Schlaf-neutral vs. REM-Schlaf-suppl.)	19 / 21		11 / 8		8 / 13		ns
Diagnose (1. depressive Episode vs. rezidivierende depressive Störung)	15 / 25		8 / 11		7 / 14		ns
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	NR vs. R
							p ²
Alter	31,68	10,45	31,47	11,09	31,86	10,10	ns
Vorepisoden, Anzahl	1,15	1,10	1,11	1,29	1,19	0,93	ns
1. depressive Episode, Alter	26,05	8,87	26,47	8,80	25,67	9,12	ns
HAM-D Baseline	19,87	3,73	19,79	4,20	19,95	3,35	ns
HAM-D 1. Woche	15,15	4,76	17,42	3,24	13,10	5,05	0,003**
HAM-D 4. Woche	10,52	5,06	14,58	3,81	6,86	2,69	< 0,001***
dHAM-D (Baseline minus 4. Woche)	9,35	4,98	5,21	3,29	13,10	2,76	< 0,001***
Alter, Jahre	31,67	10,47	31,47	11,09	31,86	10,10	ns

HAM-D = Hamilton Depression Scale.

¹ χ^2 -Test, zweiseitig, zwischen Respondern und Non-Respondern.

² t-Test, zweiseitig, ungepaart, zwischen Respondern und Non-Respondern.

Tabelle 6 enthält eine Auflistung konventioneller und quantitativer Schlaf-EEG-Parameter der depressiven Patienten vor und nach siebentägiger Medikamenteneinnahme. Tendenziell verbrachten Non-Responder im Vergleich zu Respondern vor Medikamenteneinnahme mehr Zeit im Stadium N1 ($p = 0,065$). Weitere Schlafparameter unterschieden sich nicht zwischen Non-Respondern und Respondern.

Tabelle 6: Konventionelle und quantitative Schlaf-EEG-Parameter depressiver Patienten vor und nach Medikamenteneinnahme gruppiert nach Therapieansprechen

	Non-Responder (NR) (n = 19)				Responder (R) (n = 21)				R vs. NR Baseline		R vs. NR Woche 1	
	Baseline		Woche 1		Baseline		Woche 1		p ¹	p ²	p ¹	p ²
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD				
Schlafeffizienz, %	86,66	10,47	88,93	7,90	90,32	6,76	91,42	5,61	ns	/	ns	/
Schlafstadien- wechsel, Anzahl	155,00	31,08	158,53	52,25	165,24	53,71	176,10	52,61	ns	/	ns	/
Schlaflatenz N2, min	30,39	39,60	22,42	16,58	16,86	13,06	17,36	10,81	ns	ns	ns	/
Wach nach Schlafbeginn, %	9,12	7,66	8,50	7,09	7,40	6,28	5,86	3,98	ns	ns	ns	/
N1, % SPT	16,09	7,63	18,21	8,07	12,24	4,49	17,26	7,39	0,065	/	/	ns
N2, % SPT	42,38	7,19	46,80	10,44	45,66	8,11	48,99	8,65	ns	/	ns	/
N3, % SPT	16,82	8,21	14,18	8,06	16,94	6,85	15,28	7,27	ns	/	ns	/
REM-Dauer, min. TIB	72,00	32,22	60,18	35,23	81,21	24,29	56,12	25,20	ns	/	ns	/
REM-Schlaf, % SPT	15,54	6,70	12,81	7,37	17,20	5,21	11,952	5,37	ns	/	ns	/
REM-Latenz, min	96,34	57,08	162,66	107,14	113,50	63,26	178,33	81,80	ns	/	ns	/
REM-Dichte	1,784	1,04	1,91	1,31	1,58	0,59	1,87	0,69	ns	/	ns	/

¹ t-Test, zweiseitig, ungepaart, zwischen Respondern und Non-Respondern.

² Mann-Whitney-U-Test, zwischen Respondern und Non-Respondern.

4.3 Klinische Parameter und Schlaf-EEG-Parameter unterteilt nach Medikation

Die Unterschiede klinischer Parameter der mit REM-neutralen Antidepressiva behandelten depressiven Patienten und der mit REM-supprimierenden Antidepressiva therapierten Teilnehmenden sind in Tabelle 7 dargestellt. Insgesamt erhielten 21 Patienten (52,5 %) REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva und 19 (47,5 %) REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva. Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich Geschlecht, Alter, Vorepisoden, Diagnosestellung (Erstmanifestation vs. rezidivierende depressive Episode) und Therapieansprechen. Die HAM-D-Werte differieren erst nach der vierten Woche ($p = 0,027$) zwischen beiden Gruppen, jedoch nicht vor Therapiebeginn. Die durchschnittliche Veränderung des HAM-D-Werts (Baseline, Woche 4) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 7: Demografische und klinische Parameter der depressiven Patienten gruppiert nach Medikation

	Depressive Patienten REM-neutrale Medikation		Depressive Patienten REM-suppr. Medikation		REM-neutrale vs. REM-suppr. Medikation
	(n = 19) Ratio		(n = 21) Ratio		p ¹
Geschlecht (Frau : Mann)	10 / 9		11 / 10		ns
Response (Non-Responder vs. Responder)	11 / 8		8 / 13		ns
Diagnose (1. depressive Episode vs rezidivierende depressive Störung)	5 / 14		10 / 11		ns

	Mean	SD	Mean	SD	REM-neutrale vs. REM-suppr. Medikation
					p ²
Alter	32,32	10,86	31,10	10,30	ns
Vorepisoden, Anzahl	1,16	1,12	1,14	1,11	ns
1. depressive Episode, Alter	25,47	7,83	26,24	9,75	ns
HAM-D Baseline	20,63	3,85	19,19	3,57	ns
HAM-D 1. Woche	16,32	4,85	14,10	4,54	ns
HAM-D 4. Woche	12,37	4,61	8,86	4,97	0,027*
dHAM-D (Baseline minus 4. Woche)	8,26	5,41	10,33	4,45	ns
Alter, Jahre	32,32	10,86	31,10	10,30	ns

Depressive Patienten REM-neutrale Medikation = depressive Patienten, die während der Studie mit REM-neutralen Antidepressiva behandelt wurden; depressive Patienten REM-suppr. Medikation = depressive Patienten, die während der Studie mit REM-supprimierenden Antidepressiva therapiert wurden.

¹ χ^2 -Test, zweiseitig, Vergleich von depressiven Patienten, die mit REM-neutralen Antidepressiva behandelt wurden, und depressiven Patienten, die mit REM-supprimierenden Antidepressiva therapiert wurden.

² t-Test, zweiseitig, ungepaart, Vergleich von depressiven Patienten, die mit REM-neutralen Antidepressiva behandelt wurden, und depressiven Patienten, die mit REM-supprimierenden Antidepressiva therapiert wurden.

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht verschiedener Schlafparameter der depressiven Patienten vor und nach siebentägiger Medikation mit REM-neutralen bzw. REM-supprimierenden Antidepressiva sowie ihrer gematchten Versuchspersonen. Bereits vor Therapiebeginn unterschied sich der REM-Anteil signifikant ($p = 0,046$) und die REM-Dauer als Trend ($p = 0,058$) zwischen depressiven Patienten, die mit REM-neutralen Antidepressiva behandelt wurden, und jenen, die mit REM-supprimierenden Antidepressiva therapiert wurden (vgl. Tabelle 8). Letztere wiesen vor Therapiebeginn signifikant weniger REM-Schlaf auf. Nach einwöchiger Therapie unterschieden sich REM-Dauer ($p < 0,001$), REM-Anteil ($p < 0,001$), REM-Latenz ($p < 0,001$) und REM-Dichte ($p = 0,018$) signifikant zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 8: Schlaf-EEG-Parameter depressiver Patienten gruppiert nach Medikation und ihrer gematchten Kontrollen und Vergleich der Schlaf-EEG-Parameter der Patienten

	REM-neutrale Medikation						REM-supprimierende Medikation						Depressive Patienten mit REM-neutraler Medikation vs. depressive Patienten mit REM-supprimierender Medikation					
	Gematchte Versuchspersonen		Depressive Patienten Baseline		Depressive Patienten Woche 1		Gematchte Versuchspersonen		Depressive Patienten Baseline		Depressive Patienten Woche 1		Baseline		Woche 1			
	(n = 19)		(n = 19)		(n = 19)		(n = 21)		(n = 21)		(n = 21)		p ¹		p ²			
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD				
Schlafeffizienz %	92,85	5,78	88,26	10,10	90,99	6,37	92,37	4,93	88,88	7,68	89,56	7,29	ns	/	ns	/		
Schlafstadienwechsel, Anzahl	144,32	32,50	152,84	29,66	161,00	37,51	163,48	50,90	167,19	53,96	173,86	63,48	ns	/	ns	/		
Schlaflatenz N2, min	17,42	12,75	26,13	40,67	17,32	15,07	15,31	11,23	20,71	13,03	21,98	12,72	/	ns	ns	/		
Wach nach Schlafbeginn, %	5,03	5,54	8,03	7,25	7,05	5,75	5,17	3,97	8,38	6,81	7,18	5,90	/	ns	/	ns		
N1, % SPT	13,82	6,27	12,66	6,85	15,02	7,54	13,16	5,70	15,34	5,83	20,14	7,03	ns	/	/	ns		
N2, % SPT	46,61	8,09	45,53	7,48	48,42	11,02	44,27	5,43	42,81	7,98	47,53	8,09	ns	/	ns	/		
N3, % SPT	16,62	5,99	15,38	8,00	13,79	7,85	19,14	7,59	18,24	6,78	15,63	8,13	ns	/	ns	/		
REM-Dauer, min TIB	83,26	20,37	85,74	30,51	80,71	19,17	82,10	27,74	68,79	24,20	37,55	22,37	0,058	/	< 0,001*	**	/	
REM-Schlaf, % SPT	17,62	4,23	18,37	6,11	17,13	3,97	17,40	5,90	14,63	5,33	8,05	4,78	0,046*	/	< 0,001*	**	/	
REM-Schlaf-Latenz, min	90,08	36,53	102,03	47,46	118,76	70,85	88,88	35,03	108,36	70,94	218,05	87,81	ns	/	< 0,001*	**	/	
REM-Dichte	1,80	0,79	1,70	0,93	2,30	1,18	1,63	0,74	1,65	0,75	1,52	0,69	ns	/	0,018	/		

¹ t-Test, zweiseitig, ungepaart, zwischen depressiven Patienten, die mit REM-neutralen Antidepressiva therapiert wurden, und depressiven Patienten, die mit REM-supprimierenden Antidepressiva behandelt wurden.

² Mann-Whitney-U-Test, zwischen depressiven Patienten, die mit REM-neutralen Antidepressiva therapiert wurden, und depressiven Patienten, die mit REM-supprimierenden Antidepressiva behandelt wurden.

Depressive Patienten, die mit REM-neutralen Antidepressiva behandelt wurden, zeigten nach einwöchiger Therapie eine signifikant ($p = 0,013$) höhere REM-Dichte (vgl. Tabelle 9). Andere Schlaf-EEG-Parameter unterschieden sich nicht zwischen depressiven Patienten, die mit REM-neutralen Antidepressiva behandelt wurden und gematchten Versuchspersonen. Die siebentägige Einnahme REM-supprimierender Antidepressiva führte zu einer hoch signifikanten Reduktion der REM-Dauer ($p < 0,001$) und des REM-Anteils ($p < 0,001$) (vgl. Tabelle 9). Die REM-Latenz dagegen stieg hoch signifikant ($p < 0,001$). Allerdings verbrachten depressive Patienten signifikant mehr Zeit im Stadium N1 ($p = 0,004$) sowie N2 ($p = 0,008$). Der Anteil des Stadiums N3 sank tendenziell ($p = 0,67$).

Depressive Patienten, die im Verlauf REM-supprimierenden Antidepressiva einnahmen, hatten im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen tendenziell eine niedrigere Schlafeffizienz ($p = 0,087$) und waren während der Nacht länger wach ($p = 0,069$).

Nach einwöchiger Einnahme von REM-supprimierenden Antidepressiva unterschied sich die REM-Dauer ($p < 0,001$), der REM-Anteil ($p < 0,001$) sowie die REM-Latenz ($p < 0,001$) der depressiven Patienten hoch signifikant von denen der gesunden Versuchspersonen. Medizierte depressive Patienten verbrachten zudem mehr Zeit im Stadium N1 als gesunde Versuchspersonen ($p = 0,001$).

Tabelle 9: Vergleich der Schlaf-EEG-Parameter depressiver Patienten mit REM-neutraler Medikation bzw. REM-supprimierender Medikation und gematchten Versuchspersonen

	REM-neutrale Medikation (n = 19)						REM-supprimierende Medikation (n = 21)					
	Depressive Patienten Baseline vs. Woche 1		Versuchspersonen vs. depressive Patienten Baseline		Versuchspersonen vs. depressive Patienten Woche 1		Depressive Patienten Baseline vs. Woche 1		Versuchspersonen vs. depressive Patienten Baseline		Versuchspersonen vs. depressive Patienten Woche 1	
	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ³	p ⁴	p ¹	p ²	p ³	p ³		
Schlafeffizienz %	/	ns	/	ns	/	ns	/	ns	0,087	ns		
Schlafstadienwechsel, Anzahl	ns	/	ns	/	ns	/	ns	/	ns	ns		
Schlaflatenz N2, min	/	ns	/	ns	ns	/	ns	/	ns	0,079		
Wach nach Schlafbeginn, %	/	ns	/	ns	/	ns	/	ns	0,069	ns		
N1, % SPT	/	ns	ns	/	/	ns	0,004**	/	ns	0,001**		
N2, % SPT	ns	/	ns	/	ns	/	0,008**	/	ns	ns		
N3, % SPT	ns	/	ns	/	ns	/	/	0,067	ns	ns		
REM-Dauer, min TIB	ns	/	ns	/	ns	/	< 0,001***	/	ns	< 0,001***		
REM-Schlaf, % SPT	0,013*	/	ns	/	ns	/	ns	/	ns	ns		
REM-Schlaf-Latenz, min	ns	/	/	ns	/	ns	< 0,001***	/	ns	< 0,001***		
REM-Dichte	ns	/	ns	/	ns	/	< 0,001***	/	ns	< 0,001***		

Es wurden gepaarte und ungepaarte t-Tests durchgeführt. Bei Verletzung der Voraussetzung dieser Tests wurden der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test genutzt.

¹ t-Test, zweiseitig, gepaart.

² Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

³ t-Test, zweiseitig, ungepaart.

⁴ Mann-Whitney-U-Test.

4.4 Subjektive Schlafqualität

Die Schlafqualität von Patienten wurde mittels PSQI vor und nach siebentägiger Medikamenteneinnahme ermittelt, bei insgesamt 31 depressiven Patienten war diese Erhebung vollständig. Unmedizierte Teilnehmende beurteilten ihre Schlafqualität als niedrig (PSQI = 10,61 Punkte) (vgl. Tabelle 10). Nach siebentägiger Antidepressivaeinnahme war dies zwar immer noch der Fall (PSQI = 9,16 Punkte), jedoch signifikant besser ($p = 0,041$) als vor Antidepressivaeinnahme. Auch verlängerte sich die subjektive Schlafdauer hoch signifikant ($p = 0,009$) und die Schlafeffizienz wurde als höher ($p = 0,02$) eingeschätzt.

Tabelle 90: PSQI der depressiven Patienten im unmedizierten Zustand und nach siebentägiger Medikamenteneinnahme

	Depressive Patienten, Baseline (n = 31)		Depressive Patienten, Woche 1 (n = 31)		p ¹	p ²
	Mean	SD	Mean	SD		
Summe	10,61	3,87	9,16	4,20	/	0,041*
subjektive Schlafqualität	1,81	0,75	1,61	0,72	/	ns
Schlaflatenz	1,90	1,04	1,61	1,17	ns	/
Schlafdauer	1,39	1,20	0,87	1,06	0,009**	/
Schlafeffizienz	1,65	1,23	1,19	1,25	0,020*	/
Schlafstörung	1,52	0,57	1,42	0,62	/	ns
Schlafmedikation	0,26	0,77	0,48	0,10	/	ns
Tagesmüdigkeit	2,10	0,83	1,97	0,91	ns	/

¹ t-Test, zweiseitig, gepaart.

² Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

4.5 Theta-Aktivität als Prädiktor für Therapieresponse

Um die Theta-Aktivität bezüglich des Therapieansprechens zu prüfen, erfolgte die Berechnung einer Two-way-Mixed-ANOVA *Zeit x Response*. Als Innersubjektfaktor wurde *Zeit* mit den zwei Zuständen *Baseline* und *Woche 1* definiert. Als Zwischensubjektfaktor wurde *Response* festgelegt, ebenfalls mit zwei Zuständen: *Responder* und *Non-Responder*. Mittels Boxplot wurden zum Zeitpunkt der Baseline in der Gruppe der Non-Responder ein leichter Ausreißer und ein extremer Ausreißer identifiziert (s. Abbildung 7). Ersterer wurde mit (°) markiert und liegt > 1,5 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt. Ein extremer Ausreißer erhielt (*)

und befindet sich > 3 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt. Zwar lagen die Ausreißer jeweils ober- und unterhalb des Konfidenzintervalls des Mittelwerts, es erfolgte jedoch eine Transformation der Daten mittels 90%iger Winsorisierung (Hemmerich, 2018), da es sich bei einem Wert um einen extremen Ausreißer handelte.

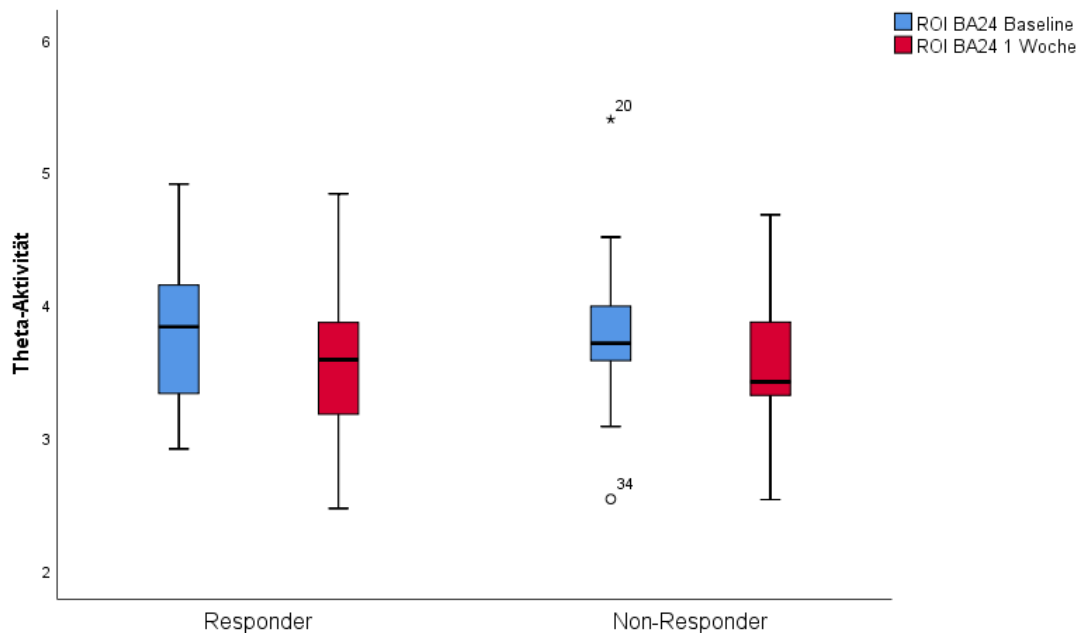


Abbildung 7: Ursprüngliche Daten mit Ausreißern (dargestellt mittels Boxplots).

Es erfolgten zwei getrennte Berechnungen: zum einen mit den ursprünglichen Daten inklusive Ausreißern und zum anderen mit den winsorisierten Daten, um vergleichen zu können, ob sich die Ergebnisse durch die Ausreißer signifikant veränderten.

Bei den ursprünglichen Daten mit Ausreißern waren die weiteren Voraussetzungen zur Berechnung der Varianzanalyse erfüllt (Normalverteilung, Homogenität der Fehlervarianzen und Homogenität der Kovarianzmatrizen), wie die Überprüfung mittels Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$), Levene-Test ($p > 0,05$) und Box-Test ($p = 0,075$) zeigte. Die Sphärizität war bei zwei Stufen gegeben.

Der Interaktionsterm *Zeit x Response* war nicht signifikant: $F(1,38) = 0,104$, $p = 0,749$, part. $\eta^2 < 0,01$. Daher wurden im weiteren Verlauf die Haupteffekte *Zeit* und *Response*

beurteilt. Mit ersterem wird geprüft, ob die Theta-Aktivität unabhängig von dem Faktor *Response* zwischen den zwei Zeitpunkten (*Zeit*) abwich. Dabei kam heraus, dass sich diese signifikant zwischen den zwei Zeitpunkten unterschied: $F(1,38) = 6,582$, $p = 0,014$, $\text{part. } \eta^2 = 0,15$. Im Anschluss wurde der Haupteffekt *Response* untersucht, um zu klären, ob sich die Theta-Aktivität unabhängig vom Faktor *Zeit* zwischen Respondern und Non-Respondern unterschied. Diese ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern: $F(1,38) = 0,021$, $p = 0,887$, $\text{part. } \eta^2 < 0,01$ (s. Abbildung 8).

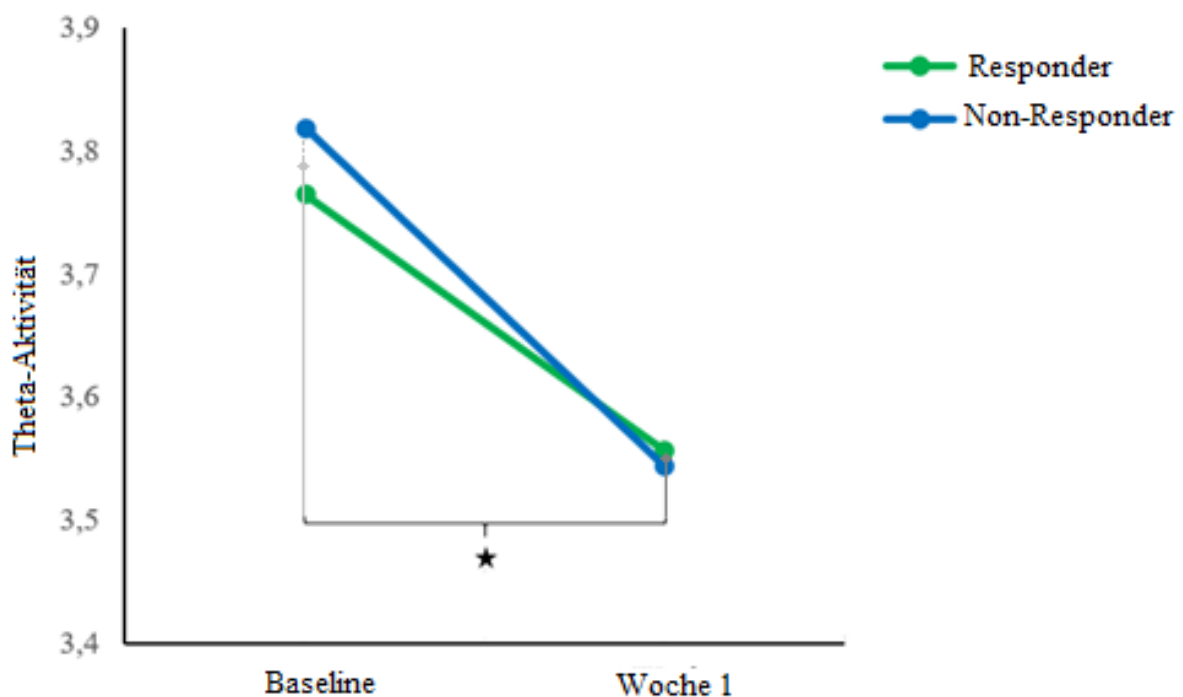


Abbildung 8: Darstellung der rACC-Aktivität von Respondern und Non-Respondern zum Zeitpunkt der Baseline und nach siebentägiger Medikamenteneinnahme anhand der ursprünglichen Daten inklusive Ausreißer. Untersuchung des Haupteffektes *Response*: Es bestand kein signifikanter Unterschied der Theta-Aktivität zwischen Respondern und Non-Respondern ($p = 0,887$). Untersuchung des Haupteffektes *Zeit*: Nach siebentägiger Medikation nahm die Theta-Aktivität unabhängig von der Gruppe signifikant ab ($p = 0,014$).

Die mit 90%iger Winsorisierung transformierten Daten zeigten eine Verletzung der Normalverteilung nach Shapiro-Wilk ($p = 0,020$). Die Analyse wurde fortgesetzt, da die einfaktorielle ANOVA robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilung ist (Glass et al., 1972; Harwell et al., 1992). Die weiteren Voraussetzungen (Ausreißer, Homogenität der Fehlervarianzen und Homogenität der Kovarianzmatrizen) waren jeweils erfüllt, wie die

Überprüfung mittels Boxplot, Levene-Test ($p > 0,05$) und Box-Test ($p = 0,190$) zeigte. Die Sphärizität war bei zwei Stufen vorhanden.

Der Interaktionsterm *Zeit x Response* war erneut nicht signifikant: $F(1,38) = 0,09$, $p = 0,764$, part. $\eta^2 < 0,01$, weshalb die Haupteffekte untersucht wurden. Die Theta-Aktivität unterschied sich erneut statistisch signifikant zwischen den zwei Zeitpunkten – $F(1,38) = 10,01$, $p = 0,003$, part. $\eta^2 = 0,21$ – unabhängig vom Faktor *Response*. Die Theta-Aktivität variierte auch hier nicht signifikant zwischen Respondern und Non-Respondern – $F(1,389) = 0,05$, $p = 0,830$, part. $\eta^2 = 0,001$ – unabhängig vom Faktor *Zeit*.

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass mit und ohne Ausreißer keine signifikante Interaktion der *Zeit x Response* bestand. Lediglich die Theta-Aktivität – unabhängig von der *Response* – sank signifikant nach siebentägiger Medikation (in beiden Berechnungen). Zwischen Respondern und Non-Respondern bestand – unabhängig von dem Faktor *Zeit* – kein Unterschied der Theta-Aktivität in beiden Berechnungen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Theta-Aktivität nach siebentägiger Medikation signifikant abnahm, dies jedoch nicht im Zusammenhang mit einem Therapieansprechen stand.

4.6 Theta-Aktivität und Medikationsauswahl

Da die Theta-Aktivität nach siebentägiger Medikation unabhängig vom Therapieansprechen sank und gleichzeitig zwei relevante Subgruppen im Studienkollektiv vorhanden waren, erfolgte über die zentralen Nullhypothesen hinaus eine explorative Datenanalyse. Dabei wurde untersucht, ob die *Medikamentenauswahl* (REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva vs. REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva) in Verbindung mit dem Absinken der Theta-Aktivität steht. Hierzu diente eine Two-way-Mixed-ANOVA *Zeit x Medikamentenauswahl*. Dem Innersubjektfaktor *Zeit* wurden zwei Zustände zugeordnet: *Baseline* und *Woche 1*. Dem Zwischensubjektfaktor *Medikamentenauswahl* wurden gleichfalls zwei Zustände zugerechnet: *REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva* und *REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva*. Anhand des Boxplots waren fünf leichte Ausreißer identifizierbar (s. Abbildung 9).

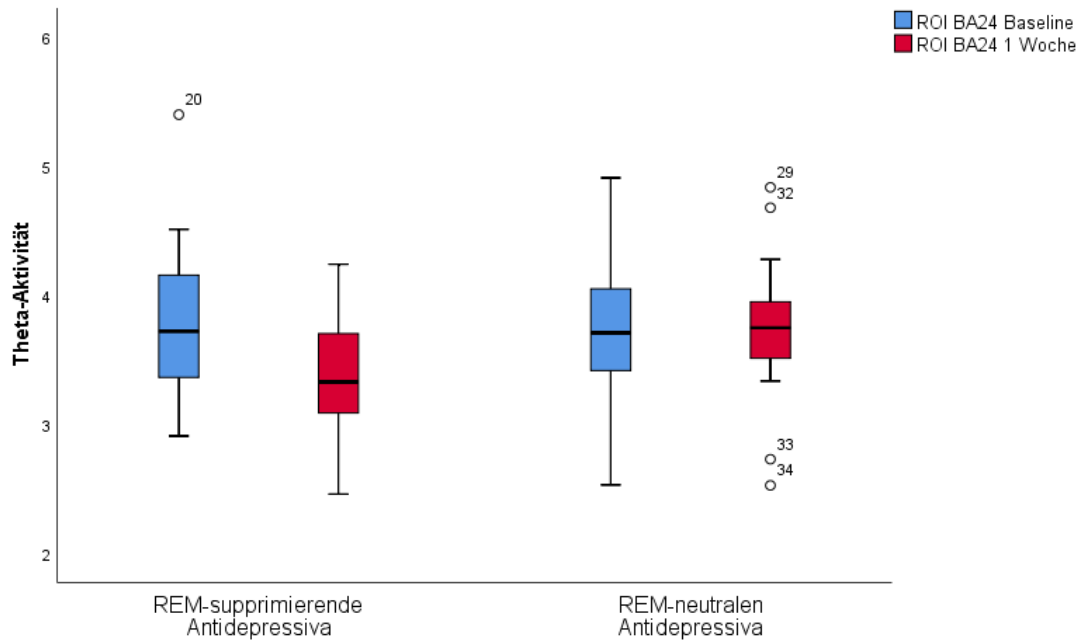


Abbildung 9: Darstellung der ursprünglichen Daten inklusive Ausreißer mittels Boxplot.

Aufgrund der Ausreißer – insbesondere Nummer 20 – erfolgte eine Transformation der Daten mittels 90%iger Winsorisierung (Hemmerich, 2018). Anschließend wurden zwei getrennte Berechnungen durchgeführt: zum einen mit den ursprünglichen Daten inklusive der Ausreißer und zum anderen mit den transformierten Daten.

Für die Daten mit den Ausreißern waren die Voraussetzungen der Normalverteilung, der Homogenität der Fehlervarianzen sowie der Homogenität der Kovarianzmatrizen erfüllt, wie die Überprüfung mittels Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$), Levene-Test ($p > 0,05$) und Box-Test ($p = 0,232$) ergab. Die Sphärizität war bei zwei Stufen gegeben.

Zunächst sollte geklärt werden, ob sich die Theta-Aktivität im Zeitverlauf in Abhängigkeit der Medikationsgruppe signifikant verändert. Der Interaktionsterm *Zeit x Medikation* war signifikant: $F(1,38) = 7,16$, $p = 0,011$, part. $\eta^2 = 0,16$. Anschließend erfolgte die Berechnung der einfachen Haupteffekte. Zu prüfen war, ob sich die Theta-Aktivität abhängig vom Faktor *Zeit* in den Gruppen *REM-supprimierende Medikation* und *REM-neutrale Medikation* verändert. Vor Medikamenteneinnahme bestand kein Unterschied der Theta-Aktivität zwischen den beiden Medikationsgruppen: $F(1,38) = 0,100$, $p = 0,753$, part. $\eta^2 = 0,003$. Nach einwöchiger Einnahme zeigten depressive Patienten, die REM-Schlaf-supprimierende

Antidepressiva eingenommen hatten, jedoch eine signifikant geringere Theta-Aktivität als depressive Patienten, die mit REM-Schlaf-neutralen Antidepressiva therapiert wurden: $F(1,38) = 4,96$, $p = 0,032$, part. $\eta^2 = 0,115$.

Anschließend wurde untersucht, ob sich die Theta-Aktivität abhängig von dem Faktor *Medikationsauswahl* zwischen den beiden Zeitpunkten verändert. So führte die siebentägige Einnahme von REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva zu einer signifikanten Abnahme der Theta-Aktivität: $F(1,20) = 11,02$, $p = 0,003$, part. $\eta^2 = 0,36$. Die Einnahme REM-Schlaf-neutraler Antidepressiva beeinflusste die Theta-Aktivität dagegen nicht: $F(1,18) < 0,01$, $p = 0,976$, part. $\eta^2 < 0,01$.

Im Anschluss erfolgte die Analyse der transformierten Daten. Die Voraussetzungen zur Berechnung der Varianzanalyse (Ausreißer, Normalverteilung, Homogenität der Fehlervarianzen und Homogenität der Kovarianzmatrizen) waren jeweils erfüllt, wie die Überprüfung mittels Boxplot, Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$), Levene-Test ($p > 0,05$) und Box-Test ($p = 0,548$) zeigte. Die Sphärizität war bei zwei Stufen gegeben.

Der Interaktionsterm *Zeit x Medikamentenauswahl* war signifikant: $F(1,38) = 6,46$, $p = 0,015$, part. $\eta^2 = 0,15$. Es erfolgte die Berechnung der einfachen Haupteffekte. Vor Medikamenteneinnahme unterschied sich die Theta-Aktivität zwischen den Medikationsgruppen nicht: $F(1,38) = 0,037$, $p = 0,849$, part. $\eta^2 = 0,001$. Nach einwöchiger Einnahme zeigten depressive Patienten, die REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva eingenommen hatten, eine signifikant geringere Theta-Aktivität als jene, die mit REM-Schlaf-neutralen Antidepressiva therapiert wurden: $F(1,38) = 5,58$, $p = 0,023$, part. $\eta^2 = 0,128$. Die Theta-Aktivität sank nach einwöchiger Therapie mit Schlaf-supprimierenden Antidepressiva signifikant: $F(1,20) = 13,63$, $p = 0,001$, part. $\eta^2 = 0,41$. Sie veränderte sich nicht nach siebentägiger Einnahme REM-Schlaf-neutraler Antidepressiva: $F(1,80) = 0,39$, $p = 0,541$, part. $\eta^2 = 0,02$.

Der Vergleich der beiden Berechnungen (ursprüngliche Daten vs. winsorisierte Daten) demonstriert, dass der Ausreißer Nummer 20 die Signifikanz nicht nennenswert veränderte. Der Interaktionsterm *Zeit x Medikamentenauswahl* war in beiden Analysen signifikant und in beiden nahm die Theta-Aktivität nach siebentägiger Einnahme lediglich bei depressiven Patienten ab, die REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva eingenommen hatten (s. Abbildung 10).

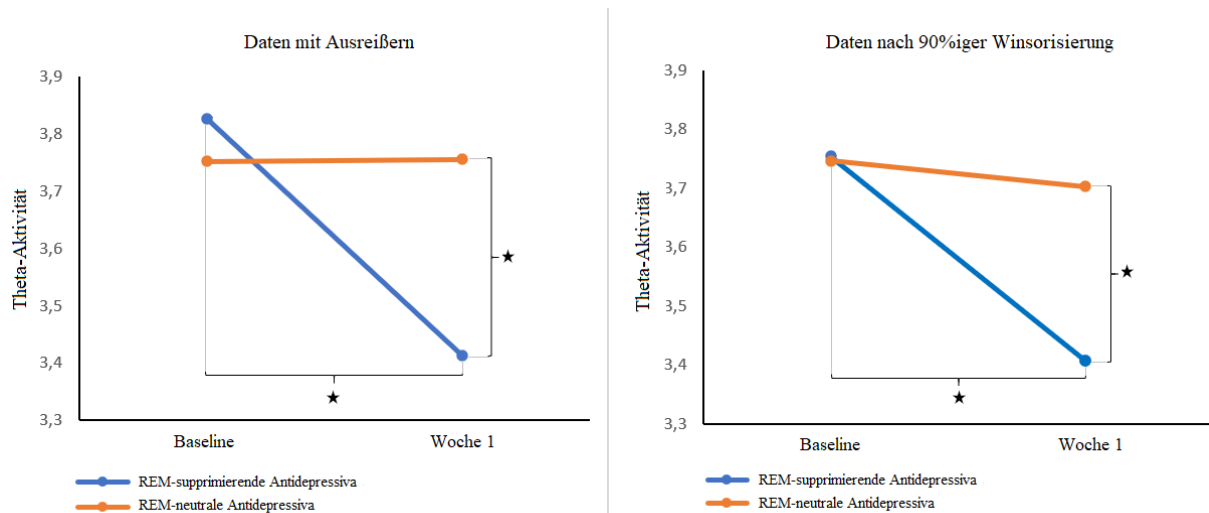


Abbildung 70: Darstellung der Theta-Aktivität im zeitlichen Verlauf der beiden Gruppen REM-Schlaf-supprimierende und REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva. Links sind die ursprünglichen Daten mit Ausreißern dargestellt, rechts die transformierten Daten. Die Theta-Aktivität nahm in der Gruppe der REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva nach siebentägiger Medikation signifikant ab (ursprüngliche Daten $p = 0,003$; winsorisierte Daten $p = 0,001$) und unterscheidet sich nach einer Woche signifikant von der Theta-Aktivität der Gruppe der REM-neutralen Antidepressiva (ursprüngliche Daten $p = 0,032$; winsorisierte Daten $p = 0,023$).

4.7 Theta-Aktivität im Zeitverlauf abhängig von Medikationsauswahl und Therapieansprechen

Um die Frage zu klären, ob sich die Theta-Aktivität abhängig vom Therapieansprechen und von der Medikamentenauswahl verändert, wurde eine Three-way-Mixed-ANOVA (*Zeit x Response x Medikamentenauswahl*) durchgeführt. Als Innersubjektfaktor wurde *Zeit* mit den zwei Ausprägungen *Baseline* und *Woche 1* definiert. Zwischensubjektfaktoren waren *Response* (Responder vs. Non-Responder) sowie *Medikamentenauswahl* (REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva vs. REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva). Mittels Boxplot wurde zur Baseline und nach siebentägiger Medikation in der Gruppe *Non-Responder*, die mit REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva therapiert wurden, jeweils ein leichter Ausreißer gefunden (s. Abbildung 11). In der Gruppe der Non-Responder, therapiert mit REM-Schlaf-neutralen Antidepressiva, gab es zur Baseline einen leichten sowie einen extremen Ausreißer und nach einwöchiger Medikation einen leichten Ausreißer (s. Abbildung 12).

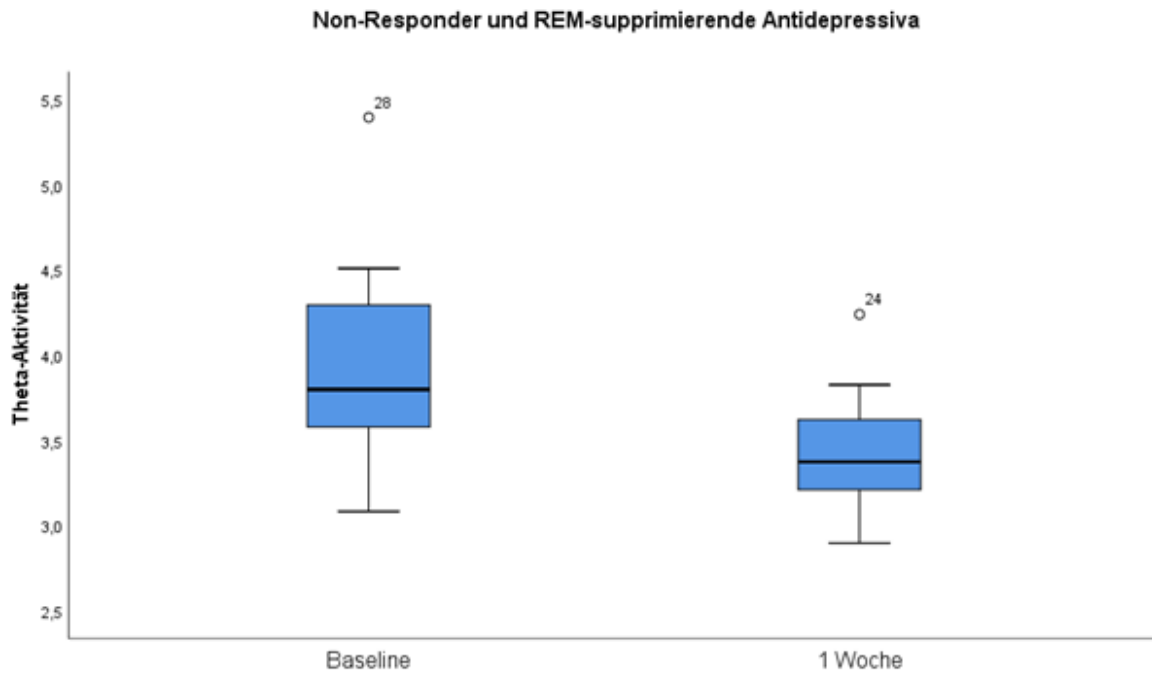


Abbildung 81: Darstellung der ursprünglichen Daten mit Ausreißern mittels Boxplot.

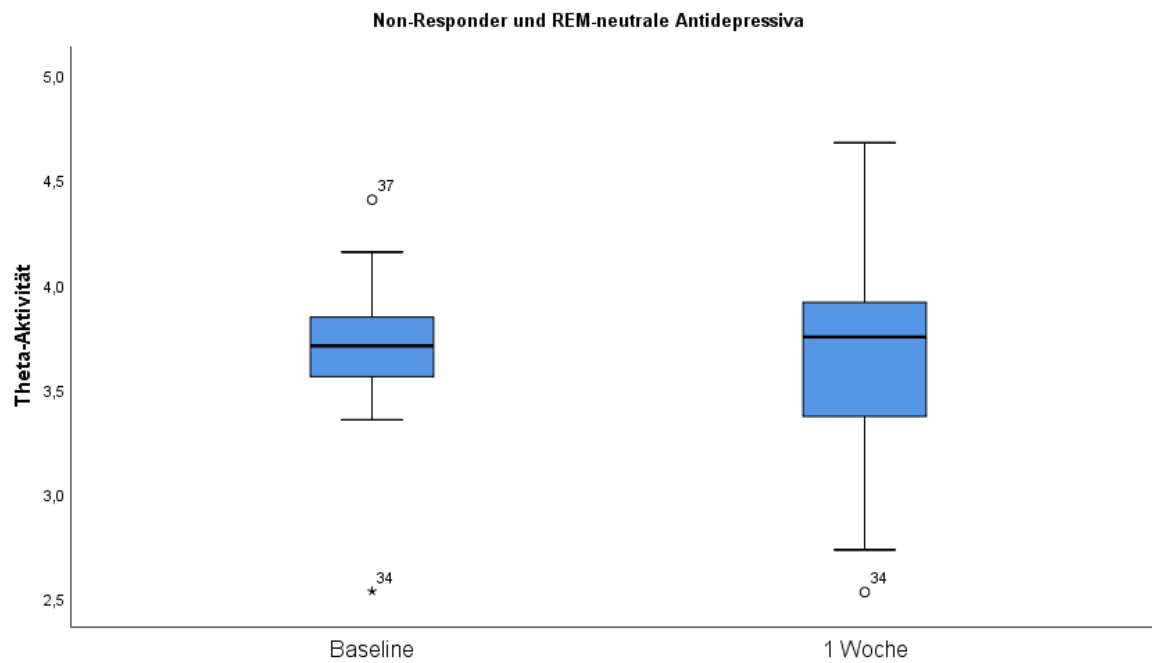


Abbildung 92: Darstellung der ursprünglichen Daten mit Ausreißern mittels Boxplot.

Aufgrund der Ausreißer erfolgte eine Transformation durch 90%ige Winsorisierung (Hemmerich, 2018). Anschließend wurden zwei getrennte Berechnungen durchgeführt. Die erste erfolgte mit den ursprünglichen Daten einschließlich der Ausreißer und die zweite mit den transformierten Daten.

Für die Daten mit den Ausreißern waren die Voraussetzungen zur Berechnung der Varianzanalyse (Normalverteilung Homogenität der Fehlervarianzen und Homogenität der Kovarianzmatrizen) jeweils erfüllt, wie die Überprüfung mittels Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$), Levene-Test ($p > 0,05$) und Box-Test ($p = 0,073$) ergab. Die Sphärizität war bei zwei Stufen gegeben.

Die Three-way-Interaktion *Zeit x Response x Medikamentenauswahl* war nicht signifikant: $F(1,36) = 0,113$, $p = 0,739$, part. $\eta^2 < 0,01$). Daher wurden als nächstes die Two-Way-Interaktionen betrachtet. Die Two-Way-Interaktion *Zeit x Medikamentenauswahl* war signifikant: $F(1,36) = 7,275$, $p = 0,011$, part. $\eta^2 = 0,17$). Alle anderen Two-Way-Interaktionen (*Zeit x Response* und *Response x Medikamentenauswahl*) waren nicht signifikant ($p > 0,05$). Für einfache Haupteffekte wurde ein adjustiertes Signifikanzniveau gemäß Bonferroni-Korrektur von $p \leq 0,025$ verwendet, um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden. Die einfachen Haupteffekte waren nicht signifikant. Die Theta-Aktivität unterschied sich nicht signifikant zwischen depressiven Patienten, die REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva eingenommen hatten und depressiven Patienten, die mit REM-Schlaf-neutralen Antidepressiva therapiert wurden – weder zum Zeitpunkt der Baseline – $F(1,36) = 0,22$, $p = 0,639$, part. $\eta^2 < 0,01$ – noch nach siebentägiger Medikamenteneinnahme: $F(1,36) = 4,94$, $p = 0,033$, part. $\eta^2 = 0,12$.

Anschließend erfolgte die Analyse der transformierten Daten. Mittels Boxplot wurden trotz Transformation zwei leichte Ausreißer zum Zeitpunkt der Baseline in der Gruppe der Non-Responder gefunden, die mit REM-Schlaf-neutralen Antidepressiva therapiert wurden. Beide lagen jeweils ober- und unterhalb des 95%igen Konfidenzintervalls (s. Abbildung 13), sodass davon auszugehen war, dass sich unter Beibehaltung der Ausreißer der Mittelwert nicht maßgeblich verändert.

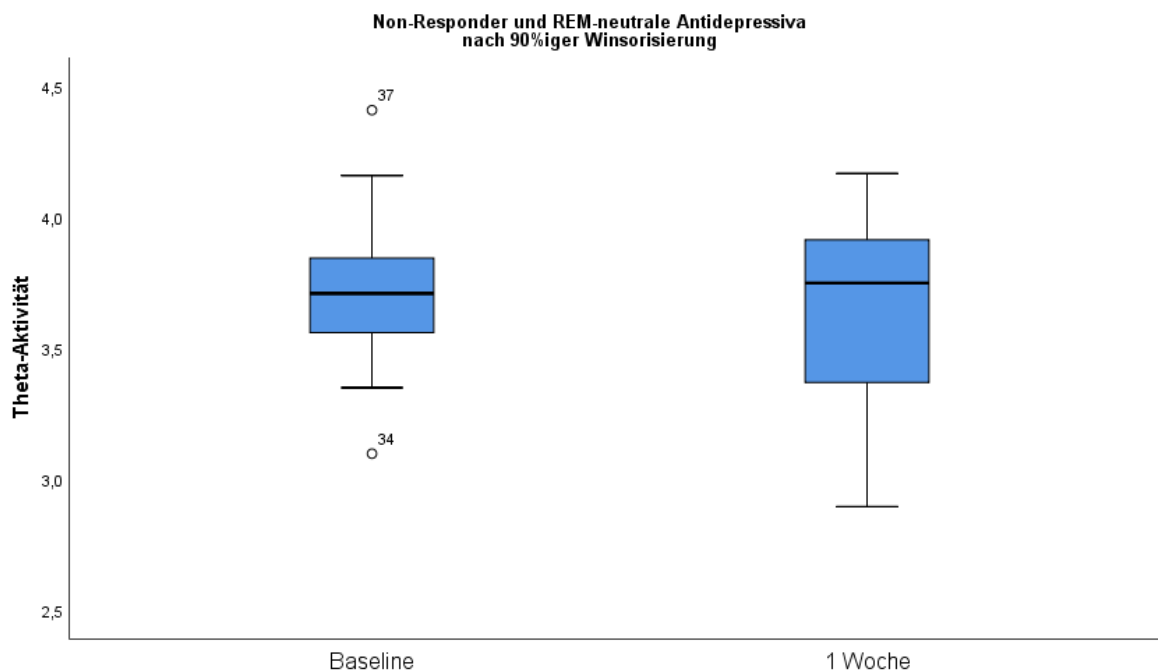


Abbildung 103: Darstellung von Ausreißern mittels Boxplot nach Transformation mit 90%iger Winsorisierung.

Die Voraussetzungen der Normalverteilung, Homogenität der Fehlervarianzen und Homogenität der Kovarianzmatrizen waren jeweils gegeben, wie die Überprüfung mittels Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$), Levene-Test ($p > 0,05$) und Box-Test ($p = 0,117$) zeigte.

Die Three-Way-Interaktion *Zeit x Response x Medikamentenauswahl* war nicht signifikant: $F(1,36) < 0,01$, $p = 0,986$, part. $\eta^2 < 0,01$. Daher wurden als nächstes die Two-way-Interaktionen betrachtet: *Zeit x Medikamentenauswahl* war signifikant – $F(1,36) = 6,81$, $p = 0,013$, part. $\eta^2 = 0,16$. Alle anderen Two-way-Interaktionen (*Zeit x Response* und *Response x Medikamentenauswahl*) waren nicht signifikant ($p > 0,05$). Für die einfachen Haupteffekte kam ein adjustiertes Signifikanzniveau gemäß Bonferroni-Korrektur von $p \leq 0,025$ zur Anwendung. Die Theta-Aktivität unterschied sich nicht signifikant zwischen depressiven Patienten, die mit REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva therapiert wurden, und jenen mit REM-Schlaf-neutralen Antidepressiva – weder vor Medikamenteneinnahme – $F(1,36) = 0,02$, $p = 0,887$, part. $\eta^2 < 0,01$ – noch nach einwöchiger Medikation – $F(1,36) = 5,44$, $p = 0,026$, part. $\eta^2 = 0,13$.

Der Vergleich beider Berechnungen lässt keinen Unterschied der signifikanten Ergebnisse erkennen. Bei der gleichzeitigen Betrachtung aller drei Faktoren zeigt sich, dass die Theta-Aktivität im Zeitverlauf nicht in Abhängigkeit von Medikamentenauswahl und Therapieansprechen variiert. Es kann daher auch nicht von einer Veränderung der Theta-Aktivität im Verlauf der Zeit auf ein Therapieansprechen geschlossen werden.

4.8 Theta-Aktivität depressiver Patienten und gesunder Versuchspersonen

Zum Vergleich der Theta-Aktivität zwischen gematchten und depressiven Patienten wurden unabhängige t-Tests durchgeführt. Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied der Theta-Aktivität: $t(78) = -0,21$, $p = 0,833$. Da diese nach siebentägiger Medikation bei depressiven Patienten sank, erfolgte zudem ein unabhängiger t-Test zwischen medizierten depressiven und gematchten Versuchspersonen. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied der Theta-Aktivität, jedoch der statistische Trend – $t(78) = -1,88$, $p = 0,064$ –, dass depressive Patienten nach einwöchiger Antidepressivaeinnahme weniger Theta-Aktivität aufwiesen als gematchte Versuchspersonen.

Die explorative Datenanalyse – wie in Kapitel 4.5 beschrieben – zeigte, dass eine einwöchige Medikation mit REM-supprimierenden Antidepressiva zu einer Abnahme der Theta-Aktivität führte. Die Einnahme von REM-Schlaf-neutralen Antidepressiva beeinflusste diese jedoch nicht nennenswert. Daher wurde die Theta-Aktivität von depressiven Patienten, die mit REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva behandelt wurden, mit jener ihrer gematchten Versuchsteilnehmenden verglichen. Hierzu kamen unabhängige t-Tests zum Einsatz. Die Theta-Aktivität gematchter und depressiver Patienten, letztere mit REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva therapiert, unterschied sich zum Zeitpunkt der Baseline nicht – $t(40) = 0,53$, $p = 0,601$. Jedoch war unterschieden sie sich nach einwöchiger Medikamenteneinnahme als Trend – $t(36,64) = -1,86$, $p = 0,070$. Wie erwartet, war kein Unterschied der Theta-Aktivität zwischen gematchten und depressiven Patienten auszumachen, die mit REM-neutralen Antidepressiva behandelt wurden, und zwar weder zum Zeitpunkt der Baseline – $t(36) = -0,91$, $p = 0,372$ – noch nach siebentägiger Therapie – $t(36) = -0,87$, $p = 0,392$.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde mittels sLORETA die rACC-Theta-Aktivität (4–8 Hz) während des REM-Schlafes depressiver Patienten vor und nach siebentägiger Medikamenteneinnahme sowie bei gematchten gesunden Versuchspersonen untersucht. Das Ziel der Arbeit bestand darin, die Theta-Aktivität der rACC-Region BA 24 während des REM-Schlafes als potenziellen Prädiktor des Therapieansprechens unter medikamentöser Therapie zu untersuchen. Die Annahme war, dass sich Responder in der sLORETA-Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes von Non-Respondern im unmedizierten und/oder medizierten Zustand unterscheiden. Des Weiteren wurde angenommen, dass die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes bei depressiven und gesunden Versuchspersonen differiert. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Vorhersage des Therapieerfolgs anhand der Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes nicht möglich ist – weder vor noch nach siebentägiger Therapie.

Allerdings sank die Theta-Aktivität im rACC bei allen depressiven Patienten nach siebentägiger Medikation signifikant. Es stellte sich die Frage nach der Ursache hierfür. Da sich die verwendeten Antidepressiva in zwei Gruppen – REM-supprimierende und REM-neutrale – einteilen ließen, wurde geprüft, ob der unterschiedliche Effekt der Antidepressiva auf den REM-Schlaf die Reduktion der Theta-Aktivität bedingen könnte. Daher wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Theta-Aktivität und Medikamentenauswahl zu untersuchen. Es zeigte sich, dass erstere bei depressiven Patienten mit REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva nach einer Woche signifikant abnahmen. Bei Erkrankten, die mit REM-Schlaf-neutralen Antidepressiva behandelt wurden, veränderte sich die Theta-Aktivität nicht.

Zwischen depressiven Patienten vor Therapiebeginn und gesunden Versuchspersonen war kein Unterschied der Theta-Aktivität nachweisbar. Nach siebentägiger Behandlung zeigte sich der Trend, dass depressive Patienten eine niedrigere Theta-Aktivität im rACC im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen aufweisen. Dieser war auch in der Untergruppe der depressiven Teilnehmenden, die sieben Tage mit REM-supprimierenden Antidepressiva behandelt wurden, im Vergleich zu ihren gematchten Versuchspersonen nachweisbar, jedoch nicht bei Erkrankten, die mit REM-neutralen Antidepressiva therapiert wurden.

5.1 Depressive Patienten vs. Versuchspersonen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sich unbehandelte depressive Patienten hinsichtlich der Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes nicht von gesunden Versuchspersonen unterscheiden. Dies steht im Gegensatz zu Befunden aus Wachstudien, in denen die Theta-Aktivität des rACCs bei depressiven und gesunden Versuchspersonen mittels LORETA untersucht wurde. Hierbei wurde diesbezüglich wiederholt ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet (Arns et al., 2015; Jaworska et al., 2012; Korb et al., 2008; Kremer et al., 2016; Mientus et al., 2002). Dasselbe gilt für Untersuchungen der rACC-Aktivität mittels PET, MEG und fMRT (Mayberg, 1997a; Salvatore et al., 2009; Wu et al., 1999). Dies lässt vermuten, dass die Aktivitätsveränderungen des rACC im Wachzustand ein Teil der Pathophysiologie von Depressionen ist (Salvatore et al., 2009). Im Gegensatz dazu scheint die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes nicht durch die der Pathophysiologie von Depressionen bedingt zu sein.

Im Wachzustand scheint eine abnorme Aktivität im rACC typisch für depressive Patienten zu sein, nicht jedoch für gesunde Versuchspersonen (Pizzagalli, 2011). Dies gilt jedoch offenbar nicht für den REM-Schlaf. Somit ist die Hypothese, dass der rACC an der Emotionsverarbeitung und der kognitiven Kontrolle beteiligt ist und eine erhöhte Theta-Aktivität im rACC bei depressiven Patienten einen Versuch darstellt, die Veränderungen in frontocingulären Netzwerken zu kompensieren (Pizzagalli, 2011), nicht auf den REM-Schlaf übertragbar. Die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes scheint daher, auch wenn letzterer und der Wachzustand ein ähnliches EEG-Muster aufweisen (Peever & Fuller, 2017), andere Funktionen zu haben als im Wachzustand.

Da sich die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes zwischen depressiven und gesunden Versuchspersonen nicht unterscheidet, ist diese im rACC während des REM-Schlafes auch als diagnostischer Biomarker für Depressionen ungeeignet. Dies scheint auch im Wachzustand der Fall zu sein. Obwohl in einer Studie mit einem umfangreichen Probandenkollektiv (depressive Patienten = 1008, gesunde Versuchspersonen = 336) im Wachzustand eine erhöhte Theta-Aktivität bei depressiven gegenüber gesunden Teilnehmenden beobachtet wurde, hatte dieser Unterschied nur eine geringe Effektstärke ($d = 0,25$) und korrelierte nicht mit dem Schweregrad der depressiven Episode (Arns et al., 2015). Die Autoren sahen daher keine diagnostische Anwendbarkeit der Theta-Aktivität. Somit

scheint diese im rACC weder im Wachzustand noch während des REM-Schlafes als diagnostischer Marker verwendbar zu sein.

5.2 Prädiktion der Therapieresponse

Anhand der Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes ließ sich weder vor Therapiebeginn noch nach siebentägiger Medikamenteneinnahme ein Therapieansprechen vorhersagen. Zwar wurde nach einwöchiger Therapie eine Reduktion beobachtet, jedoch zeigte die Two-way-Mixed-ANOVA *Zeit x Response* keinen Zusammenhang zwischen der Abnahme der Theta-Aktivität und einem Therapieansprechen. Durch die explorative Analyse wurde ein Zusammenhang zwischen REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva und einer Reduktion der Theta-Aktivität festgestellt. Allerdings war auch bei dieser Untergruppe kein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Theta-Aktivität und einem Therapieansprechen zu beobachten. So scheint die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes kein Prädiktor für ein Therapieansprechen auf eine medikamentöse antidepressive Therapie zu sein. Ob dies auch für andere Therapieformen, wie Elektrokrampftherapie (EKT) oder Psychotherapie gilt, ist unklar. Da die rACC-Theta-Aktivität während des REM-Schlafes allerdings nicht wie im Wachzustand prädiktiv für eine medikamentöse antidepressive Therapie zu sein scheint, gibt es aktuell keine Hinweise, dass sie für andere Therapieformen prädiktiv ist.

5.3 Abnahme der Theta-Aktivität

Laut Wissensstand der Autorin gibt es bisher keine anderen Untersuchungen der Theta-Aktivität im rACC bei depressiven Patienten während des REM-Schlafes. Es konnte somit erstmals gezeigt werden, dass diese durch die kurzfristige Gabe REM-Schlaf-supprimierender Antidepressiva reduziert wird, anders als durch REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva. Hervorzuheben ist, dass sich die Theta-Aktivität im rACC vor Therapiebeginn zwischen depressiven Patienten, die mit REM-Schlaf-supprimierenden oder mit REM-Schlaf-neutralen

Antidepressiva behandelt wurden, nicht unterschied. Dies ist von Interesse, da in der vorliegenden Studie die Auswahl der Medikation mittels *Doctor's Choice* erfolgte.

Da gesunde Versuchsteilnehmende keine Medikamente erhielten, ist unklar, ob REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva die Theta-Aktivität nur bei depressiven Patienten reduzieren oder ob es sich hierbei um einen allgemeinen Effekt dieser Medikamentengruppe handelt.

Weiterhin wird zu klären sein, ob die Abnahme der Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes dauerhaft ist oder sich nach längerer Einnahme normalisiert. Mit Ausnahme von MAO-Hemmern, die den REM-Schlaf oft komplett unterdrücken, ist die Abnahme des REM-Schlafes zu Therapiebeginn am stärksten ausgeprägt und nimmt bei längerer Einnahme ab (Hutka et al., 2021; Wilson & Argyropoulos, 2005). Da die Reduktion der Theta-Aktivität nur für REM-supprimierende Antidepressiva nachweisbar war, scheint ein Rückgang der Theta-Aktivität-Reduktion bei längerfristige Einnahme wahrscheinlich. Des Weiteren ist es denkbar, dass es nach Absetzen der Medikation zu einem Rebound-Effekt der Theta-Aktivität kommt, da im Zusammenhang mit verschiedenen REM-supprimierenden Antidepressiva ein solcher in unterschiedlichem Maße beschrieben wurde (Feige et al., 2002; Steiger et al., 1993; van Bommel et al., 1993; Wilson & Argyropoulos, 2005; Wyatt et al., 1971).

5.4 Antidepressiva in Wachstudien

Fast alle Arbeiten, die die Theta-Aktivität im rACC während dem Wachzustand untersucht haben, verwendeten REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva (z. B. Arns et al., 2015; Hunter et al., 2013; Mulert et al., 2007; Pizzagalli et al., 2001). Lediglich drei Arbeiten verwendeten REM-Schlaf-neutrale oder REM-Schlaf-steigernde Antidepressiva (Little et al., 2005; Mayberg, 1997a; Salvatore et al., 2009).

In der Studie von Mayberg und Kollegen (1997a) erhielten 13 depressive Patienten SSRIs (REM-Schlaf-supprimierend (Wichniak et al., 2017)) und fünf depressive Patienten trizyklischen Antidepressiva (größtenteils REM-Schlaf-supprimierend, jedoch zum Teil auch REM-Schlaf-neutral bzw. REM-Schlaf-steigernd (Hutka et al., 2021)) oder Bupropion (REM-Schlaf-neutral (McCall & Winkelmann, 2018; Nofzinger et al., 2001; Ott et al., 2002) oder REM-Schlaf-steigernd (Nofzinger et al., 1995)). Da keine weiteren Angaben darüber gemacht

werden, wie viele depressive Patienten letztendlich mit Bupropion oder einem trizyklischen Antidepressivum behandelt wurden, welche Trizyklika verwendet wurden und ob es sich hierbei um Responder oder Non-Responder handelte, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Medikation (REM-Schlaf-supprimierend vs. REM-Schlaf-neutral) und dem beobachteten Hypo- und Hypermetabolismus im rACC besteht.

Little und Kollegen (2005) verglichen mittels PET den zerebralen Metabolismus von depressiven und gesunden Patienten. Die medikamentöse Therapie erfolgte mit Bupropion (REM-Schlaf-neutral (McCall & Winkelman, 2018; Nofzinger et al., 2001; Ott et al., 2002) oder REM-Schlaf-steigernd (Nofzinger et al., 1995)) oder mit Venlafaxin (REM-Schlaf-supprimierend (Hutka et al., 2021)). Der ACC-Metabolismus aller Responder unterschied sich nicht von dem der Non-Responder. Allerdings zeigten Bupropion-Non-Responder einen Hypometabolismus im rechten ACC im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Zudem wurde auch bei Venlafaxin-Responder ein Hypometabolismus im bilateralen ACC im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen gefunden. Erkrankte mit einem Hypometabolismus im ACC sprachen demnach eher nicht auf eine Therapie mit Bupropion an, jedoch auf eine Therapie mit Venlafaxin. Dies legt nahe, dass verschiedene Antidepressivaklassen unterschiedlich wirksam für depressive Patienten mit verschiedenen Veränderungen im ACC sind.

Die dritte Studie untersuchte mittels MEG, ob die rACC-Aktivierung im unmedizierten Zustand bei depressiven Patienten als Prädiktor für eine Therapieresponse auf Ketamin geeignet ist (Salvadore et al., 2009). Bei depressiven Patienten stieg die Theta-Aktivität im rACC während wiederholter Präsentation von ängstlichen Gesichtern. Zudem korrelierte die Zunahme der Theta-Aktivität mit dem späteren Ansprechen auf Ketamin. Allerdings ist auch die Wirkung von Ketamin auf den REM-Schlaf noch nicht abschließend geklärt. Bisher wurde sowohl eine REM-Schlaf-Erhöhung (Duncan et al., 2013) als auch REM-Schlaf-Reduktion (Gottschlich et al., 2011) beschrieben.

Die Befunde von Little und Kollegen (2005) lassen vermuten, dass depressive Patienten verschiedene Veränderungen im ACC aufweisen und daher unterschiedlich gut auf verschiedene Medikamente ansprechen. Da diese Studie allerdings den Metabolismus im ACC und nicht die Theta-Aktivität des ACCs untersuchte, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob sich diese Ergebnisse auf die Theta-Aktivität übertragen lassen. Zudem zeigte eine Studie, dass die Theta-Aktivität im rACC während dem Wachzustand nicht prädiktiv für eine

Therapieresponse unter Placebo-Gabe war (Korb et al., 2009). Es gibt somit Hinweise, dass die rACC-Theta-Aktivität nicht für alle Therapieformen prädiktiv ist. Daher lässt es sich anhand der aktuellen Studienlage nicht sicher sagen, ob die Theta-Aktivität im rACC auch für die Therapieresponse auf REM-Schlaf-neutrale Antidepressiva prädiktiv ist.

5.5 Wirkmechanismus REM-supprimierende Antidepressiva

Da lediglich REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva zu einer Abnahme der Theta-Aktivität führen, scheint die Abnahme der Theta-Aktivität abhängig von der Art der Medikation zu sein. Der genaue Wirkmechanismus von Antidepressiva ist nicht geklärt (Leuchter et al., 2010). In den 1970ern wurde angenommen, dass Antidepressiva über die Reduktion des REM-Schlafes wirken (Vogel et al., 1975). Dafür spricht zum einen, dass depressive Patienten Veränderungen des REM-Schlafes aufweisen und durchschnittlich mehr Zeit während der Nacht im REM-Schlaf verbringen (Armitage, 2007; Benca et al., 1997; Borbély & Tononi, 1998; Kupfer et al., 1986; Kupfer et al., 1984; Reynolds & Kupfer, 1987) und zum anderen, dass die meisten Antidepressiva eine Unterdrückung des REM-Schlafes bewirken (Adamczyk et al., 2015; Steiger & Kimura, 2010; S. Wilson & Argyropoulos, 2005). Seitdem zeigte die Forschung jedoch wesentlich komplexere Ergebnisse. Einige Antidepressiva bewirken keine Reduktion des REM-Schlafes, sondern erhöhen ihn sogar (Aslan et al., 2002; Murck et al., 2003; Nofzinger et al., 1995; Riemann et al., 1991; Ruigt et al., 1990; Schmid et al., 2006; Sonntag et al., 1996; Winokur et al., 2003).

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass ein Teil des Wirkmechanismus REM-Schlaf-supprimierender Antidepressiva die Abnahme der Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes ist. Ob die Reduktion von REM-Schlaf und der Theta-Aktivität während des REM-Schlafes tatsächlich in den Pathomechanismus der Depression eingreift oder lediglich ein zufälliger Effekt ist, lässt sich aktuell nicht beantworten.

5.6 Theta-Aktivität, Gefühlsregulation und Gedächtniskonsolidierung

Die Funktionen der Theta-Aktivität während des REM-Schlafes sind noch nicht abschließend entschlüsselt. Der REM-Schlaf wird mit Gefühlsregulation (Baran et al., 2012; Galbiati et al., 2020; Rosales-Lagarde et al., 2012) und Gedächtniskonsolidierung emotionaler und prozeduraler Erinnerungen in Verbindung gebracht (Fischer et al., 2002; Nishida et al., 2008; Rasch & Born, 2013; Wagner et al., 2001). Das Theta-Band scheint während des REM-Schlafes einerseits ein Übertragungsweg räumlicher Informationen vom Hippocampus an den ACC zu sein (Vijayan et al., 2017), da experimentelle Studien darauf hindeuten, dass vom Hippocampus durch das Theta-Band kontextuelle und räumliche Informationen an den cingulären und den präfrontalen Kortex weitergeleitet werden (Jones & Wilson, 2005; Remondes & Wilson, 2013). Andererseits dient das Theta-Band wohl auch als Übertragungsweg emotionaler Erinnerungen von der Amygdala zum ACC (Vijayan et al., 2017). So legen Studien an Menschen und Tieren nahe, dass das präfrontale Theta und seine Interaktion mit dem Hippocampus und der Amygdala relevant für die Konsolidierung emotionaler Erinnerungen während des REM-Schlafes sind (Nishida et al., 2004; Popa et al., 2010; Rasch & Born, 2013).

Es ist bekannt, dass bei depressiven Patienten Veränderungen der Gefühlsregulation (Joormann & Stanton, 2016; Rive, 2013) und der Gedächtniskonsolidierung (Dresler et al., 2010; Dresler et al., 2011; Genzel et al., 2011; Genzel et al., 2015) sowie des ACCs (Arns et al., 2015; Bora et al., 2012; Davidson et al., 2003; Jaworska et al., 2012; Salvatore et al., 2009) und der limbischen Verbindungen zur Amygdala bestehen (Mulders et al., 2015; Savitz et al., 2009). Auch der REM-Schlaf, der gleichfalls relevant für die Gefühlsregulation (Baran et al., 2012; Galbiati et al., 2020; Rosales-Lagarde et al., 2012) und die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses ist (Gilson et al., 2016; Nishida et al., 2008; Rasch & Born, 2013; Wagner et al., 2001), weist bei depressiven Patienten Veränderungen auf (Armitage, 2007; Benca et al., 1997; Reynolds, 1987; Wang et al., 2015).

Vermutet wird, dass Theta-Wellen emotionale Erinnerungen von der Amygdala an den ACC und räumliche Informationen vom Hippocampus an den ACC weiterleiten (Vijayan et al., 2017). Somit spielen sie auch in der Gefühlsregulation und Gedächtniskonsolidierung eine Rolle. Da bei depressiven Patienten in diesem Zusammenhang Störungen angenommen werden (Dresler et al., 2010; Dresler et al., 2011; Genzel et al., 2011; L. Genzel et al., 2015; Joormann

& Stanton, 2016; Rive, 2013), ist es möglich, dass auch dieser Teil der Gefühlsregulation und Gedächtniskonsolidierung gestört ist.

Zwar ist zwischen gesunden Versuchspersonen und depressiven Patienten kein quantitativer Unterschied der Theta-Aktivität vor Behandlungsbeginn nachweisbar, jedoch könnte dieser qualitativ bestehen. So könnten bei depressiven Patienten, bei denen diese Prozesse gestört sind, vermehrt negative Emotionen weitergeleitet werden, die mit einer Erinnerung verbunden sind. Dass die Betroffenen vermehrt über negative Informationen nachdenken, Schwierigkeiten haben, sich von negativen Stimuli abzuwenden, und eine verminderte kognitive Kontrolle bei der Verarbeitung negativer Informationen aufweisen, wurde bereits gezeigt (Gotlib & Joormann, 2010). REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva könnten in diese fehlerhaften Prozesse eingreifen, indem sie die Theta-Aktivität vermindern. Dementsprechend könnte deren Reduktion ein Teil des Wirkmechanismus REM-Schlaf-supprimierender Antidepressiva sein.

Nicht alle depressiven Patienten sprechen auf das gleiche Antidepressivum an. Die Unterdrückung des REM-Schlafes und die gleichzeitige Reduktion der Theta-Aktivität während des REM-Schlafes könnten den Wirkmechanismus oder einen Teil dessen einer Gruppe von Antidepressiva widerspiegeln. Dass dieser Wirkmechanismus nicht bei allen depressiven Patienten zu einer Response führt, spricht dafür, dass die unterliegenden Prozesse nicht bei allen Betroffenen dysfunktional sind oder zumindest nicht in dem Ausmaß, dass sie ursächlich für die Erkrankung sind. So könnten REM-Schlaf-supprimierende Antidepressiva durch eine quantitative Unterdrückung der fehlerhaften Mechanismen eine Besserung bei denjenigen depressiven Patienten bewirken, bei denen diese Mechanismen qualitativ dysfunktional sind. Würden beispielsweise durch die Theta-Aktivität vermehrt negative Aspekte einer Erinnerung von der Amygdala an den ACC weitergeleitet werden, könnten durch eine Reduktion der Weiterleitung per se weniger negative Aspekte einer Erinnerung konsolidiert werden. Es wird zwar nicht die Qualität der weitergeleiteten Informationen geändert, z. B. negative Aspekte einer Erinnerung, allerdings reduziert sich die Summe der weitergeleiteten negativen Aspekte, was zu einer Besserung der Symptomatik führen könnte.

5.7 Einschränkungen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes bei unmedizierten und medizierten depressiven sowie gesunden Personen untersucht, jedoch bestehen einige Limitationen. Im Gegensatz zu bisherigen Studien war die Wahl des Antidepressivums in dieser Studie *Doctor's Choice*. Das entspricht zwar eher der klinischen Praxis, jedoch beeinträchtigt es die Vergleichbarkeit von Respondern und Non-Respondern sowie die Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie die Theta-Aktivität im rACC lediglich während des REM-Schlafes untersucht und nicht zusätzlich im Wachzustand. Deren Messung im rACC am Abend vor der Polysomnografie ist aus praktischen Gründen schwierig: Depressive Patienten leiden oftmals aufgrund des schlechteren nächtlichen Schlafes an Tagesmüdigkeit und sind abends sehr müde (Armitage, 2007). Zudem ist das Anbringen eines HD-EEGs wie der LORETA-Haube zeitaufwendig, was bereits eine Belastung für Betroffene darstellt. Ob eine zusätzliche Messung am Abend mit geschlossenen Augen über mehrere Minuten hinweg verwertbare Ergebnisse erbringen würde, ist fraglich.

Des Weiteren wurde lediglich die gesamte Theta-Aktivität untersucht und nicht einzelne Theta-Bänder. So fanden Pizzagalli et al. (2001), dass die Theta-Aktivität im Bereich von 6,5–8 Hz prädiktiv für das Therapieansprechen war. Auch in anderen Studien wurden lediglich für Theta-Unterbänder signifikante Ergebnisse gefunden (Jaworska et al., 2012; Narushima et al., 2010).

Vorherige Studien zeigten zudem, dass die Theta-Aktivität anderer Anteile des ACCs (BA 32 des rACCs und der sgACC (BA 25)) als Prädiktor für eine Therapieresponse dienen können (Hunter et al., 2013; Korb et al., 2011; Mulert et al., 2007; Narushima et al., 2010; Pizzagalli, 2011; Pizzagalli et al., 2001). Da diese Gebiete in der vorliegenden Arbeit nicht analysiert wurden, bleibt offen, ob diese nicht nur im Wachzustand, sondern auch während dem REM-Schlaf als Prädiktor dienen können.

Eine weitere relevante Einschränkung ist die Stichprobengröße, die durch die Aufteilung in Responder und Non-Responder sowie REM-supprimierende Antidepressiva und REM-neutrale Antidepressiva reduziert wurde. Die Frage bleibt bestehen, ob eine größere Stichprobe einen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern, die mit REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva therapiert werden, zur Folge hätte. Zudem ist es möglich, dass

die Auswahl der Teilnehmer nicht sensitiv genug war, um signifikante Unterschiede aufzuzeigen. So könnte es sein, dass eine Studie mit einem spezifischeren depressiven Patientenkollektiv, z. B. depressive Patienten ohne vorherige medikamentöse antidepressive Therapie, andere Resultate erbringen würde. So konnten beispielsweise Hunter et al. (2013) zeigen, dass bei Antidepressiva-naiven depressiven Patienten eine höhere Theta-Aktivität mit einer stärkeren Response assoziiert war, während bei depressiven Patienten, die bereits Antidepressiva erhalten hatten, eine niedrigere rACC-Theta-Aktivität mit einem besseren Therapieansprechen verbunden war.

6 Konklusion

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes mittels sLORETA bei depressiven Patienten im unmedizierten Zustand und nach siebentägiger Medikation gemessen – mit dem Primäranliegen, einen prädiktiven Biomarker zu identifizieren. Weder im unmedizierten Zustand noch nach siebentägiger Medikation konnten Responder und Non-Responder anhand der Theta-Aktivität differenziert werden. Die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes scheint daher kein Prädiktor für ein Therapieansprechen auf eine medikamentöse antidepressive Therapie zu sein.

Ob dies lediglich für eine medikamentöse antidepressive Therapie oder auch für andere Therapieformen wie TMS oder kognitive Verhaltenstherapie gilt, sollte in weiteren Studien geprüft werden. So zeigte sich in einer Wachstudie, dass die rACC-Theta-Aktivität nicht prädiktiv für ein Therapieansprechen auf Placebo ist (Korb et al., 2009).

Des Weiteren konnte auch im Wachzustand nicht in allen Studien ein Zusammenhang zwischen der (r)ACC-Theta-Aktivität vor Therapiebeginn und Therapieansprechen gefunden werden (Little et al., 2005; Milak et al., 2009; Siegle et al., 2006; Teneback et al., 1999). Bei einer spezifischeren Subgruppe von depressiven Patienten, z. B. therapieresistenten depressiven Patienten oder Antidepressiva-naive Patienten, könnten sich möglicherweise Unterschiede in der rACC-Theta-Aktivität im Schlaf zwischen Respondern und Non-Respondern zeigen.

Auch sollte in weiteren Studien geprüft werden, ob Theta-Unterbänder oder ein anderer Bereich des rACCs (BA 32) oder der sgACC während des REM-Schlafes prädiktiv für das Therapieansprechen bei depressiven Patienten sind. In einigen Wachstudien wurden lediglich für diese signifikante Ergebnisse gefunden (Jaworska et al., 2012; Narushima et al., 2010; Pizzagalli et al., 2001).

Durch den Vergleich mit gesunden Versuchspersonen hat sich erstmalig gezeigt, dass sich die Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes bei gesunden Versuchspersonen und unmedizierten depressiven Patienten nicht unterscheidet. Dies weist darauf hin, dass diese im Schlaf nicht als Biomarker der Depression – im Sinne eines diagnostischen Biomarkers – herangezogen werden kann.

Ferner wurde zum ersten Mal nachgewiesen, dass es bei mit REM-Schlaf-supprimierenden Antidepressiva therapierten depressiven Patienten bereits nach sieben Tagen zu einer Abnahme der Theta-Aktivität im rACC kommt, nicht jedoch bei jenen, die mit REM-Schlaf-neutralen Antidepressiva behandelt wurden. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Reduktion der Theta-Aktivität im rACC einen Teil des Wirkmechanismus von REM-supprimierenden Antidepressiva darstellt. So könnten REM-supprimierende Antidepressiva in die Weiterleitung von Information vom ACC an die Amygdala und Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte eingreifen. Bei depressiven Patienten, bei denen vermehrt negative Informationen weitergeleitet werden, könnte eine quantitative Reduktion der Weiterleitung zu einer Besserung der Symptomatik führen. Es sind weitere Studien nötig, um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen und die Bedeutung der Theta-Aktivität während des REM-Schlafes präziser zu bestimmen.

Festzuhalten ist zudem, dass in Wachstudien, die den rACC als einen Prädiktor für Therapieresponse untersucht haben, fast ausschließlich REM-supprimierende Antidepressiva eingesetzt wurden. Es sollte geprüft werden, ob sich diese Ergebnisse auch mit REM-neutralen Antidepressiva replizieren lassen oder ob dieser Biomarker nicht für diese Medikamentengruppe geeignet ist.

Literaturverzeichnis

- Adamczyk, M., Gazea, M., Wollweber, B., Holsboer, F., Dresler, M., Steiger, A., & Pawlowski, M. (2015). Cordance derived from REM sleep EEG as a biomarker for treatment response in depression - a naturalistic study after antidepressant medication. *Journal of Psychiatric Research*, 63, 97-104. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.02.007
- Al-Harbi, K. S. (2012). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*, 369. doi:10.2147/ppa.s29716
- Alhaj, H., Wisniewski, G., & McAllister-Williams, R. H. (2011). The use of the EEG in measuring therapeutic drug action: focus on depression and antidepressants. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(9), 1175-1191. doi:10.1177/0269881110388323
- Ansseau, M., Demyttenaere, K., Heyrman, J., Migeotte, A., Leyman, S., & Mignon, A. (2009). Objective: remission of depression in primary care. *European Neuropsychopharmacology*, 19(3), 169-176. doi:10.1016/j.euroneuro.2008.10.003
- Ansseau, M., Kupfer, D. J., Reynolds, C. F., & McEachran, A. B. (1984). REM latency distribution in major depression: clinical characteristics associated with sleep onset REM periods. *Biological Psychiatry*, 19(12), 1651-1666.
- Armitage, R. (2007). Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(433), 104-115. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00968.x
- Arns, M., Bruder, G., Hegerl, U., Spooner, C., Palmer, D. M., Etkin, A., . . . Gordon, E. (2016). EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 509-519. doi:10.1016/j.clinph.2015.05.032
- Arns, M., Etkin, A., Hegerl, U., Williams, L. M., DeBattista, C., Palmer, D. M., . . . Gordon, E. (2015). Frontal and rostral anterior cingulate (rACC) theta EEG in depression: Implications for treatment outcome? *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1190-1200. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.03.007
- Asada, H., Fukuda, Y., Tsunoda, S., Yamaguchi, M., & Tonoike, M. (1999). Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neuroscience Letters*, 274, 29-32. doi:10.1016/S0304-3940(99)00679-5
- Aslan, S., Isik, E., & Cosar, B. (2002). The Effects of Mirtazapine on Sleep : A Placebo Controlled , Double-Blind Study in Young Healthy Volunteers. *Sleep*, 25(6), 2001-2003.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Broocks, A., Riemann, D., & Hohagen, F. (2002). Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *Journal of psychosomatic research*, 53(3), 737-740. doi:10.1016/S0022-3999(02)00330-6
- Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ericson, C., & Spencer, R. M. (2012). Processing of emotional reactivity and emotional memory over sleep. *Journal of Neuroscience*, 32(3), 1035-1042. doi:10.1523/JNEUROSCI.2532-11.2012
- Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Kozeny, J., . . . Höschl, C. (2008). Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine

- treatment in patients with resistant depressive disorder. *European Psychiatry*, 23(5), 350-355. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.03.001
- Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Novak, T., Kozeny, J., & Höschl, C. (2007). Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: A pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 41(3-4), 319-325. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2006.06.005
- Bares, M., Brunovsky, M., Novak, T., Kopecek, M., Stopkova, P., Sos, P., & Höschl, C. (2015). QEEG theta cordance in the prediction of treatment outcome to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation or venlafaxine ER in patients with major depressive disorder. *Clinical EEG and Neuroscience*, 46(2), 73-80.
- Bares, M., Novak, T., Vlcek, P., Hejzlar, M., & Brunovsky, M. (2019). Early change of prefrontal theta cordance and occipital alpha asymmetry in the prediction of responses to antidepressants. *International Journal of Psychophysiology*, 143, 1-8. doi:10.1016/j.ijpsycho.2019.06.006
- Baskaran, A. (2016). *The Comparative Effectiveness of EEG Biomarkers in Antidepressant Response and Illness Prediction in Major Depressive Disorder*. Queen's University, Kingston, Ontario, Canada, Retrieved from https://qspace.library.queensu.ca/bitstream/handle/1974/14765/Baskaran_Anusha_201608_PhD.pdf?sequence=1
- Baskaran, A., Milev, R., & McIntyre, R. S. (2012). The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology*, 63(4), 507-513. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.04.021
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., . . . Yamada, K. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders , Part 1 : Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. (May), 334-385. doi:10.3109/15622975.2013.804195
- Bemmel, A. L. V., Hoofdakker, R. H. V. D., Beersma, D. G. M., & Bouhuys, A. L. (1993). Psychopharmacology Changes in sleep polygraphic variables and clinical state in depressed patients during treatment with citalopram. 225-230.
- Benca, R. M., Okawa, M., Uchiyama, M., Ozaki, S., Nakajima, T., Shibui, K., & Obermeyer, W. H. (1997). Sleep and mood disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 1(1), 45-56. doi:10.1016/S1087-0792(97)90005-8
- Biomarkers Definitions Working Group, Atkinson Jr, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., . . . Schooley, R. T. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69(3), 89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*, 138(1-2), 9-18.
- Borbély, A. a., & Tononi, G. (1998). The Quest for the Essence of Sleep. *Daedalus*, 127(2), 167-196. doi:10.2307/20027495
- Bortz, J., & Schuster, C. (2011). *Statistik: Für Human-und Sozialwissenschaftler*: Springer-Verlag.

- Boyle, J., Eriksson, M. E. V., Gribble, L., Gouni, R., Johnsen, S., Coppini, D. V., & Kerr, D. (2012). Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*, *35*(12), 2451-2458. doi:10.2337/dc12-0656
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Gwadry, F., Carson, R. E., Varga, M., . . . Herscovitch, P. (1998). Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science*, *279*(5347), 91-95.
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., . . . Herscovitch, P. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain*, *120*, 1173-1197. doi:10.1093/brain/120.7.1173
- Brett, M., Johnsrude, I. S., & Owen, A. M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(3), 243-249.
- Broadway, J. M., Holtzheimer, P. E., Hilimire, M. R., Parks, N. A., DeVylder, J. E., Mayberg, H. S., & Corballis, P. M. (2012). Frontal theta cordance predicts 6-month antidepressant response to subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a pilot study. *Neuropsychopharmacology*, *37*(7), 1764-1772.
- Brody, A. L., Saxena, S., Silverman, D. H. S., Alborzian, S., Fairbanks, L. A., Phelps, M. E., . . . Baxter, L. R. (1999). Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *91*(3), 127-139. doi:10.1016/S0925-4927(99)00034-7
- Bruder, G. E., Sedoruk, J. P., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Quitkin, F. M., & Tenke, C. E. (2008). Electroencephalographic Alpha Measures Predict Therapeutic Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant: Pre- and Post-Treatment Findings. *Biological Psychiatry*, *63*(12), 1171-1177. doi:10.1016/j.biopsych.2007.10.009
- Bruder, G. E., Stewart, J. W., Tenke, C. E., McGrath, P. J., Leite, P., Bhattacharya, N., & Quitkin, F. M. (2001). Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biological Psychiatry*, *49*(5), 416-425.
- Bundesärztekammer (BÄK), K. B. K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2022, CITED: 2023-11-07). Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung Version 3.2 Retrieved from www.leitlinien.de/depression.
- Büning, H. (1991). *Robuste und adaptive Tests*: Walter de Gruyter.
- Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., Schlack, R., & Hapke, U. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, *56*(5-6), 733-739. doi:10.1007/s00103-013-1688-3
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215-222. doi:10.1016/S1364-6613(00)01483-2
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193-213.

- Carrozzino, D., Patierno, C., Fava, G. A., & Guidi, J. (2020). The Hamilton rating scales for depression: a critical review of clinimetric properties of different versions. *Psychotherapy and psychosomatics*, 89(3), 133-150.
- Caudill, M. M., Hunter, A. M., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2015). The antidepressant treatment response index as a predictor of reboxetine treatment outcome in major depressive disorder. *Clinical EEG and Neuroscience*, 46(4), 277-284.
- Chalon, S., Pereira, A., Lainey, E., Vandenhende, F., Watkin, J. G., & Staner, L. (2005). Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharmacology*, 357-365. doi:10.1007/s00213-004-1961-0
- Chen, C.-N. (1979). Sleep, Depression and Antidepressants. *The British Journal of Psychiatry*, 135(5), 385-402. doi:10.7897/2277-4343.04115
- Chesney, E., Goodwin, G. M., & Fazel, S. (2014). Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*, 13(2), 153-160. doi:10.1002/wps.20128
- Coble, A., McPartland, J., Kupfer, J., Spiker, G., & Neil, F. (1979). EEG Sleep in Primary Depression. *Journal of Affective Disorders*, 1, 131-138. doi:0165-0327(79)90032-6 [pii] ET - 1979/06/01
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. ed.): Lawrence Erlbaum Associates.
- Cook, I. A., Hunter, A. M., Caudill, M. M., Abrams, M. J., & Leuchter, A. F. (2020). Prospective testing of a neurophysiologic biomarker for treatment decisions in major depressive disorder: the PRISE-MD trial. *Journal of Psychiatric Research*, 124, 159-165.
- Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2001). Prefrontal changes and treatment response prediction in depression. *Seminars in clinical neuropsychiatry*, 6(2), 113-120. doi:10.1053/SCNP.2001.21844
- Cook, I. A., Leuchter, A. F., Morgan, M., Witte, E., Stubbeman, W. F., Abrams, M., . . . Uijtdehaage, S. H. J. (2002). Early Changes in Prefrontal Activity Characterize Clinical Responders to Antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 27(1), 120-131. doi:10.1016/S0893-133X(02)00294-4
- Cook, I. A., Leuchter, A. F., Morgan, M. L., Stubbeman, W., Siegman, B., & Abrams, M. (2005). Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 39(5), 461-466.
- Dattola, S., Morabito, F. C., Mammone, N., & La Foresta, F. (2020). Findings about LORETA Applied to High-Density EEG - A Review. *Electronics*, 9(4), 660. doi:10.3390/electronics9040660
- Davidson, R. J., Ph, D., Irwin, W., Anderle, M. J., Kalin, N. H., & Al, E. T. (2003). The Neural Substrates of Affective Processing in Depressed Patients Treated With Venlafaxine. *American Journal of Psychiatry*, 160, 64-75.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 545-574.
- de la Salle, S., Jaworska, N., Blier, P., Smith, D., & Knott, V. (2020). Using prefrontal and midline right frontal EEG-derived theta cordance and depressive symptoms to predict the differential

- response or remission to antidepressant treatment in major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 302, 111109. doi:10.1016/j.psychresns.2020.111109
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(1), 279-306. doi:10.1093/brain/118.1.279
- Dilling, H., Mombour, M., Schmidt, M., & Schulte-Markwort, E. (2016). Internationale Klassifikationen psychischer Störungen: ICD–10 Kapitel V (F) Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. In (6. ed.): Hogrefe AG.
- Doerr, J., Spiegelhalder, K., Petzold, F., Feige, B., Hirscher, V., Kaufmann, R., . . . Voderholzer, U. (2009). Impact of escitalopram on nocturnal sleep, day-time sleepiness and performance compared to amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy male subjects. *Pharmacopsychiatry*, 43(05), 166-173.
- Doi, Y., Minowa, M., Uchiyama, M., Okawa, M., Kim, K., Shibui, K., & Kamei, Y. (2000). Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Research*, 97(2-3), 165-172. doi:10.1016/S0165-1781(00)00232-8
- Domingo Pascual-Marqui, R. (1999). Review of Methods for Solving the EEG Inverse Problem. *International Journal of Bioelectromagnetism Printed Issue ISSN*, 1(1), 75-86. doi:10.1186/1743-0003-5-25
- Dresler, M., Genzel, L., Kluge, M., Schussler, P., Weber, F., Rosenhagen, M., & Steiger, A. (2010). Off-line memory consolidation impairments in multiple sclerosis patients receiving high-dose corticosteroid treatment mirror consolidation impairments in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 35(8), 1194-1202. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.02.005
- Dresler, M., Kluge, M., Genzel, L., Schüssler, P., & Steiger, A. (2010). Impaired off-line memory consolidation in depression. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 553-561. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.02.002
- Dresler, M., Kluge, M., Pawlowski, M., Schüssler, P., Steiger, A., & Genzel, L. (2011). A double dissociation of memory impairments in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 45(12), 1593-1599. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.07.015
- Duncan, W. C., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Selter, J., Riedner, B. A., Hejazi, N. S., . . . Zarate, C. A. (2013). Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(2), 301-311. doi:10.1017/S1461145712000545
- Eickhoff, S. B., & Heinrichs, B. (2021). Der vorhersagbare Mensch: Zu Chancen und Risiken der KI-basierten Prädiktion von kognitiven Fähigkeiten, Persönlichkeitsmerkmalen und psychischen Erkrankungen. *Der Nervenarzt*, 92(11), 1140.
- Feige, B., Voderholzer, U., Riemann, D., Dittmann, R., Hohagen, F., & Berger, M. (2002). Fluoxetine and sleep EEG: effects of a single dose, subchronic treatment, and discontinuation in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 26(2), 246-258.
- Fischer, S. (2021). *Herzfrequenzvariabilität im Schlaf im Vergleich zwischen Patienten mit Depression und gesunden Probanden*. Ludwig-Maximilians-Universität München,

- Fischer, S., Hallschmid, Manfred, Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. In (Vol. 99, pp. 11987-11991): PNAS.
- Fonseka, T. M., MacQueen, G. M., & Kennedy, S. H. (2018). Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 233, 21-35. doi:10.1016/j.jad.2017.10.049
- Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., Keller, M. B., Kupfer, D. J., Lavori, P. W., . . . Weissman, M. M. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48(9), 851-855. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810330075011
- Frodl, T. (2017). Recent advances in predicting responses to antidepressant treatment. *F1000Research*, 6. doi:10.12688/f1000research.10300.1
- Fuchs, M., Kastner, J., Wagner, M., Hawes, S., & Ebersole, J. S. (2002). A standardized boundary element method volume conductor model. *Clinical Neurophysiology*, 113(5), 702-712.
- Galbiati, A., Sforza, M., Fasiello, E., Casoni, F., Marrella, N., Leitner, C., . . . Ferini-Strambi, L. (2020). The association between emotional dysregulation and REM sleep features in insomnia disorder. *Brain and Cognition*, 146, 105642. doi:10.1016/j.bandc.2020.105642
- Gallinat, J., Bottlender, R., Juckel, G., Munke-Puchner, A., Stotz, G., Kuss, H. J., . . . Hegerl, U. (2000). The loudness dependency of the auditory evoked N1/P2-component as a predictor of the acute SSRI response in depression. *Psychopharmacology*, 148(4), 404-411. doi:10.1007/s002130050070
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392(10159), 1789-1858. doi:10.1016/s0140-6736(18)32279-7
- Genzel, L., Ali, E., Dresler, M., Steiger, A., & Tesfaye, M. (2011). Sleep-dependent memory consolidation of a new task is inhibited in psychiatric patients. *Journal of Psychiatric Research*, 45(4), 555-560. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.08.015
- Genzel, L., Dresler, M., Cornu, M., Jäger, E., Konrad, B., Adamczyk, M., . . . Goya-Maldonado, R. (2015). Medial prefrontal-hippocampal connectivity and motor memory consolidation in depression and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 77(2), 177-186. doi:10.1016/j.biopsych.2014.06.004
- Genzel, L., Spoormaker, V. I., Konrad, B. N., & Dresler, M. (2015). The role of rapid eye movement sleep for amygdala-related memory processing. *Neurobiology of Learning and Memory*, 122, 110-121. doi:10.1016/j.nlm.2015.01.008
- Gilson, M., Deliens, G., Leproult, R., Bodart, A., Nonclercq, A., Ercek, R., & Peigneux, P. (2016). REM-Enriched Naps Are Associated with Memory Consolidation for Sad Stories and Enhance Mood-Related Reactivity. *Brain Sciences*, 6(1). doi:10.3390/brainsci6010001
- Glass, G. V., Peckham, P. D., & Sanders, J. R. (1972). Consequences of Failure to Meet Assumptions Underlying the Fixed Effects Analyses of Variance and Covariance. *Review of Educational Research*, 42(3), 237-288. doi:10.3102/00346543042003237

- Göder, R., Seeck-Hirschner, M., Stinglele, K., Huchzermeier, C., Kropp, C., Palaschewski, M., . . . Koch, J. (2011). Sleep and cognition at baseline and the effects of REM sleep diminution after 1 week of antidepressive treatment in patients with depression. *Journal of Sleep Research, 20*(4), 544-551.
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annual review of clinical psychology, 6*, 285-312. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305
- Gottschlich, M. M., McCall, J., Kagan, R. J., Simakajornboon, N., & Khoury, J. (2011). The Effect of Ketamine Administration on Nocturnal Sleep Architecture. *Journal of Burn Care & Research, 32*(5), 535-540. doi:10.1097/BCR.0b013e31822ac7d1 %J Journal of Burn Care & Research
- Greenblatt, R. E., Ossadtchi, A., & Pflieger, M. E. (2005). Local linear estimators for the bioelectromagnetic inverse problem. *IEEE transactions on signal processing, 53*(9), 3403-3412.
- Hagemann, D., Naumann, E., & Thayer, J. F. (2001). The quest for the EEG reference revisited : A glance from brain asymmetry research. *Psychophysiology, 847-857*.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics, 65*(2), 413-497. doi:10.1103/RevModPhys.65.413
- Hämäläinen, M. S., & Ilmoniemi, R. J. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical & biological engineering & computing, 32*(1), 35-42.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 23*, 56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
- Harwell, M. R., Rubinstein, E. N., Hayes, W. S., & Olds, C. C. (1992). Summarizing Monte Carlo Results in Methodological Research: The One- and Two-Factor Fixed Effects ANOVA Cases. *Journal of Educational Statistics, 17*(4), 315-339. doi:10.3102/10769986017004315
- Hemmerich, W. A. (2018). Winsorizing-Rechner: StatistikGuru. Retrieved from <https://statistikguru.de/rechner/winsorizing-rechner.html>
- Hicks, J. A., Argyropoulos, S. V., Rich, A. N. N. S., Nash, J. O. N., Bell, C. J., Edwards, C., . . . Wilson, S. J. (2002). Randomised controlled study of sleep after nefazodone or paroxetine treatment in out-patients with depression Randomised controlled study of sleep after nefazodone or paroxetine treatment in out-patients with depression. *The British Journal of Psychiatry, 180*, 528-535. doi:10.1192/bjp.180.6.528
- Hinz, A., Glaesmer, H., Brähler, E., Löffler, M., Engel, C., Enzenbach, C., . . . Sander, C. (2017). Sleep quality in the general population: psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index, derived from a German community sample of 9284 people. *Sleep medicine, 30*, 57-63. doi:10.1016/j.sleep.2016.03.008
- Hohagen, F., Montero, R. F., Weiss, E., Lis, S., Schönbrunn, E., Dressing, H., . . . Berger, M. (1994). Treatment of primary insomnia with trimipramine: an alternative to benzodiazepine hypnotics? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 244*, 65-72. doi:10.1007/BF02193521
- Hunter, A. M., Cook, I. A., Greenwald, S., Tran, M. L., Miyamoto, K. N., & Leuchter, A. F. (2011). The Antidepressant Treatment Response (ATR) index and treatment outcomes in a placebo-

- controlled trial of fluoxetine. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 28(5), 478.
- Hunter, A. M., Korb, A. S., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2013). Rostral Anterior Cingulate Activity in Major Depressive Disorder: State or Trait Marker of Responsiveness to Medication? *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 25(2), 126-133. doi:10.1176/appi.neuropsych.11110330
- Hutka, P., Krivosova, M., Muchova, Z., Tonhajzerova, I., Hamrakova, A., Mlynceckova, Z., . . . Ondrejka, I. (2021). Association of sleep architecture and physiology with depressive disorder and antidepressants treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1333.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson Jr., A. L., & Quan, S. F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications* (Vol. 1). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Jr, A. L. C., Quan, S. F., & Medicine, f. t. A. A. o. S. (2007). *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Terminologie und technische Spezifikationen* (1 ed.). Westchester, Illinois.
- Iosifescu, D. V. (2011). Electroencephalography-Derived Biomarkers of Antidepressant Response. *Harvard Review Psychiatry*, 19, 144-154. doi:10.3109/10673229.2011.586549
- Ishii, R., Shinosaki, K., Ukai, S., Inouye, T., Ishihara, T., Yoshimine, T., . . . Takeda, M. (1999). Medial prefrontal cortex generates frontal midline theta rhythm. *NeuroReport*, 10(4), 675-679. doi:10.1097/00001756-199903170-00003
- İşintaş, M., Ak, M., Erdem, M., Öz, O., & Özgen, F. (2012). Majör Depresif Bozuklukta Olaya İlişkin Potansiyeller: Tedaviye Yanıt ile P300 Arasındaki İlişki. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 23(1).
- Jacobi, F., Rosi, S., Faravelli, C., & Goodwin, R. (2005). The Epidemiology of Mood Disorders. *Clinical management and research issues*, 1-34.
- Jacobi, F., Wittchen, H.-U., Höltling, C., Höfler, M., Pfister, H., Müller, N., & Lieb, R. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*, 34(4), 597-611.
- Jaworska, N., Blier, P., Fusee, W., & Knott, V. (2012). Alpha power, alpha asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females. *Journal of Psychiatric Research*, 46(11), 1483-1491. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.08.003
- Jaworska, N., Blondeau, C., Tessier, P., Norris, S., Fusee, W., Blier, P., & Knott, V. (2013). Response prediction to antidepressants using scalp and source-localized loudness dependence of auditory evoked potential (LDAEP) slopes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 44, 100-107.
- Jaworska, N., De Somma, E., Blondeau, C., Tessier, P., Norris, S., Fusee, W., . . . Knott, V. (2013). Auditory P3 in antidepressant pharmacotherapy treatment responders, non-responders and controls. *European Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1561-1569.
- Jaworska, N., Blondeau, C., Tessier, P., Norris, S., Fusee, W., Blier, P., & Knott, V. (2014). Examining relations between alpha power as well as anterior cingulate cortex-localized theta activity and

- response to single or dual antidepressant pharmacotherapies. *Journal of Psychopharmacology*. doi:10.1177/0269881114523862
- Jindal, R. D., Fasiczka, A. L., Himmelhoch, J. M., Mallinger, A. G., & Thase, M. E. (2003). Effects of tranylcypromine on the sleep of patients with anergic bipolar depression. *Psychopharmacology bulletin*, 37(3), 118-126.
- Jindal, R. D., Thase, M. E., Fasiczka, A. L., Friedman, E. S., Buysse, D. J., Frank, E., & Kupfer, D. J. (2002). Electroencephalographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: II. Comparison during remission. *Biological Psychiatry*, 51(3), 230-236. doi:10.1016/S0006-3223(01)01226-4
- Jones, M. W., & Wilson, M. A. (2005). Phase precession of medial prefrontal cortical activity relative to the hippocampal theta rhythm. *Hippocampus*, 15(7), 867-873. doi:10.1002/hipo.20119
- Joormann, J., & Stanton, C. H. (2016). Examining emotion regulation in depression: A review and future directions. *Behaviour research and therapy*, 86, 35-49. doi:10.1016/j.brat.2016.07.007
- Juckel, G., Pogarell, O., Augustin, H., Mulert, C., Müller-Siecheneder, F., Frodl, T., . . . Hegerl, U. (2007). Differential prediction of first clinical response to serotonergic and noradrenergic antidepressants using the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 68, 1206-1212.
- Jurcak, V., Tsuzuki, D., & Dan, I. (2007). 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *NeuroImage*, 34(4), 1600-1611. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.024
- Kalayam, B., & Alexopoulos, G. S. (1999). Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Archives of General Psychiatry*, 56(8), 713-718.
- Karsten, J., Hagenauw, L. A., Kamphuis, J., & Lancel, M. (2017). Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 31(3), 327-337. doi:10.1177/0269881116681399
- Kennedy, S. H., Konarski, J. Z., Segal, Z. V., Lau, M. A., Bieling, P. J., McIntyre, R. S., & Mayberg, H. S. (2007). Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 164(5), 778-788.
- Kluge, M., Schüssler, P., & Steiger, A. (2007). Duloxetine increases stage 3 sleep and suppresses rapid eye movement (REM) sleep in patients with major depression. *European Neuropsychopharmacology*, 17(8), 527-531. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.01.006
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., & Evans, K. (2000). Pre-Treatment EEG and It's Relationship to Depression Severity and Paroxetine Treatment Outcome. *Pharmacopsychiatry*, 33(6), 201-205. doi:10.1055/s-2000-8356
- Knott, V. J., Telner, J. I., Lapierre, Y. D., Browne, M., & Horn, E. R. (1996). Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *Journal of Affective Disorders*, 39(3), 175-184.
- Knutson, K. L., Rathouz, P. J., Yan, L. L., Liu, K., & Lauderdale, D. S. (2006). Stability of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Questionnaires over 1 year in early middle-aged adults: the CARDIA study. *Sleep*, 29(11), 1503-1506.

- Korb, A. S., Cook, I. A., Hunter, A. M., & Leuchter, A. F. (2008). Brain electrical source differences between depressed subjects and healthy controls. *Brain Topography*, *21*(2), 138-146.
- Korb, A. S., Hunter, A. M., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2009). Rostral anterior cingulate cortex theta current density and response to antidepressants and placebo in major depression. *Clinical Neurophysiology*, *120*(7), 1313-1319. doi:10.1016/j.clinph.2009.05.008.Rostral
- Korb, A. S., Hunter, A. M., Cook, I. A., & Leuchter, A. F. (2011). Rostral anterior cingulate cortex activity and early symptom improvement during treatment for major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *192*(3), 188-194. doi:10.1016/j.pychresns.2010.12.007.Rostral
- Kremer, H., Lutz, F. P. C., McIntosh, R. C., Dévieux, J. G., & Ironson, G. (2016). Interhemispheric Asymmetries and Theta Activity in the Rostral Anterior Cingulate Cortex as EEG Signature of HIV-Related Depression: Gender Matters. *Clinical EEG and Neuroscience*, *47*(2), 96-104. doi:10.1177/1550059414563306
- Kupfer, D. J. (1991). Long-term treatment of depression. *The Journal of clinical psychiatry*, *52 Suppl*, 28-34.
- Kupfer, D. J., Ehlers, C. L., Frank, E., Grochocinski, V. J., & McEachran, A. B. (1991). EEG sleep profiles and recurrent depression. *Biological Psychiatry*, *30*(7), 641-655. doi:10.1016/0006-3223(91)90010-J
- Kupfer, D. J., Reynolds, C. F., Grochocinski, V. J., Ulrich, R. F., & McEachran, A. (1986). Aspects of short REM latency in affective states: A revisit. *Psychiatry Research*, *17*(1), 49-59. doi:10.1016/0165-1781(86)90041-7
- Kupfer, D. J., Ulrich, R. F., Coble, P. A., Jarrett, D. B., Grochocinski, V., Doman, J., . . . Borbély, A. A. (1984). Application of automated REM and slow wave sleep analysis: I. Normal and depressed subjects. *Psychiatry Research*, *13*(4), 325-334. doi:10.1016/0165-1781(84)90080-5
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., . . . Fox, P. T. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapping*, *10*(3), 120-131. doi:10.1002/1097-0193(200007)10:3<120::aid-hbm30>3.0.co;2-8
- Lauer, C. J., Riemann, D., Wiegand, M., & Berger, M. (1991). From early to late adulthood changes in EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, *29*(10), 979-993. doi:10.1016/0006-3223(91)90355-P
- Lee, B.-H., Park, Y.-M., Lee, S.-H., & Shim, M. (2015). Prediction of long-term treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) using scalp and source loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) analysis in patients with major depressive disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(3), 6251-6265.
- Lee, H. S., Baik, S. Y., Kim, Y.-W., Kim, J.-Y., & Lee, S.-H. (2020). Prediction of antidepressant treatment outcome using event-related potential in patients with major depressive disorder. *Diagnostics*, *10*(5), 276.
- Lee, T.-w., Yu, Y. W. Y., Chen, T.-j., & Tsai, S.-j. (2005). Loudness dependence of the auditory evoked potential and response to antidepressants in Chinese patients with major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *30*(3), 202-205.

- Leuchter, A. F. (1994). Cordance: A New Method for Assessment of Cerebral Perfusion and Metabolism Using Quantitative Electroencephalography. *NeuroImage*, 1(3), 208-219.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Mena, I., Dunkin, J. J., Cummings, J. L., Newton, T. F., . . . Lachenbruch, P. A. (1994). Assessment of cerebral perfusion using quantitative EEG cordance. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 55(3), 141-152.
- Leuchter, A. F., Uijtdehaage, S. H., Cook, I. A., O'Hara, R., & Mandelkern, M. (1999). Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Research*, 90(2), 125-140.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M., & Abrams, M. (2002). Changes in Brain Function of Depressed Subjects During Treatment With Placebo. *American Journal of Psychiatry*(January), 122-129.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Marangell, L. B., Gilmer, W. S., Burgoyne, K. S., Howland, R. H., . . . McCracken, J. T. (2009a). Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in major depressive disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Research*, 169(2), 124-131.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Gilmer, W. S., Marangell, L. B., Burgoyne, K. S., Howland, R. H., . . . Fava, M. (2009b). Effectiveness of a quantitative electroencephalographic biomarker for predicting differential response or remission with escitalopram and bupropion in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 169(2), 132-138.
- Linka, T., Müller, B., Bender, S., Sartory, G., & Gastpar, M. (2005). The intensity dependence of auditory evoked ERP components predicts responsiveness to reboxetine treatment in major depression. *Pharmacopsychiatry*, 38(03), 139-143.
- Linka, T., Sartory, G., Wiltfang, J., & Müller, B. W. (2009). Treatment effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on the intensity dependence of auditory ERP components in major depression. *Neuroscience Letters*, 463(1), 26-30.
- Little, J. T., Ketter, T. A., Kimbrell, T. A., Dunn, R. T., Benson, B. E., Willis, M. W., . . . Post, R. M. (2005). Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. *Biological Psychiatry*, 57(3), 220-228. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.033
- Luthringer, R., Toussaint, M., Schaltenbrand, N., Bailey, P., Danjou, P. H., Hackett, D., . . . Macher, J. P. (1996). A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacology bulletin*, 32(4), 637-646.
- Maquet, P. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383, 163-166.
- Mayberg, H. S. (1997a). Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *NeuroReport*, 8(4), 1057-1061.
- Mayberg, H. S. (1997b). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(3), 471-481. doi:10.1176/jnp.9.3.471

- Mayberg, H. S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 65(1), 193-207. doi:10.1093/bmb/65.1.193
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., . . . Pike, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1412), 1293-1322.
- McCall, C. A., & Winkelman, J. W. (2018). Respiratory-related leg movements of sleep are associated with serotonergic antidepressants but not bupropion. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(9), 1569-1576.
- McCormick, L. M., Boles Ponto, L. L., Pierson, R. K., Johnson, H. J., Magnotta, V., & Brumm, M. C. (2007). Metabolic Correlates of Antidepressant and Antipsychotic Response in Patients With Psychotic Depression Undergoing Electroconvulsive Therapy. *The Journal of ECT*, 23(4).
- Mi, W.-F., Tabarak, S., Wang, L., Zhang, S.-Z., Lin, X., Du, L.-T., . . . Zhang, W.-H. (2020). Effects of agomelatine and mirtazapine on sleep disturbances in major depressive disorder: evidence from polysomnographic and resting-state functional connectivity analyses. *Sleep*, 43(11).
- Mientus, S., Gallinat, J., Wuebben, Y., Pascual-Marqui, R. D., Mulert, C., Frick, K., . . . Winterer, G. (2002). Cortical hypoactivation during resting EEG in schizophrenics but not in depressives and schizotypal subjects as revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 116(1-2), 95-111.
- Milak, M. S., Parsey, R. V., Lee, L., Oquendo, M. A., Olvet, D. M., Eipper, F., . . . Mann, J. J. (2009). Pretreatment regional brain glucose uptake in the midbrain on PET may predict remission from a major depressive episode after three month of treatment. *Psychiatry Research*, 173(1), 63-70. doi:10.1016/j.psychres.2008.09.004.Pretreatment
- Mobascher, A., Brinkmeyer, J., Warbrick, T., Musso, F., Wittsack, H. J., Stoermer, R., . . . Winterer, G. (2009). Fluctuations in electrodermal activity reveal variations in single trial brain responses to painful laser stimuli — A fMRI/EEG study. *NeuroImage*, 44(3), 1081-1092. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.004
- Mottaghy, F. M., Keller, C. E., Gangitano, M., Ly, J., Thall, M., Parker, J. A., & Pascual-Leone, A. (2002). Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 115(1-2), 1-14. doi:10.1016/S0925-4927(02)00032-X
- Mulders, P. C., van Eijndhoven, P. F., Schene, A. H., Beckmann, C. F., & Tendolkar, I. (2015). Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci Biobehav Rev*, 56, 330-344. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.07.014
- Mulert, C., Juckel, G., Augustin, H., & Hegerl, U. (2002). Comparison between the analysis of the loudness dependency of the auditory N1/P2 component with LORETA and dipole source analysis in the prediction of treatment response to the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in major depression. *Clinical Neurophysiology*, 113(10), 1566-1572.
- Mulert, C., Juckel, G., Brunmeier, M., Karch, S., Leicht, G., Mergl, R., . . . Pogarell, O. (2007). Rostral Anterior Cingulate Cortex Activity in the Theta Band Predicts Response to Antidepressive Medication. *Clinical EEG and Neuroscience*, 38(2), 78-81.

- Mulert, C., Juckel, G., Brunmeier, M., Karch, S., Leicht, G., Mergl, R., . . . Pogarell, O. (2007). Prediction of treatment response in major depression: Integration of concepts. *Journal of Affective Disorders*, *98*(3), 215-225. doi:10.1016/j.jad.2006.07.021
- Mulert, C., Pogarell, O., Juckel, G., Rujescu, D., Giegling, I., Rupp, D., . . . Möller, H. (2004). The neural basis of the P300 potential: Focus on the time-course of the underlying cortical generators. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *254*, 190-198.
- Mumtaz, W., Malik, A. S., Yasin, M. A. M., & Xia, L. (2015). Review on EEG and ERP predictive biomarkers for major depressive disorder. *Biomedical Signal Processing and Control*, *22*, 85-98. doi:10.1016/j.bspc.2015.07.003
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from deceases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2010. *Harvard University Press*, *1*, 1-35. doi:10.1186/1471-2458-13-863
- Narushima, K., McCormick, L. M., Yamada, T., Thatcher, R. W., & Robinson, R. G. (2010). Subgenual Cingulate Theta Activity Predicts Treatment Response of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Participants With Vascular Depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *22*(1), 75-84.
- Nishida, M., Hirai, N., Miwakeichi, F., Maehara, T., Kawai, K., Shimizu, H., & Uchida, S. (2004). Theta oscillation in the human anterior cingulate cortex during all-night sleep: an electrocorticographic study. *Neuroscience research*, *50*(3), 331-341. doi:10.1016/j.neures.2004.08.004
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L., & Walker, M. P. (2008). REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cerebral Cortex*, *19*(5), 1158-1166. doi:10.1093/cercor/bhn155
- Nofzinger, E. A., Berman, S., Fasiczka, A., Miewald, J. M., Meltzer, C. C., Price, J. C., . . . Thase, M. E. (2001). Effects of bupropion SR on anterior paralimbic function during waking and REM sleep in depression: Preliminary findings using [18F]-FDG PET. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *106*(2), 95-111. doi:10.1016/S0925-4927(01)00067-1
- Nofzinger, E. A., Buysse, D. J., Germain, A., Carter, C., Luna, B., Price, J. C., . . . Kupfer, D. J. (2004). Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression. *Archives of General Psychiatry*, *61*(July), 695-702. doi:10.1001/archpsyc.61.7.695
- Nofzinger, E. A., Reynolds, C. F., Thase, M. E., Frank, E., Jennings, J. R., Fasiczka, A. L., . . . Kupfer, D. J. (1995). REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. *The American journal of psychiatry*, *152*(2), 274-276. doi:10.1176/ajp.152.2.274
- Nutt, D., Wilson, S., & Paterson, L. (2008). Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *10*(3), 329-336. doi:10.31887/DCNS.2008.10.3/dnutt
- Olbrich, S., & Arns, M. (2013). EEG biomarkers in major depressive disorder: Discriminative power and prediction of treatment response. *International Review of Psychiatry*, *25*(5), 604-618. doi:10.3109/09540261.2013.816269
- Olbrich, S., Mulert, C., Karch, S., Trenner, M., Leicht, G., Pogarell, O., & Hegerl, U. (2009). EEG-vigilance and BOLD effect during simultaneous EEG/fMRI measurement. *NeuroImage*, *45*(2), 319-332. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.11.014

- Olbrich, S., van Dinteren, R., & Arns, M. (2016). Personalized Medicine: Review and Perspectives of Promising Baseline EEG Biomarkers in Major Depressive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology*, 72(3-4), 229-240. doi:10.1159/000437435
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(3), 186-189. doi:10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c
- Olfson, M. (2000). Prevalence of Anxiety, Depression, and Substance Use Disorders in an Urban General Medicine Practice. *Archives of Family Medicine*, 9(9), 876-883. doi:10.1001/archfami.9.9.876
- Oostenveld, R., & Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical Neurophysiology*, 112(4), 713-719. doi:10.1016/S1388-2457(00)00527-7
- Ott, G. E., Rao, U., Lin, K.-m., Gertsik, L., & Poland, R. E. (2004). Effect of treatment with bupropion on EEG sleep : relationship to antidepressant response. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 275-281.
- Ott, G. E., Rao, U., Nuccio, I., Lin, K.-M., & Poland, R. E. (2002). Effect of bupropion-SR on REM sleep: relationship to antidepressant response. *Psychopharmacology*, 165, 29-36.
- Pagano, R. R. (2012). *Understanding Statistics in the Behavioral Sciences*. USA, Wadsworth: Cengage Learning.
- Paige, S. R., Fitzpatrick, D. F., Kline, J. P., Balogh, S. E., & Hendricks, S. E. (1994). Event-related potential amplitude/intensity slopes predict response to antidepressants. *Neuropsychobiology*, 30(4), 197-201.
- Palomero-Gallagher, N., Mohlberg, H., & Zilles, K. (2008). Cytology and Receptor Architecture of Human Anterior Cingulate Cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 508(6), 906-926. doi:10.1002/cne.21684
- Pascual-Marqui, R. (1995). Reply to comments by Hamalainen, Ilmoniemi and Nunez. In Source localization: continuing discussion of the inverse problem. *ISBET Newsletter*, 6, 16-28.
- Pascual-Marqui, R. D. (1999). Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 1(1), 75-86.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24 Suppl D, 5-12. doi:841 [pii]
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 24, 5-12.
- Pascual-Marqui, R. D., Esslen, M., Kochi, K., & Lehmann, D. (2002). Functional imaging with low resolution electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods and findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24, 91-95.
- Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koenig, T., Kochi, K., Merlo, M. C. G., Hell, D., & Koukkou, M. (1999). Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in

- acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 169-179.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), 49-65. doi:10.1016/0167-8760(84)90014-X
- Peever, J., & Fuller, P. M. (2017). The biology of REM sleep. *Current Biology*, 27(22), R1237-R1248.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1988). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 72, 184-187.
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., . . . Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition : Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37(2), 127-152.
- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate Dysfunction in Depression: Toward Biomarkers of Treatment Response. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 183-206. doi:10.1038/npp.2010.166
- Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R., & Davidson, R. J. (2003). Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: An EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology*, 40(6), 939-949. doi:10.1111/1469-8986.00112
- Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R., Fox, A. S., Chung, M. K., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., . . . Davidson, R. J. (2004). Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Molecular Psychiatry*, 9(4), 393-405. doi:10.1038/sj.mp.4001469
- Pizzagalli, D. A., Pascual-Marqui, R. D., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., . . . Davidson, R. J. (2001). Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *American Journal of Psychiatry*, 158(3), 405-415. doi:10.1176/appi.ajp.158.3.405
- Pizzagalli, D. A., Webb, C. A., Dillon, D. G., Tenke, C. E., Kayser, J., Goer, F., . . . Parsey, R. (2018). Pretreatment rostral anterior cingulate cortex theta activity in relation to symptom improvement in depression: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 75(6), 547-554.
- Popa, D., Duvarci, S., Popescu, A. T., Lena, C., & Pare, D. (2010). Coherent amygdalocortical theta promotes fear memory consolidation during paradoxical sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(14), 6516-6519. doi:10.1073/pnas.0913016107
- Rao, U., & Poland, R. E. (2008). Electroencephalographic Sleep and Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Changes from Episode to Recovery in Depressed Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(6), 607-613. doi:10.1089/cap.2008.034
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681-766. doi:10.1152/physrev.00032.2012
- Remondes, M., & Wilson, M. A. (2013). Cingulate-hippocampus coherence and trajectory coding in a sequential choice task. *Neuron*, 80(5), 1277-1289. doi:10.1016/j.neuron.2013.08.037
- Renner-Sitar, K., John, M. T., Bandyopadhyay, D., Howell, M. J., & Schiffman, E. L. (2014). Exploration of dimensionality and psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index in cases with temporomandibular disorders. *Health and quality of life outcomes*, 12(1), 1-9.

- Rentzsch, J., Adli, M., Wiethoff, K., de Castro, A. G.-C., & Gallinat, J. (2014). Pretreatment anterior cingulate activity predicts antidepressant treatment response in major depressive episodes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *264*(3), 213-223.
- Reynolds, C. F. (1987). Sleep Search in Affective Illness: State of the art Circa 1987. *Sleep*, *10*(3), 199-215.
- Reynolds, C. F., & Kupfer, D. J. (1987). Sleep Search in Affective Illness: State of the art Circa 1987. *Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*, *10*(3), 199-215.
- Riemann, D., Velthaus, S., Laubenthal, S., Müller, W., & Berger, M. (1990). REM-suppressing effects of amitriptyline and amitriptyline-N-oxide after acute medication in healthy volunteers: results of two uncontrolled pilot trials. *Pharmacopsychiatry*, *23*(06), 253-258.
- Riemann, D., Voderholzer, U., Cohrs, S., Rodenbeck, A., Hajak, C., Wiegand, M. H., . . . Hephata, N. H. (2002). Trimipramine in Primary Insomnia : Results of a Polysomnographic Double-Blind Controlled Study. *Pharmacopsychiatry*, *49*(761).
- Rive, M. M. (2013). Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*, 2529-2553.
- Rosales-Lagarde, A., Armony, J., del Río-Portilla, Y., Trejo-Martínez, D., Conde, R., & Corsi-Cabrera, M. (2012). Enhanced emotional reactivity after selective REM sleep deprivation in humans: an fMRI study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *6*. doi:10.3389/fnbeh.2012.00025
- Ruigt, G. S. F., Kemp, B., Groenhout, C. M., & Kamphuisen, H. A. C. (1990). Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *38*(6), 551-554. doi:10.1007/BF00278580
- Rush, A. J., Erman, M. K., Giles, D. E., Schlessler, M. A., Carpenter, G., Nishendu, V., & Roffwarg, H. P. (1986). Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, *43*(9), 878-884.
- Saletu, B., Frey, R., Krupka, M., Anderer, P., Grunberger, J., & See, W. R. (1991). Sleep laboratory studies on the single-dose effects of serotonin reuptake inhibitors paroxetine and fluoxetine on human sleep and awakening qualities. *Sleep*, *14*(5), 439-447. doi:10.1093/sleep/14.5.439
- Salin-Pascual, R. J., Galicia-Polo, L., & Drucker-Colin, R. (1997). Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *The Journal of clinical psychiatry*, *58*(8), 348-350.
- Salvadore, G., Cornwell, B. R., Colon-rosario, V., Coppola, R., Grillon, C., Jr, C. A. Z., & Manji, H. K. (2009). Increased anterior cingulate cortical activity in response to fearful faces: a neurophysiological biomarker that predicts rapid antidepressant response to ketamine. *Biological Psychiatry*, *65*(4), 289-295. doi:10.1016/j.biopsych.2008.08.014.Increased
- Savitz, J., Lucki, I., & Drevets, W. C. W. (2009). 5-HT1A Receptor Function in Major Depressive Disorder. *Prog Neurobiol*, *88*(1), 17-31. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.01.009.5-HT
- Schittecatte, M., Dumont, F., Machowski, R., Cornil, C., Lavergne, F., & Wilmotte, J. (2002). Effects of Mirtazapine on Sleep Polygraphic Variables in Major Depression. *Neuropsychobiology*, *46*, 197-201. doi:10.1159/000067812

- Schmickl, C. N., Li, Y., Orr, J. E., Jen, R., Sands, S. A., Edwards, B. A., . . . Malhotra, A. (2020). Effect of Venlafaxine on Apnea-Hypopnea Index in Patients With Sleep Apnea: A Randomized, Double-Blind Crossover Study. *Chest*, *158*(2), 765-775. doi:10.1016/j.chest.2020.02.074
- Schmid, D. A., Wichniak, A., Uhr, M., Ising, M., Brunner, H., Held, K., . . . Steiger, A. (2006). Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. *Neuropsychopharmacology*, *31*(4), 832-844. doi:10.1038/sj.npp.1300923
- Schramm, P. J., Poland, R. E., & Rao, U. (2014). Bupropion response on sleep quality in patients with depression: implications for increased cardiovascular disease risk. *Neuropsychopharmacology*, *24*(2), 207-214. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.09.007.Bupropion
- Schulz, H., Lund, R., Cording, C., & Dirlich, G. (1979). Bimodal distribution of REM sleep latencies in depression. *Biological Psychiatry*, *14*(4), 595-600.
- Sekihara, K., Sahani, M., & Nagarajan, S. S. (2005). Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction. *NeuroImage*, *25*(4), 1056-1067. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.11.051
- Sharpley, a. L., Williamson, D. J., Attenburrow, J, M. E., Pearson, G., Sargent, P., & Cowen, P. J. (1996). The effects of paroxetine and nefazodone on sleep-A placebo controlled trial. *Psychopharmacology*, *126*, 50-54.
- Shen, J., Chung, S. A., Kayumov, L., Moller, H., Hossain, N., Wang, X., . . . Shapiro, C. M. (2006). Polysomnographic and Symptomatological Analyses of Major Depressive Disorder Patients Treated with Mirtazapine. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *51*(1), 27-34. doi:10.1177/070674370605100106
- Siegle, G. J., Cameron, C. S., & Thase, M. E. (2006). Use of fMRI to Predict Recovery From Unipolar Depression With Cognitive Behavior Therapy. *American Journal of Psychiatry*, *163*(4), 735-738. doi:10.1176/ajp.2006.163.4.735
- Solomon, D. A. (2000). Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *157*(2), 229-233. doi:10.1176/appi.ajp.157.2.229
- Sonntag, A., Rothe, B., Guldner, J., Yassouridis, A., Holsboer, F., & Steiger, A. (1996). Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. *Depression*, *4*(1), 1-13. doi:10.1002/(SICI)1522-7162(1996)4:1<1::AID-DEPR1>3.0.CO;2-S
- Soutar, R. (2013). Chapter Two - An Introductory Perspective on the Emerging Application of qEEG in Neurofeedback. In D. S. Cantor & J. R. Evans (Eds.), *Clinical neurotherapy: application of techniques for treatment* (pp. 19-54). Boston: Academic Press.
- Steiger, A. (1988). Effects of clomipramine on sleep EEG and nocturnal penile tumescence: a long-term study in a healthy man. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *8*(5), 349-354.
- Steiger, A., & Pawlowski, M. (2019). Depression and Sleep. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(3), 607. doi:10.3390/ijms20030607
- Steiger, A., Pawlowski, M., & Kimura, M. (2015). Sleep electroencephalography as a biomarker in depression. *ChronoPhysiology and Therapy*. doi:10.2147/cpt.S41760

- Steiger, A., Von Bardeleben, U., Guldner, J., Lauer, C., Rothe, B., & Holsboer, F. (1993). The sleep eeg and nocturnal hormonal secretion studies on changes during the course of depression and on effects of cns-active drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *17*(1), 125-137. doi:10.1016/0278-5846(93)90037-S
- Steiger, A., von Bardeleben, U., Herth, T., & Holsboer, F. (1989). Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery. *Journal of Affective Disorders*, *16*(2-3), 189-195. doi:10.1016/0165-0327(89)90073-6
- Stuck, B. A., Maurer, J. T., Schredl, M., Weeß, H. G., & Fricke-Oerkermann, L. (2013). *Praxis der Schlafmedizin: Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie*: Springer Berlin Heidelberg.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-dimensional Proportional System: an Approach to Cerebral Imaging*. Stuttgart: Georg Thieme.
- Teneback, C. C., Nahas, Z., Speer, A. M., Molloy, M., Stallings, L. E., Spicer, K. M., . . . George, M. S. (1999). Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *11*(4), 426-435.
- Tenke, C. E., Kayser, J., Manna, C. G., Fekri, S., Kroppmann, C. J., Schaller, J. D., . . . Bruder, G. E. (2011). Current Source Density Measures of Electroencephalographic Alpha Predict Antidepressant Treatment Response. *Biological Psychiatry*, *70*(4), 388-394. doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.016
- Towle, V. L., Bolafios, J., Suarez, D., Tan, K., Grzeszczuk, R., Levin, D. N., . . . Spire, J.-p. (1993). The spatial location of EEG electrodes : locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy Towle , Vernon L Levin , David N Frank , Samuel A. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *86*, 87-87.
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., . . . Fava, M. (2006). Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *American Journal of Psychiatry*, *163*(1), 28-40. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.28
- Ulrich, G., Renfordt, E., Zeller, G., & Frick, K. (1984). Interrelation between Changes in the EEG and Psychopathology under Pharmacotherapy for Endogenous Depression. *Pharmacopsychiatry*, *17*(06), 178-183. doi:10.1055/s-2007-1017433
- van Bemmelen, A. L., van den Hoofdakker, R. H., Beersma, D. G., & Bouhuys, A. L. (1993). Changes in sleep polygraphic variables and clinical state in depressed patients during treatment with citalopram. *Psychopharmacology*, *113*, 225-230.
- van Dinteren, R., Arns, M., Kenemans, L., Jongasma, M. L., Kessels, R. P., Fitzgerald, P., . . . Williams, L. M. (2015). Utility of event-related potentials in predicting antidepressant treatment response: an iSPOT-D report. *European Neuropsychopharmacology*, *25*(11), 1981-1990.
- Vandoolaeghe, E., van Hunsel, F., Nuyten, D., & Maes, M. (1998). Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *Journal of Affective Disorders*, *48*(2-3), 105-113.

- Vijayan, S., Lepage, K. Q., Kopell, N. J., & Cash, S. S. (2017). Frontal beta-theta network during REM sleep. *eLife*, 6, 1-19. doi:10.7554/eLife.18894
- Vogel, G. W., Thurmond, A., Gibbons, P., Sloan, K., & Walker, M. (1975). REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Archives of General Psychiatry*, 32(6), 765-777. doi:10.1001/archpsyc.1975.01760240093007
- Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*, 2(6), 435-443.
- Vogt, B. A., Nimchinsky, E. A., Vogt, L. J., & Hof, P. R. (1995). Human cingulate cortex: Surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *The Journal of Comparative Neurology*, 359(3), 490-506. doi:10.1002/cne.903590310
- Volpe, U., Mucci, A., Bucci, P., Merlotti, E., Galderisi, S., & Maj, M. (2007). The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study. *Brain research bulletin*, 73(4-6), 220-230.
- Wade, E., & Iosifescu, D. V. (2016). Using Electroencephalography for Treatment Guidance in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(5), 411-422. doi:10.1016/j.bpsc.2016.06.002
- Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning & Memory*, 8(2), 112-119. doi:10.1101/lm.36801
- Wang, Y.-Q., Li, R., Zhang, M.-Q., Zhang, Z., Qu, W.-M., & Huang, Z.-L. (2015). The neurobiological mechanisms and treatments of REM sleep disturbances in depression. *Current neuropharmacology*, 13(4), 543-553.
- Ware, J. C., Brown, F. W., Moorad, P. J., & Pittard, J. T. (1989). Effects on Sleep : A Double-Blind Study Comparing Trimipramine to Imipramine in Depressed Insomniac Patients. *Sleep*, 12(6), 537-549.
- Watts, D., Pulice, R. F., Reilly, J., Brunoni, A. R., Kapczinski, F., & Passos, I. C. (2022). Predicting treatment response using EEG in major depressive disorder: A machine-learning meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 12(1), 332. doi:10.1038/s41398-022-02064-z
- White, E. J., Nacke, M., Akeman, E., Cannon, M. J., Mayeli, A., Touthang, J., . . . Aupperle, R. L. (2021). P300 amplitude during a monetary incentive delay task predicts future therapy completion in individuals with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 295, 873-882. doi:10.1016/j.jad.2021.08.106
- Wichniak, A., Wierzbicka, A., Wałęcka, M., & Jernajczyk, W. (2017). Effects of Antidepressants on Sleep. *Current Psychiatry Reports*, 19(9), 1-7. doi:10.1007/s11920-017-0816-4
- Widge, A. S., Bilge, M. Taha, Montana, Rebecca, Chang, W., Rodriguez, Carolyn I., Deckersbach, T., . . . Nemeroff, C. B. (2019). Electroencephalographic Biomarkers for Treatment Response Prediction in Major Depressive Illness: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 176(1), 44-56. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17121358
- Widge, A. S., Bilge, M. T., Montana, R., Chang, W., Rodriguez, C. I., Deckersbach, T., . . . Nemeroff, C. B. (2019). Electroencephalographic biomarkers for treatment response prediction in major depressive illness: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 176(1), 44-56.

- Wiegand, M. (1989). Action of Trimipramine on Sleep and Pituitary Hormone Secretion. *Drugs*, 38, 35-42. doi:10.2165/00003495-198900381-00009
- Wilson, S., & Argyropoulos, S. (2005). Antidepressants and Sleep - A Qualitative Review of the Literature. *Drugs*, 65(7), 927-947.
- Wilson, S. J., Bailey, J. E., Rich, A. S., Adrover, M., Potokar, J., & Nutt, D. J. (2004). Using sleep to evaluate comparative serotonergic effects of paroxetine and citalopram. *European Neuropsychopharmacology*, 14, 367-372. doi:10.1016/j.euroneuro.2003.11.004
- Winkler, A., Rheker, J., Doering, B. K., & Rief, W. (2016). Conditioning of amitriptyline-induced REM sleep suppression in healthy participants: A randomized controlled trial. *Psychophysiology*, 53(10), 1560-1566.
- Winokur, A., DeMartinis, N. A., 3rd, McNally, D. P., Gary, E. M., Cormier, J. L., & Gary, K. A. (2003). Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(10), 1224-1229.
- Winokur, A., Sateia, M. J., Hayes, J. B., Bayles-Dazet, W., MacDonald, M. M., & Gary, K. A. (2000). Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study. *Biological Psychiatry*, 48(1), 75-78. doi:10.1016/S0006-3223(00)00882-9
- Wittchen, H. (2000). Die Studie " Depression 2000". Eine bundesweite Depressions-Screening-Studie in Allgemeinpraxen. *Fortschritte der Medizin*, 118, 1-3.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., . . . Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
- Wolf, R., Dykieriek, P., Gattaz, W. F., Kohnen, R., Dittmann, R. W., Geuppert, M., . . . Berger, M. (2001). Differential effects of trimipramine and fluoxetine on sleep in geriatric depression. *Pharmacopsychiatry*, 34(2), 60-65.
- Wolfersdorf, M. (2008). Depression und Suizid. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 51, 443-450. doi:10.1007/s00103-008-0513-x
- Wu, J., Buchsbaum, M. S., Gillin, J. C., Tang, C., Cadwell, S., Wiegand, M., . . . Keator, D. (1999). Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 156(8), 1149-1158. doi:10.1176/ajp.156.8.1149
- Wyatt, R. J., Fram, D. H., Kupfer, D. J., & Snyder, F. (1971). Total prolonged drug-induced REM sleep suppression in anxious-depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 24(2), 145-155.
- Yoon, S., Kim, Y., & Lee, S.-H. (2021). Does the loudness dependence of auditory evoked potential predict response to selective serotonin reuptake inhibitors?: a meta-analysis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 19(2), 254.
- Zhang, B., Hao, Y., Jia, F., Li, X., Ren, Y., Zhou, P., . . . Wing, Y. K. (2013). Sertraline and periodic limb movements during sleep: an 8-week open-label study in depressed patients with insomnia. *Sleep medicine*, 14(12), 1405-1412.

Zschocke, S., & Hansen, H.-C. (2012). *Klinische Elektroenzephalographie* (3 ed.): Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Zumsteg, D., Andrade, D. M., & Wennberg, R. A. (2006). Source localization of small sharp spikes: Low resolution electromagnetic tomography (LORETA) reveals two distinct cortical sources. *Clinical Neurophysiology*, *117*(6), 1380-1387. doi:10.1016/j.clinph.2006.02.019

Appendix

Tabelle 101: Montreal-Neurological-Institute-Koordinaten der sLORETA-ROIs für BA 24ab

ROI	linke Hemisphäre	Mitte	rechte Hemisphäre
	x, y, z	x, y, z	x, y, z
BA 24ab			
	-5 25 -5	0 35 10	5 25 -5
	-5 30 -5	0 30 15	5 30 -5
	-5 30 0		5 30 0
	-5 35 5		5 35 5
	-5 35 10		5 35 10
	-5 25 15		5 25 15
	-5 30 15		5 30 15

Tabelle 112: Medikation und Dosierung nach der ersten und vierten Behandlungswoche

Response	Mechanismus	Medikament	Dosis 7. Tag (mg/d)	Dosis 28. Tag (mg/d)	REM
Non-Responder					
	SNRI	Venlafaxin	10	10	↓
	TZA	Trimipramin	75	225	0/↑
	TZA		25	75	0/↑
	TZA		150	300	0/↑
	TZA		20	30	0/↑
	NDRI	Bupropion	60	90	0/↑
	NDRI		10	20	0/↑
	NDRI		10	20	0/↑
	NDRI		50	75	0/↑
	NDRI		50	75	0/↑
	NDRI		30	90	0/↑
	SSRI	Citalopram	15	15	↓
	SSRI		100	125	↓
	SNRI	Duloxetin	50	100	↓
	SNRI		150	300	↓
	SSRI	Sertralin	22,5	30	↓
	SSRI	Paroxetin	75	150	↓
	TCA	Amitriptylin	75	100	↓
	SSRI + TZA	Citalopram + Trimipramin	20 75	40 75	0/↑
Responder					
	SNRI	Venlafaxin	50	150	↓
	SNRI		100	150	↓
	SNRI		150	150	↓
	TZA	Trimipramin	10	20	0/↑
	TZA		10	20	0/↑
	TZA		20	20	0/↑
	NDRI	Bupropion	75	225	0/↑
	NDRI		75	225	0/↑

NDRI		20	20	0/↑
NDRI		10	20	0/↑
NDRI		30	60	0/↑
SSRI	Citalopram	37,5	150	↓
SSRI		15	15	↓
SSRI		75	100	↓
SSRI		15	30	↓
SSRI	Escitalopram	100	150	↓
SSRI		150	300	↓
SSRI		150	300	↓
SSRI		150	300	↓
SSRI		150	150	↓
TZA	Amitriptylinoxid	150	150	↓

d = Tag, TZA = trizyklische Antidepressiva, SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SNRI = Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, NDRI = Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, NaSSA = Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva, ↑ = Steigerung, ↓ = Verringerung, 0 = kein oder minimaler Effekt.

Eidesstattliche Versicherung

Müller, Lisa Sophia

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Theta-Aktivität im rACC während des REM-Schlafes: Ein Prädiktor für ein Therapieansprechen auf eine medikamentöse antidepressive Therapie?

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Lisa Sophia Müller

Rosenheim, den 27.05.2024