

**Zur Prädiktion der
Cortisol Awakening Response (CAR)
durch subjektive und objektive
Schlafparameter bei depressiven
Patienten und gesunden Kontrollen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Schmidt, Anne-Marthe Karoline
aus Weingarten

Gießen 2020

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Die Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden
an der Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Gießen,
akademisches Lehrkrankenhaus der Justus-Liebig-Universität Gießen, durchgeführt

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Michael Franz

Gutachter: Prof. Dr. Michael Franz

Gutachter: Prof. Dr. Renate Deinzer

Tag der Disputation: 12.02.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Depression	6
1.1.1	Symptomatik und Klassifikation	6
1.1.2	Epidemiologie	7
1.1.3	Pathophysiologie und Neuroendokrinologie der Depression	8
1.2	Schlaf	10
1.2.1	Erfassung des Schlafs	10
1.2.2	Schlafregulation	12
1.2.3	Schlafstörungen	14
1.3	Cortisol Awakening Response	20
1.3.1	Regulation und Messung der Cortisol Awakening Response	20
1.3.2	Moderatoren der Cortisol Awakening Response	21
1.3.3	Der Einfluss der Adhärenz auf die Cortisol Awakening Response	27
1.4	Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen	30
2	Material und Methoden	32
2.1	Gesamtstudie und Gesamtmethodik	32
2.2	Stichprobe, Ablauf und Design der Studie	37
2.2.1	Stichprobe	37
2.2.2	Ablauf und Design der Studie	38
2.3	Variablen und deren Erfassung	40
2.3.1	Subjektive Schlafparameter	40
2.3.2	Objektive Schlafparameter: Aktigraphie	41
2.3.3	Cortisol Awakening Response	45
2.3.4	Soziodemographische, klinische und weitere Variablen	48
2.4	Datenausschluss und statistische Auswertungsmethodik	50
3	Ergebnisse	54
3.1	Stichprobenbeschreibung	54
3.2	Subjektiver und objektiver Schlaf von Patienten- und Kontrollgruppe	55
3.2.1	Subjektiver Schlaf	55
3.2.2	Objektiver Schlaf	56
3.3	Cortisol Awakening Response von Patienten- und Kontrollgruppe	58
3.3.1	Adhärenz	58
3.3.2	Inter-individuelle Unterschiede in der Cortisol Awakening Response	59
3.3.3	Intra-individuelle Veränderungen der Cortisol Awakening Response	61
3.3.4	Zusammenhänge zwischen nicht-schlafbezogenen Variablen und der Cortisol Awakening Response	63
3.4	Prädiktion der Cortisol Awakening Response durch subjektive und objektive Schlafparameter	64
3.4.1	Prädiktion inter-individueller Differenzen in der Cortisol Awakening Response durch Schlafdauer und Aufwachzeit	64

3.4.2	Prädiktion inter-individueller Differenzen in der Cortisol Awakening Response durch sekundäre subjektive und objektive Schlafparameter ...	67
3.4.3	Prädiktion intra-individueller Veränderungen in der Cortisol Awakening Response durch Schlafdauer und Aufwachzeit	67
4	Diskussion	72
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	72
4.1.1	Schlaf von Patienten- und Kontrollgruppe.....	72
4.1.2	Cortisol Awakening Response von Patienten- und Kontrollgruppe.....	75
4.1.3	Prädiktion der Cortisol Awakening Response durch Schlafdauer und Aufwachzeit	78
4.2	Methodische Aspekte und Limitationen	81
4.2.1	Methodische Aspekte	81
4.2.2	Limitationen	82
4.3	Ausblick	89
	Zusammenfassung	92
	Summary	93
	Abkürzungsverzeichnis	94
	Abbildungsverzeichnis	95
	Tabellenverzeichnis	96
	Literaturverzeichnis	99
	Anhang.....	115
A.1	– Infoblatt Patienten	115
A.2	– Infoblatt Probanden	127
A.3	– Checkliste	138
A.4	– Schlaftagebuch	140
A.5	– Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)	141
A.6	– Ergebnisse	145
	Zusammenhänge zwischen nicht-schlafbezogenen Variablen und der Cortisol Awakening Response	145
	Prädiktion inter-individueller Differenzen in der Cortisol Awakening Response durch sekundäre subjektive und objektive Schlafparameter... ..	147
	Publikationsverzeichnis	149
	Erklärung zur Dissertation	150
	Danksagung	151

1 Einleitung

*Denn schlaflos ist ja der Kranke Schlaf//
und lauscht und sieht alles.*

Sophokles, Philoktet (Chor)

Schlafstörungen in Form von insomnischen Beschwerden mit Ein- und Durchschlafstörungen oder Früherwachen gehören zu den häufigsten klinischen Merkmalen depressiver Erkrankungen. Im Rahmen chronobiologischer Modelle, in denen Depressionen als circadiane Rhythmusstörungen mit einer Desorganisation und Desynchronisierung verschiedener circadianer Bio-Rhythmen aufgefasst werden, sind Schlafstörungen ein zentraler klinischer Indikator einer gestörten circadianen Rhythmik bei Depressionen (Hajak und Landgrebe, 2010). Ausgehend von neurobiologischen Modellen der Schlafregulation sind Verbindungen zwischen Schlafstörungen und der Pathophysiologie von Depressionen anzunehmen (Steiger, 2013). Hierbei zählen Dysfunktionen der ebenfalls circadian-abhängigen Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA-Achse) zu den am besten beschriebenen neuroendokrinen Auffälligkeiten bei Depressionen (Holsboer, 2000). Die Cortisol Awakening Response (CAR) stellt einen Indikator für die Aktivität der HPA-Achse dar (Fries et al., 2009). Sie ist gekennzeichnet durch einen starken morgendlichen Anstieg der Cortisolsekretion nach dem Erwachen, der die circadiane Rhythmizität der Cortisolfreisetzung überlagert und bietet über Messungen im Speichel einen non-invasiven methodischen Zugang zur Untersuchung der Aktivität bzw. Reaktivität der HPA-Achse (Holsboer, 2000). Auffälligkeiten der CAR sind in der Literatur zwar schon zahlreich beschrieben, jedoch ist die Variabilität der CAR bei Depressionen bislang kaum in Verbindung zu subjektiven und objektiven Schlafparametern untersucht worden.

In dieser Arbeit soll der Zusammenhang von subjektiven und objektiven (aktigraphischen) Schlafparametern der vorausgehenden Nacht mit der morgendlichen CAR untersucht und hieraus ein prädiktiver Wert abgeleitet werden. Hierzu werden zunächst klinische und pathophysiologische Aspekte der Depression beschrieben (Kapitel 1.1). Anschließend wird näher auf den (gestörten) Schlaf eingegangen (Kapitel 1.2) und dieser in Hinblick auf Erfassung/Diagnostik bzw. Regulation betrachtet, bevor Schlafstörungen v.a. unter dem Aspekt der Komorbidität zu psychischen und speziell depressiven

Erkrankungen beleuchtet werden. Danach wird die CAR als weitere Kernvariable dieser Studie beschrieben (Kapitel 1.3). Dazu werden neben allgemeinen Aspekten auch Befunde bei Depressiven erläutert und Moderatorvariablen der CAR aufgezeigt, ehe auf dieser Grundlage zu der spezifischen Fragestellung und Hypothese der Arbeit übergeleitet wird (Kapitel 1.4). Im Anschluss an den Einleitungsteil erfolgt die Darstellung des methodischen Vorgehens (Kapitel 2), die Präsentation der Ergebnisse der Studie (Kapitel 3) und anschließend deren Diskussion (Kapitel 4).

1.1 Depression

Neben Angststörungen gehören Depressionen zu den häufigsten psychischen Störungen im Erwachsenenalter und zählen zu den wichtigsten und folgenreichsten Erkrankungen unserer Zeit mit großem gesellschaftlichem Einfluss und beachtlichen sozioökonomischen Auswirkungen (Berger et al., 2012).

1.1.1 Symptomatik und Klassifikation

Im heute gängigen Klassifikationssystem ICD-10¹ werden depressive Störungen den affektiven Störungen (Gruppe F3) zugeordnet und u.a. in manische (F30), bipolare (F31), depressive Episode (F32), rezidivierende depressive (F33) und anhaltende affektive Störung (F34) unterteilt.

Dem bisher nur begrenzten Wissen um die Ätiopathogenese von affektiven Störungen Rechnung tragend werden die unterschiedlichen Depressionsformen rein deskriptiv und überwiegend psychopathologisch nach klinischer Symptomatik und Kategorien wie Schweregrad oder Verlaufsform typisiert (Tabelle 1, Berger et al., 2012). Bei den für diese Studie relevanten Krankheitsbildern F32 und F33 werden anhand der Klinik leichte, mittelgradige oder schwere Episoden unterschieden (Dilling et al., 2008).²

¹ Neben dem ICD-10, der internationalen Klassifikation psychischer Erkrankungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), das in Deutschland offiziell als Grundlage für die Diagnose einer depressiven Erkrankung dient, gibt es noch das DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), das von der Amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft (APA) herausgegeben wird (vgl. Falkai und Wittchen, 2015), und international in der Forschung als Klassifikationssystem gebräuchlich ist.

² Nach DSM-5 können bei der Major Depression noch Zusatzcodierungen vergeben werden, u.a. Major Depression „mit melancholischen Merkmalen“ (nach ICD-10 Depression mit somatischen Symptomen), „mit atypischen Merkmalen“ oder „mit Saisonalem Muster“ (Falkai und Wittchen, 2015).

Tabelle 1

Diagnosekriterien einer depressiven Episode (nach ICD-10, vgl. Dilling et al., 2008)

Kriterien für eine depressive Episode	
A: Allgemeine Voraussetzungen	<ul style="list-style-type: none"> - Symptome müssen über mindestens zwei Wochen vorliegen - keine manischen/hypomanischen Symptome, weder aktuell noch anamnestisch - Symptome sind nicht auf eine organische psychische Störung oder psychotrope Substanzen zurückzuführen
B: Hauptsymptome	<ul style="list-style-type: none"> - depressive Stimmung - Interessen- und/oder Freudverlust - Antriebsmangel und erhöhte Ermüdbarkeit
C: Weitere Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Verminderung von Konzentration und Aufmerksamkeit - vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen - negative und pessimistische Zukunftsperspektiven - Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit - Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen - Schlafstörungen - verminderter Appetit

Anmerkungen. Nach ICD-10 sind für die Diagnosestellung einer *depressiven Episode (F32)* mind. zwei der drei Hauptsymptome erforderlich (*leichte depressive Episode*: alle Kriterien von A, mind. zwei Kriterien von B und zwei von C; *mittelgradige depressive Episode*: alle Kriterien von A, min. zwei Kriterien von B und drei bis vier Kriterien von C; *schwere depressive Episode*: alle Kriterien von A, alle Kriterien von B und mind. vier von C). Die diagnostischen Kriterien für eine *rezidivierende depressive Störung (F33)* sind laut ICD-10 erfüllt, wenn mindestens zwei depressive Episoden (inklusive der aktuellen) vorliegen. Zwischen zwei Episoden müssen mindestens zwei Monate liegen, in denen die Kriterien für eine depressive Episode nicht erfüllt sind. Zusätzlich dürfen sich in der Vorgeschichte keine manischen oder hypomanischen Phasen finden. Ansonsten gelten die gleichen Kriterien wie bei einer depressiven Episode.

Neben einer depressiven Stimmung sind Schlafstörungen das häufigste Symptom bei Depressionen. Über 90% der Patienten klagen über Einschränkungen der Schlafqualität und insomnische Beschwerden mit Ein- bzw. Durchschlafstörungen oder Früherwachen (Riemann et al., 2001; Mendelson et al., 1977). Störungen des Schlafs werden häufig als eines der belastendsten Symptome beschrieben, zudem beginnen depressive Episoden gehäuft mit Schlafstörungen (Berger et al., 2012; Franzen und Buysse, 2008) (vgl. Kapitel 1.2.3.2).

1.1.2 Epidemiologie

Die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit von depressiven Erkrankungen sind breit gestreut. Zum einen muss davon ausgegangen werden, dass Depressionen häufig nicht als solche erkannt und somit weder diagnostiziert noch behandelt werden (Wittchen und Jacobi, 2006), zum anderen schwanken Prävalenz- und Inzidenzraten je nach Diagnosekriterien und Untersuchungsverfahren stark (Berger et al., 2012). Das Lebenszeitrisiko

an einer Depression zu erkranken wird für die erwachsene Durchschnittsbevölkerung in Europa auf mindestens 14% geschätzt (Wittchen und Jacobi, 2006), die 12-Monats-Prävalenz beträgt ca. 6.9% (Wittchen et al., 2011). In Deutschland liegt die 12-Monats-Prävalenz für depressive Störungen laut der Modulstudie zur psychischen Gesundheit (DEGS1-MH) aus dem Jahr 2013, die im Rahmen der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ vom Robert Koch-Institut durchgeführt wurde, bei 7.7% (Jacobi et al., 2014).³ Das bedeutet, dass in Deutschland in den letzten zwölf Monaten etwa 4.9 Mio. Menschen an Depressionen erkrankt sind oder waren.

Frauen sind mit 10.6% etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (4.8%) (Jacobi et al., 2014). Neben einem erhöhten Lebenszeitrisko für Depressionen sind bei Frauen auch rezidivierende Episoden und chronische Verläufe häufiger. Die Ursachen hierfür sind nicht hinreichend geklärt, es werden u.a. biologische und soziale Faktoren sowie geschlechtstypische Unterschiede in der Krankheitsbewertung oder dem Krankheitsverhalten diskutiert. Neben dem Geschlecht korrelieren auch andere Faktoren wie körperliche Morbidität, psychische Multimorbidität, Alter oder auch Abendorientierung beim Chronotyp (vgl. Kapitel 1.2.3.2) mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko (Au und Reece, 2017; Merikanto et al., 2013; Hidalgo et al., 2009; Wittchen und Jacobi, 2006).

Der Häufigkeitsgipfel für die Erstmanifestation einer depressiven Erkrankung liegt im 3. Lebensjahrzehnt, 50% der Ersterkrankungen treten vor dem 30. Lebensjahr auf; nach dem 65. Lebensjahr nimmt die Wahrscheinlichkeit, an einer depressiven Störung zu erkranken, ab (Berger et al., 2012).

1.1.3 Pathophysiologie und Neuroendokrinologie der Depression

Auch wenn trotz intensiver Forschung die Ätiopathogenese der Depression – nicht zuletzt aufgrund ihres doch heterogenen klinischen Erscheinungsbildes – bislang insgesamt nur unzureichend aufgeklärt werden konnte, gibt es mittlerweile umfangreiche neurobiologische Erkenntnisse zur Pathogenese und Pathophysiologie von depressiven Störungen (Schüle et al., 2007).

So scheinen u.a. Alterationen der Neurotransmittersysteme bei der Ätiopathogenese von Depressionen eine entscheidende Rolle zu spielen. Bis Mitte der 1990er-Jahre war die *Monamin-Mangel-Hypothese* das vorherrschende Modell zur Erklärung der Entstehung von Depressionen. Sie entsprach der Erweiterung der von Bunney und Davis (1965) und Schildkraut (1965) entwickelten Katecholamin-Mangel-Hypothese um

³ Vgl. hierzu auch <https://www.degs-studie.de/deutsch/studie/degs1/modulstudie.html> [13.05.2018].

Serotonin und Dopamin, in der ursprünglich ein funktionales, relatives Defizit von Noradrenalin postuliert wurde (Berger et al., 2012; Bunney und Davis, 1965; Schildkraut, 1965). Die Hypothese basierte zum einen auf der Beobachtung, dass Substanzen, die die Konzentration von aminergen Neurotransmittern im synaptischen Spalt reduzieren, depressive Verstimmungen auslösen können. Zum anderen wurde dieser Ansatz durch die klinische Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva gestützt (Cipriani et al., 2018; Arroll et al., 2005). Inzwischen gibt es Hinweise darauf, dass u.a. auch Funktionsstörungen des glutamatergen (Hashimoto, 2009) und GABAergen Systems (Luscher et al., 2011) in die Pathophysiologie von depressiven Störungen involviert sein dürften.

Verschiedene klinische und präklinische Studien weisen darauf hin, dass Veränderungen neuroendokriner Systeme, insbesondere Störungen der Regulation der HPA-Achse⁴, bei der Entwicklung von Depressionen von Bedeutung sind (Holsboer, 2001). Die Aktivität der HPA-Achse folgt einem streng circadianen Rhythmus. Im Rahmen von Depressionen mit einer gestörten circadianen Rhythmizität scheint es auch bei der HPA-Achse zu Dysregulationen beim circadianen Rhythmus und zu Veränderungen bei der Aktivität zu kommen (Hickie et al., 2013; Hajak und Landgrebe, 2010). So gehört eine Überaktivität der HPA-Achse in Studien zu den am besten belegten Befunden bei depressiven Patienten (Pariante und Lightman, 2008; Holsboer 2000). Diese Hyperaktivität der HPA-Achse ist für die vorliegende Studie von hoher Relevanz (vgl. Kapitel 1.2.3.3) und zeigt sich in Form vermehrter Cortisolfreisetzung (Balbo et al., 2010) mit circadian erhöhtem Cortisolnadir und einer in der Phase verschobenen (verfrühter morgendlicher Cortisolanstieg (z.B. Jarrett et al., 1983)), sowie in einer in der Amplitude verflachten Cortisolausschüttung (Hajak und Landgrebe, 2010).

Wie die HPA-Achsen-Aktivität ist auch die ebenfalls circadian-abhängige Sekretion von Melatonin, dem zentralen Schrittmacherhormon und Zeitgeber für die Stabilisierung und Synchronisierung der circadianen Rhythmik bzw. des Schlaf-Wach-Zyklus (Cajochen et al., 2003), bei Patienten mit Depression verändert: die nächtliche Ausschüttung und Amplitude sind vermindert (Hajak und Landgrebe, 2010; Srinivasan et al., 2009). Chronotherapeutika wie das Antidepressivum Agomelatin, ein Melatonina-

⁴ Die HPA-Achse, die sogenannte Stressachse, stellt das wichtigste (stress-)adaptive System des Organismus dar, über das die verschiedenen Stressreaktionen reguliert werden. Die Regulation des HPA-Systems unterliegt einem komplexen Gefüge, das sowohl von zentralvenösen wie von peripheren Faktoren beeinflusst wird. Zusammen mit Vasopressin stimuliert das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus die Adrenocorticotropin-(ACTH-)Sekretion in der Hypophyse, das die Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde bewirkt. Durch negative Rückkopplung hemmen Corticosteroide ihrerseits die Produktion und Freisetzung von CRH und ACTH (Rupprecht, 2017).

gonist und Serotoninantagonist, zielen im Rahmen von neuen Therapieansätzen bei der Depressionsbehandlung auf eine Stabilisierung und Synchronisierung circadianer Rhythmen und Verbesserung des Schlafs (Wirz-Justice und Cajochen, 2011).⁵

1.2 Schlaf

Schlaf beschreibt per definitionem einen Zustand mit Herabsetzung bzw. Aufhebung des Bewusstseins und der Aktivität. Rund ein Drittel seines Lebens verbringt ein Mensch im Schlaf. Gesunder Schlaf ist gekennzeichnet durch eine gute *Schlafkontinuität* (kurze Einschlafzeiten ohne Einschlafpatenzen, keine bzw. nur kurze nächtliche Wachperioden, ausreichende Gesamtschlafzeit ohne frühmorgendliches Erwachen) und läuft in mehreren, in typischer Weise aufeinanderfolgenden Schlafstadien ab (*Schlafarchitektur*). Es werden zwei Arten von Schlaf unterschieden: REM-(Rapid Eye Movement)- und Non-REM-Schlaf, der nochmal in drei Stadien unterteilt wird (N1-N3). N3 beschreibt die Phase des Tiefschlafs, auch als Slow Wave Sleep (SWS) bezeichnet (von Känel, 2011). Während in der ersten Nachthälfte anteilmäßig der SWS dominiert, überwiegt in der zweiten Nachthälfte insbesondere der REM-Schlaf (Pollmächer, 2017).

Physiologisch verändern sich sowohl Schlafkontinuität als auch Schlafarchitektur im Laufe des Lebens: Ältere Menschen zeigen oft längere Einschlafzeiten und häufigeres nächtliches Erwachen, zudem treten im Alter weniger SWS und REM-Schlaf auf (Riemann et al., 2012; von Känel, 2011).

1.2.1 Erfassung des Schlafs

Es gibt verschiedene Methoden, Schlaf zu erfassen und zu messen.⁶ Dabei wird zwischen subjektiver und objektiver Diagnostik unterschieden. Da sich Schlaf einer direkten Selbstbeurteilung entzieht, kann er subjektiv nur retrospektiv bewertet werden. Aus diesem Grund wurden standardisierte Messmethoden wie Fragebögen, z.B. der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und Schlaftagebücher, entwickelt, mit denen u.a. Schlafqualität, Schlafdauer und Erholsamkeit des Schlafs erfasst und Schlaf auf subjektiver Ebene valide abgebildet werden kann (Heitmann et al., 2011).

⁵ Für eine weiterführende Übersicht zur Beteiligung anderer (neurobiologischer) Systeme und Faktoren an der Pathogenese bzw. Pathophysiologie von Depressionen siehe z.B. Schüle et al. (2007).

⁶ Insgesamt gibt es eine Vielzahl an apparativ-technischen Möglichkeiten sowie Selbst- oder Fremdratings zur objektiven und subjektiven Diagnostik von Schlafcharakteristika. Für eine detaillierte Übersicht mit Vor- und Nachteilen der einzelnen Methoden siehe z.B. Kryger et al. (2011).

Der Goldstandard für die objektive Messung von Schlaf ist die *Polysomnographie* (PSG). Sie ist die aufwendigste und umfangreichste, aber auch die aussagekräftigste schlafmedizinische Untersuchung (Pollmächer, 2017). Bei der PSG werden über Elektroenzephalographie (EEG), Elektrokulogramm (EOG) und Elektromyographie (EMG) objektiv die einzelnen Schlafstadien aufgezeichnet und weitere Parameter und Körperfunktionen u.a. mittels Elektrokardiogramm (EKG), Pulsoxymetrie und Atemexkursionen, sowie nasaler und oraler Atemflussmessung erhoben. Neben der Schlafkontinuität kann mit der PSG auch die Schlafarchitektur mit den einzelnen Schlafstadien des REM- und Non-REM-Schlafs erfasst und ein individuelles Schlafprofil erstellt werden (von Känel, 2011).

Die *Aktigraphie* ist eine weitere Methode zur objektiven Schlafmessung. Bei der Aktigraphie handelt es sich um eine non-invasive Methode und kostengünstige Alternative zur PSG, die es ermöglicht, Schlaf und Schlafstörungen objektiv außerhalb eines Schlaflabors unter normalen Lebensbedingungen zu evaluieren (Stone und Ancoli-Israel, 2011). Mit einem Aktigraphen, einer Art Armbanduhr, ähnlich einem Fitness-Tracker oder einer Apple Watch®, werden über Beschleunigungs- und Lichtsensoren körperliche Bewegungen kontinuierlich aufgezeichnet. Die Aktivität wird über die Zeit quantifiziert und die Rohdaten über polysomnographisch validierte (und schwellenbasierte) Algorithmen in „Schlaf“ (unterschwellige Aktivität) vs. „wach“ (überschwellige Aktivität) transformiert. Die Aufzeichnungen liefern so Angaben zu Wach- und Schlafdauer und zum Schlaf-Wach-Rhythmus (Stone und Ancoli-Israel, 2011). Ermittelt werden bei der Aktigraphie typischerweise Parameter der Schlafkontinuität, während die Abbildung der Schlafarchitektur (REM- vs. Non-REM-Schlaf) wie bei der PSG ohne die Aufzeichnung weiterer Biosignale (wie z.B. EEG oder EMG) nicht möglich ist (von Känel, 2011). In den letzten Jahren hat sich die Aktigraphie zu einer wichtigen und immer häufiger eingesetzten Methode in der Erforschung und Diagnostik von Schlaf entwickelt (Sadeh, 2011; Morgenthaler et al., 2007). Studien konnten belegen, dass mit Aktigraphie erhobene Schlafparameter gut mit denen durch PSG erfassten Schlafparametern korrelieren (Blackwell et al., 2008; Kushida et al., 2001). Bei gesunden Personen mit normgerechten Parametern der Schlafkontinuität besitzt die Aktigraphie eine gute Validität und Reliabilität, bei Personen mit insomnischen Schlafstörungen ist die Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Schlaf-Wach-Mustern im Vergleich zur PSG geringer (Sadeh, 2011; Buysse et al., 2006): Ein Problem der Aktigraphie liegt in der gegenüber der Polysomnographie geringeren Reliabilität beim Nachweis von

Wachperioden während des Schlafs (Buysse et al., 2006). Deshalb sollte die Aktigraphie mit anderen Methoden, wie z.B. einem Schlaftagebuch kombiniert werden (Sadeh, 2011). Um die Reliabilität zu erhöhen, die intraindividuelle Variabilität des Schlafs besser beurteilen und den Besonderheiten des aufgezeichneten Tages (z.B. des Vergleichs werktags vs. Wochenende) möglichst gerecht werden zu können, wird eine kontinuierliche Messung über mehrere Nächte empfohlen (Sadeh, 2011; Buysse et al., 2006).

Subjektive und objektive Schlafmaße korrespondieren nur eingeschränkt: so zeigen sich in Studien beim Vergleich von subjektivem und objektivem Schlaf signifikante Diskrepanzen u.a. bei Schlafdauer (Lauderdale et al., 2008; Van den Berg et al., 2008) und Schlafqualität (Landry et al., 2015). Es wird daher empfohlen, wenn möglich, am besten beide – subjektive wie objektive – Untersuchungsmethoden einzusetzen (Landry et al., 2015; Van den Berg et al., 2008; Kushida et al., 2001).

1.2.2 Schlafregulation

Eine wichtige Rolle bei der Schlafregulation spielt in chronobiologischen Modellen der suprachiasmatische Nucleus (SCN), der als circadiane „master clock“ (Schrittmacher) den Schlaf-Wach-Rhythmus maßgeblich beeinflusst (Srinivasan et al., 2009). Der SCN steuert u.a. die circadian-abhängige Freisetzung von Melatonin (Wirz-Justice und Cajochen, 2011). Es wird angenommen, dass Melatonin eine Schlüsselrolle bei der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus spielt (Srinivasan et al., 2009): So induziert Melatonin den Schlafbeginn (der abendliche Anstieg der Melatoninsekretion ist mit einem zunehmenden Schlafbedürfnis assoziiert) und fördert u.a. eine optimale Schlafarchitektur (Hickie et al., 2013). Zusammen mit Licht besitzt Melatonin eine wichtige Zeitgeberfunktion für die circadiane Rhythmik und bei der Synchronisierung der inneren biologischen Uhr auf 24 Stunden (Wirz-Justice und Cajochen, 2011).

Neben circadianen Prozessen scheint für die Steuerung des Schlaf- und Wachzustands ein Netzwerk spezialisierter Kerngebiete des Gehirns verantwortlich zu sein, an dem u.a. Raphe Kerne, das aufsteigende retikuläre System (ARAS), der Locus coeruleus (LC), der ventrolaterale präoptische Nucleus (VLPO), der tuberomammilläre Nucleus (TMN) und Nuclei im posterolateralen Hypothalamus beteiligt sein sollen. Diese regulieren auch den Wechsel zwischen Non-REM- und REM-Schlaf (Unbehaun et al., 2013). Der *Wachzustand* wird durch mehrere neuroendokrine Systeme des ARAS induziert: der VLPO wird durch das ARAS inhibiert und die Inhibierung des posterolateralen Hypothalamus wird aufgehoben. Besonders von Bedeutung sind hierbei die Trans-

mitter-Systeme der Monoamine und des Acetylcholins sowie das Neuropeptid Orexin (España und Scammell, 2011). Für die *Schlafinduktion* spielt der VLPO eine wichtige Rolle. In der Literatur wird die Aktivität des VLPO gelegentlich mit einem „flip-flop-switch“ (Schalter) verglichen (Saper et al., 2005): Der VLPO wird im Wachzustand inhibiert, im Schlaf ist er aktiv und inhibiert seinerseits LC, TMN und Raphe Kerne. Beim *Non-REM-Schlaf* inhibiert der VLPO das ARAS und den posterolateralen Hypothalamus, wodurch der Einfluss von Orexin und Histamin aus dem TMN fehlt (Unbehaun et al., 2013).

Das *reziproke Interaktionsmodell* von McCarley und Hobson (1975) ist ein Modell der Regulation des Schlafzyklus, also der Abfolge von REM- und Non-REM-Schlaf-Episoden. Nach dem Modell sind während des Non-REM-Schlafs aminerge Neuronengruppen (die Neurotransmittersysteme Serotonin und Noradrenalin) des LC und der Raphe Kerne stark aktiv (REM-off-Neurone), während des REM-Schlafs hauptsächlich cholinerge Neurone (Neurotransmitter Acetylcholin) der Brückenhaube (REM-on-Neurone). Durch reziproke Interaktion zwischen diesen inhibitorischen aminergen und exzitatorischen cholinergen Neuronen werden die Übergänge zwischen REM- und Non-REM-Schlaf kontrolliert: Die aminergen REM-off-Neuronen inhibieren den REM-Schlaf, während die cholinergen REM-on-Neuronen diesen aktivieren (Pollmächer und Lauer, 1992; McCarley und Hobson, 1975). Durch neuere Erkenntnisse wurde das Modell um sich gegenseitig inhibierende GABAerge REM-off-Neurone im lateralen Tegmentum des Pons und GABAerge REM-on-Neurone im sublaterodorsalen tegmentalen Nucleus (SLD) ergänzt (Lu et al., 2006). Neuere Studien weisen zudem darauf hin, dass die REM-on-Neurone des SLD nicht cholinerg, sondern glutamaterg sind und im Wachzustand und im Non-REM-Schlaf durch den Neurotransmitter GABA gehemmt werden (Luppi et al., 2007).

Beim neurobiologischen bzw. neuroendokrinen *Modell der peptidergen Schlafregulation* (vgl. z.B. Steiger, 2002) wird angenommen, dass eine reziproke Interaktion zwischen den Neuropeptiden Corticotropin-freisetzendes Hormon (CRH) (Teil des HPA-Systems) und Wachstumshormon-freisetzendes Hormon (GHRH) (gehört zum Hypothalamus-Hypophysen-Somatotrophen-/Wachstumshormon-(HPS-)System) eine Schlüsselrolle in der Schlafregulation spielt: In der ersten Nachthälfte überwiegt der Einfluss von GHRH, was zu hohen Spiegeln an Wachstumshormon (GH) und zu einer maximalen Suppression der Cortisolproduktion führt – diese Hormonkonstellation bedingt Non-REM-Schlaf bzw. Tiefschlaf (Steiger, 2013). In der zweiten

Nachthälfte überwiegt die Ausschüttung von CRH, das die Cortisolproduktion fördert und zu REM-Schlaf in den frühen Morgenstunden führt (Steiger, 2013; von Känel, 2011). Das Gleichgewicht zwischen CRH und GHRH ist sowohl im Alter, als auch bei Depressionen zugunsten von CRH verschoben (Steiger, 2002) (vgl. Kapitel 1.2.3.3). Neben CRH soll auch Somatostatin schlafstörend wirken, während neben GHRH auch die Peptide Galanin und Ghrelin schlaffördernd sein sollen; Neuropeptid Y soll ferner den Schlafbeginn beeinflussen (Steiger, 2013). Es scheint Geschlechtsunterschiede beim nächtlichen Hormonsekretionsmuster und bei der Schlafregulation zu geben, aber zumindest für gesunde junge Männern wird eine reziproke Interaktion von CRH und GHRH bei der Schlafregulation angenommen (Steiger, 2013).

1.2.3 Schlafstörungen

Unter dem Begriff Schlafstörungen werden viele, zum Teil sehr unterschiedliche Erkrankungen zusammengefasst. Zu der häufigsten Schlafstörung weltweit zählt die Insomnie, definiert als ein quantitativ zu kurzer, nicht ausreichend erholsamer Nachtschlaf mit Ein- und/oder Durchschlafstörungen und/oder Früherwachen, der mit Einschränkungen der Befindlichkeit sowie der Leistungsfähigkeit am Tag einhergeht (Riemann et al., 2014). Daneben werden noch Hypersomnien (übermäßige Schlafneigung), Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und Parasomnien (Störungen innerhalb des Schlafs wie z.B. Schlafwandeln oder Alpträume) unterschieden. Die unterschiedlichen Schlafstörungen besitzen jeweils einen eigenen Krankheitswert, häufig treten sie aber auch komorbid zu anderen psychischen Störungen auf (Hajak und Rüther, 2008).⁷

1.2.3.1 Schlafstörungen und psychische Erkrankungen

Bei fast allen psychischen Erkrankungen ist der Schlaf beeinträchtigt. Schlafstörungen, v.a. die Insomnie, sind sehr häufig komorbid zu verschiedenen psychischen Störungen, stellen das erste Symptom dar oder gelten als Frühzeichen. Ging man lange Zeit davon aus, dass Schlafstörungen Symptome psychischer Erkrankungen seien, sprechen zahlreiche Studien inzwischen für komplexe, bidirektionale Zusammenhänge zwischen schlechtem Schlaf und psychiatrischen Störungen (Krystal, 2006). Im Sinne der transdiagnostischen Hypothese sind Insomnien somit nicht nur Symptom, sondern auch Risi-

⁷ Schlafstörungen werden nach ICD-10 je nach vermuteter Genese (psychogen vs. organisch) in nicht organische (F51) und (organische) Schlafstörungen (G47) unterteilt (vgl. Dilling et al., 2008). Insomnien und andere Schlafstörungen im Rahmen von psychiatrischen oder organischen Erkrankungen können nicht gesondert klassifiziert werden, es wird lediglich die jeweilige Hauptdiagnose angegeben.

kofaktor für die Entstehung und auch Aufrechterhaltung von psychischen Störungen (Riemann et al., 2014; Spiegelhalder et al., 2013; Harvey et al., 2011).

Schlafstörungen treten bei Demenzen, Alkoholabhängigkeit und anderen Substanzabhängigkeiten, Schizophrenien, aber auch bei affektiven Störungen und Angststörungen auf und betreffen somit ein weites Spektrum psychischer Störungen (u.a. die ICD-10-Bereiche F0, F1, F2, F3 und F4). Beeinträchtigungen der Schlafkontinuität mit Ein- und Durchschlafstörungen sind insbesondere bei Demenzen, Schizophrenien und affektiven Störungen vermehrt anzutreffen; zusätzlich kommt es v.a. bei Abhängigkeits-erkrankungen, affektiven Störungen und Demenzen zu Störungen des Tiefschlafs und der Schlafarchitektur (REM- und Non-REM-Schlaf) (Benca et al., 1992).

1.2.3.2 Schlafstörungen und Chronotyp

Der Chronotyp⁸ hat erhebliche Auswirkungen auf die circadiane Rhythmizität und auf das Schlafverhalten bzw. den Schlaf. Studien weisen darauf hin, dass Abendorientierung Schlafstörungen auslösen kann (Merikanto et al., 2012). So ist Abendorientierung z.B. stark mit Einschlafschwierigkeiten verbunden (Taillard et al., 2001). Insbesondere leiden Abendtypen zudem signifikant häufiger unter einer schlechteren subjektiven Schlafqualität im Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) als Neutral- oder Morgentypen (Rique et al., 2014; Selvi et al., 2010). Auch aktigraphisch lassen sich bei Abendtypen an Wochentagen schlechtere Schlafqualitäten und schlechtere Schlafeffizienzen nachweisen (Vitale et al., 2015). Am Wochenende ist Abendorientierung zudem mit einer längeren Schlafdauer und späteren Aufstehzeiten verbunden (Roepke und Duffy, 2010), was vermutlich damit zusammenhängt, dass Abendtypen am Wochenende ein während der Woche aufgebautes Schlafdefizit ausgleichen (Vitale et al., 2015; Roepke und Duffy, 2010).

1.2.3.3 Schlafstörungen bei Depressionen

Fast immer werden Depressionen von Schlafstörungen begleitet. Im Rahmen von Depressionen berichten Patienten subjektiv u.a. vermehrt über insomnische Beschwerden mit Ein- und Durchschlafschwierigkeiten und morgendlichem Früherwachen, verringer-

⁸ Der biologische circadiane Rhythmus und die damit einhergehende Präferenz einer Person für bestimmte Wach- und Schlafzeiten wird als Chronotyp bezeichnet. Je nach Orientierung (Morgen- oder Abendorientierung) wird in Morgen-, Abend- oder auch Neutraltypen unterschieden, wobei Neutraltypen insgesamt am häufigsten vorkommen (Adan et al., 2012). Die Messung des Chronotyp erfolgt mittels Fragebögen (vgl. z.B. Adan et al., 2012). Ein häufig eingesetzter Fragebogen ist der Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) (Horne und Östberg, 1976 bzw. Griefahn et al., 2001); vgl. auch Kapitel 2.3.4.3.

ter Schlafeffizienz, reduzierter Erholbarkeit des Schlafs und reduzierter Schlafqualität, Tagesmüdigkeit, übermäßiger Schläfrigkeit oder auch Fatigue (Rumble et al., 2015). Seltener werden bei Depressionen auch hypersomnische Symptome beschrieben. Diese sind, in Verbindung mit anderen Symptomen, besonders charakteristisch für Depressionen mit atypischen Merkmalen bzw. saisonalem Muster (Kaplan und Harvey, 2009).

Polysomnographisch finden sich bei Patienten mit Depression sowohl Störungen der Schlafkontinuität als auch der Schlafarchitektur. Häufig ist eine Fragmentierung der Schlafkontinuität mit längerer Einschlafzeit (Sleep Onset Latency, SOL), einer längeren Wachzeit im Bett (Wake after Sleep Onset, WASO), vermehrtem frühmorgendlichen Erwachen und somit einer verringerten Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time, TST) und einer verringerten Schlafeffizienz (Sleep Efficiency, SE) (Rumble et al., 2015; Riemann et al., 2005). Als krankheitstypische Veränderungen der Schlafarchitektur gelten bei Depressionen neben einer Reduktion des SWS eine verkürzte REM-Latenz (d.h. des Zeitintervalls zwischen Einschlafen und Auftreten der ersten REM-Periode), eine erhöhte REM-Dichte (Erhöhung der Augenbewegungsdichte im REM-Schlaf), eine erhöhte Anzahl von REM-Phasen in der ersten Nachthälfte und eine verlängerte erste REM-Phase (Rumble et al., 2015; Palagini et al., 2013; Riemann et al., 2005; Benca et al., 1992). In Aktigraphie-gestützten Studien konnte gezeigt werden, dass depressive Patienten im Vergleich zu Gesunden spätere Zubettgeh- und Aufstehzeiten (Robillard et al., 2015) und eine verlängerte TST und WASO (Hori et al., 2016) zeigen. Vor dem Hintergrund der gehäuften insomnischen Beschwerden mit Ein- und Durchschlafstörungen im Rahmen von Depressionen, gibt es aber auch aktigraphische Befunde mit reduzierter TST bei depressiven Patienten (z.B. Joffe et al., 2009). Weiter weisen Depressive verminderte Schlafeffizienzen von teilweise deutlich unter 80% und signifikant erhöhte nächtliche Aktivitätsniveaus auf (Korszun et al., 2002). Zusätzlich ist bei ihnen die Tagesaktivität aktigraphisch signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollen (Burton et al., 2013).

Während in Studien gezeigt werden konnte, dass bei Patienten mit Insomnie eine Diskrepanz zwischen subjektiver Schlafwahrnehmung und objektiv erfassten Schlafparametern besteht (Baglioni et al., 2013), erbrachten Studien bei depressiven Patienten diesbezüglich keine einheitlichen Befunde: So stimmten z.B. in der Studie von Armitage et al. (1997) subjektive und objektive Daten (PSG) in Bezug auf Bettzeit (Time in Bed, TIB), TST und Schlafzeit überein, wohingegen Schlafqualität, Schlaftiefe und Erholbarkeit des Schlafs nicht stark mit den erhobenen objektiven Maßen korrelierten.

Die Studie von Jackowska et al. (2011) ergab ebenfalls eine Diskrepanz zwischen objektiver und subjektiver Schlaffeffizienz, welche Depressive subjektiv unterschätzen. In der Aktigraphie-gestützten Studie von Biddle et al. (2015) korrelierte die subjektiv und objektiv erhobene TST bei depressiven Patienten nicht und in der Studie von Kung et al. (2015) unterschieden sich subjektiv erhobene Schlafparameter deutlich von den objektiv mittels Aktigraphie gemessenen: TST und SE wurden von schwer Depressiven subjektiv signifikant niedriger eingeschätzt, was insgesamt für eine Verzerrung bei der Verarbeitung von Schlafinformationen bzw. eine verzerrte Schlafwahrnehmung bei Depressionen spricht (Kung et al., 2015).

Wurden Schlafstörungen lange Zeit lediglich als Symptom von Depressionen angesehen, geht man heute davon aus, dass zwischen Schlafstörungen und Depressionen eine bidirektionale Beziehung besteht. Von klinischer Bedeutung sind Schlafstörungen für Patienten mit depressiven Störungen, da sie eng mit dem Verlauf verknüpft zu sein scheinen: Gestörter Schlaf und insbesondere insomnische Symptome können Depressionen vorausgehen und einen Risikofaktor für das Auftreten einer depressiven Episode darstellen (Rumble et al., 2015). Die Metaanalyse von 18 epidemiologischen Längsschnitt-Studien von Baglioni et al. (2011) ergab, dass Menschen mit Insomnie im Vergleich zu Menschen ohne Schlafstörungen ein mehr als zweimal höheres Risiko haben, eine Depression zu entwickeln. Darüber hinaus scheinen Schlafstörungen den Verlauf von Depressionen zu beeinflussen, denn ausgeprägte Schlafstörungen gehen mit längeren und schwereren depressiven Episoden einher (Franzen und Buysse, 2008). Begleitende Insomnien gelten als Risikofaktor für Non-Remission (Chan et al., 2014), ebenso stellen Insomnien das häufigste Residualsymptom einer Depression dar (Rumble et al., 2015). Je nach Studie variieren die Häufigkeitsangaben für diese Residualsymptomatik dabei stark und reichen von 39% (Conradi et al., 2011) bis hin zu 72% (Nierenberg et al., 2010). Residualsymptome, insbesondere persistierende Schlafstörungen, sind prognostisch eher ungünstig, denn sie erhöhen das Rückfallrisiko bzw. die Rezidivrate von Depressionen signifikant (Franzen und Buysse, 2008; Dombrovski et al., 2007).

Längsschnittstudien mit Hochrisikopersonen (Erstgrad-Angehörige depressiver Patienten, die zu Studienbeginn bisher psychisch unauffällig waren) zeigten, dass depressionstypische Veränderungen in der Polysomnographie (v.a. verkürzte REM-Latenz und erhöhte REM-Dichte) teilweise der klinischen Manifestation einer Depression vorausgehen und einen hohen prädiktiven Wert für die Erstmanifestation und Entwicklung

einer depressiven Erkrankung haben (Rao et al., 2009; Giles et al., 1988); d.h. Personen mit verändertem REM-Schlaf erleiden häufiger eine Depression (Palagini et al., 2013; Giles et al., 1988). Chen et al. (2012) konnten in einer weiteren Längsschnittstudie zeigen, dass auch subjektive Schlafparameter bei Hochrisikogruppen mit positiver Familienanamnese für Depressionen eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit prädizierten. Schlafstörungen stellen somit vermutlich nicht nur ein Epiphänomen einer (aktuellen) depressiven Symptomatik dar, sondern repräsentieren einen Trait- bzw. Vulnerabilitätsmarker mit engem Bezug zur Pathophysiologie und damit einen Endophänotyp von Depressionen (Palagini et al., 2013).

1.2.3.4 Schlafstörungen, Depression und HPA-Achse

Verschiedene neurobiologische Mechanismen scheinen sowohl bei der Entstehung von Schlafstörungen, als auch bei der Pathophysiologie der Depression von Bedeutung zu sein und bieten Erklärungsansätze für die hohe Koinzidenz von Depressionen und gestörtem Schlaf (Hatzinger, 2005).

Eines der frühesten Modelle zur Entstehung von Depressionen ist die *cholinerg-aminerge Imbalance-Hypothese* von Janowsky et al. (1972). Depressionen entstehen hiernach durch ein relatives Übergewicht von Acetylcholin bzw. des cholinergen Systems bei gleichzeitiger Herabsetzung der aminergen Aktivität. Nach dem *reziproken Interaktionsmodell* von McCarley und Hobson (siehe Kapitel 1.2.2) ist eine vermehrte cholinerge Aktivität mit der Aktivierung der pontinen REM-on-Neurone verbunden, was zu den typischen REM-Schlaf-Veränderungen führt, die häufig bei Depressiven beobachtet werden: verkürzte REM-Latenz, vergrößerte REM-Dichte und verkürzter Tiefschlaf. Für eine erhöhte cholinerge Aktivität und/oder eine verringerte aminerge Aktivität bei Depressionen spricht auch die Tatsache, dass viele Antidepressiva die aminerge Aktivität erhöhen und REM-Schlaf unterdrücken (Rumble et al., 2015; Mayers und Baldwin, 2005).

Es mehren sich empirische Hinweise dafür, dass der gestörte Schlaf depressiver Patienten mit der Aktivität der HPA-Achse zusammenhängt (Rumble et al., 2015; Hatzinger, 2005; Holsboer, 2000). So untersuchten Antonijevic et al. (2003) bei depressiven Patientinnen die nächtliche Hormonsekretion von ACTH bzw. Cortisol und den Schlaf mittels PSG und konnten bei postmenopausalen Patientinnen eine erhöhte nächtliche HPA-Aktivität mit vermehrter nächtlicher Cortisolsekretion und depressionstypische Schlafveränderungen (Reduktion von Schlafkontinuität und SWS, Anstieg der

REM-Dichte) beobachten. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Schlaf und HPA-(Hyper-)Aktivität im Rahmen von Depressionen konnten Antonijevic et al. (2000) bereits in einer früheren Studie finden, bei der eine vermehrte ACTH- und Cortisolsekretion mit einer Abnahme des Non-REM-Schlafs einherging. In der Studie von Hatzinger et al. (2004) war eine erhöhte HPA-Aktivität (ermittelt durch kombinierten Dexamethason/CRH-Test)⁹ ebenfalls eng mit einer schlechteren Schlafkontinuität, einer Reduktion des SWS und einem Anstieg der REM-Dichte assoziiert.

Man geht davon aus, dass die Überaktivität der HPA-Achse im Rahmen einer Depression zu einer Überproduktion von CRH führt. Dadurch kommt es zu Veränderungen im Gleichgewicht von CRH und GHRH: der Einfluss von GHRH wird gehemmt, was schließlich zu vermehrter Ausschüttung von ACTH, Hypercortisolismus und einer verringerten Sekretion von Wachstumshormonen (GH) führt (Steiger, 2007). Der Synergismus von vermehrter CRH-Aktivität und erhöhten Glucocorticoidspiegeln scheint zu den typischen Veränderungen während depressiver Episoden zu führen, wie verminderter Tiefschlaf, reduzierter REM-Latenz oder erhöhter REM-Dichte (Steiger, 2007). Für die Beteiligung von CRH an der Pathophysiologie von Schlafstörungen während Depressionen, einschließlich einer REM-Desinhibierung, sprechen Studien mit CRH-Rezeptorantagonisten: Bei Zobel et al. (2000) führten CRH-Rezeptorantagonisten bei Depressiven zu einem Anstieg von SWS, einer verringerten REM-Dichte und einer geringeren Anzahl von Aufwachereignissen (Steiger, 2007; Zobel et al., 2000).

Experimentelle Untersuchungen mit Schlafentzug konnten weitere empirische Hinweise für eine Verbindung zwischen Schlaf und HPA-Achse liefern. So zeigten depressive Patienten nach seriellen Schlafentzügen am Morgen nach der Erholungsnacht ein erniedrigtes basales Serum-Cortisol (Kundermann et al., 2009) und auch gesunde Probanden wiesen in Studien während der Erholungsnacht nach dem Schlafentzug verminderte Cortisol-Spiegel auf, die vermutlich auf den Anstieg des SWS zurückzuführen sind (Vgontzas et al., 1999). Es wird angenommen, dass es in der Erholungsnacht zu einem Rebound des Tiefschlafs kommt und dass Tiefschlaf/SWS einen inhibitorischen Effekt auf die HPA-Achse hat, während er die Aktivität der GH-Achse stimuliert; im Gegensatz dazu wirken Schlafstörungen offenbar inhibierend auf die GH-Achse und stimulierend auf die HPA-Achse (Vgontzas et al., 1999).

⁹ Der kombinierte Dexamethason/CRH-Test (DEX/CRH-Test) stellt ein wesentliches Verfahren zur Untersuchung der HPA-Achsen-Aktivität dar und gilt als eines der sensitivsten Instrumente, um Veränderungen bzw. Dysregulationen der HPA-Achse nachzuweisen (vgl. Heuser et al., 1994).

1.3 Cortisol Awakening Response

In den ersten 30 bis 45 Minuten unmittelbar nach dem Aufwachen kommt es zu einem starken Anstieg der Cortisolkonzentration um ca. 50 bis mehr als 100% des Ausgangswertes (Stalder et al., 2016) – ein Phänomen, das Cortisol Awakening Response (CAR) genannt wird. Die CAR scheint ein ausgeprägtes Merkmal der HPA-Achse zu sein und überlagert die circadiane Rhythmik der Cortisolsekretion (Fries et al., 2009). Wüst et al. (2000) konnten zeigen, dass es sich bei der CAR um eine reliable Messmethode zur Aktivität und Reagibilität der HPA-Achse mit relativ hoher intraindividuelle Stabilität handelt.

1.3.1 Regulation und Messung der Cortisol Awakening Response

Die Aktivität der HPA-Achse wird neben subkortikalen Arealen auch von verschiedenen kortikalen Hirnregionen einschließlich Strukturen des limbischen Systems und des präfrontalen Cortex reguliert; bisherige Studien deuten darauf hin, dass auch der Hippocampus über negative Feedback-Mechanismen eine wichtige Rolle bei der Aktivierung und Hemmung der HPA-Achse spielt (Fries et al., 2009). Es ist nicht ganz klar, ob die CAR als spezifisches Phänomen der HPA-Achsen-Aktivität von denselben Mechanismen reguliert wird wie der Rest der HPA-Achsen-Aktivität, oder ob sich die Regulationsmechanismen der CAR von denen der HPA- und Cortisolregulation während des übrigen Tages unterscheiden. Es ist möglich, dass auch der SCN im Hypothalamus als biologischer Zeitgeber (master clock) von wesentlicher Bedeutung für die Regulation der CAR ist und sowohl die HPA-Achse als auch das sympathische Nervensystem an der Feinabstimmung beteiligt sind (Dedovic und Ngiam, 2015; Clow et al., 2010; Fries et al., 2009).

Cortisol kann sowohl im Blut als auch im Speichel erfasst werden, wobei das im Speichel enthaltene Cortisol mit dem freien Cortisol im Plasma korreliert. Die Messung von Cortisol im Speichel hat sich als non-invasives Verfahren in der Forschung etabliert (Stalder et al., 2016). Die Veränderungen der Cortisolwerte während der CAR können auf verschiedene Arten quantifiziert, berechnet und analysiert werden: z.B. über mehrere Messzeitpunkte innerhalb der ersten 60 Minuten (erlaubt Aussagen zur Veränderung über die Zeit), über gemittelte Cortisolwerte über dieses Zeitfenster oder aber als Differenz zwischen dem Cortisol-Spitzenwert und der Baseline (Dedovic und Ngiam, 2015; Elder et al., 2014). Werden drei oder mehr Speichelproben während der Zeit nach dem

Aufwachen erhoben, so stellt die Kalkulation der gesamten Cortisolsekretion entsprechend der „area under the curve“ (AUC_G) ein etabliertes Maß der CAR dar, während der relative Anstieg der Cortisolkonzentration nach der ersten Probe – neben anderen Reagibilitätsindices (z.B. mean increase, Wüst et al., 2000) – gewöhnlich mit AUC_1 abgebildet wird und stärker auf dynamische Aspekte (d.h. die Sensitivität des Systems über die Zeit) der CAR fokussiert (Elder et al., 2014; Pruessner et al., 2003) (vgl. Kapitel 2.2.2).

1.3.2 Moderatoren der Cortisol Awakening Response

Diverse Faktoren können Einfluss auf die CAR haben und müssen, je nach Kontext, u.a. als mögliche Störfaktoren oder Moderatoren bei der Erhebung und Auswertung der CAR berücksichtigt werden (Stalder et al., 2016). In Studien wurden unterschiedliche soziodemographische Variablen und Gesundheitsfaktoren, wie z.B. psychische und körperliche Krankheiten, auf ihren potentiellen Einfluss auf die CAR und hieraus resultierende Veränderungen z.B. bei Gesamtcortisolsekretion oder relativem Anstieg der Cortisolkonzentration hin untersucht – mit zum Teil recht heterogenen und inkonsistenten Ergebnissen (Fries et al., 2009). Die Ergebnisse der letzten Jahren weisen dabei darauf hin, dass die CAR mit erheblichen intra-individuellen Schwankungen einhergeht und dass sie in starkem Maße vor allem von state-Faktoren oder situativen Faktoren wie Schlaf oder Intensität des Umgebungslichts beeinflusst wird, und weniger von zeitlich stabilen trait(-like-)Faktoren wie z.B. Alter oder Geschlecht (Stalder et al., 2016; Stalder et al., 2010b; Hellhammer et al., 2007).¹⁰

1.3.2.1 Trait- und state-Faktoren sowie situative Faktoren und die Cortisol Awakening Response

In Studien mit gesunden Probanden wurde der Einfluss soziodemographischer Faktoren auf die CAR untersucht: Während in der Studie von Kudielka und Kirschbaum (2003) höheres Lebensalter signifikant mit einer erniedrigten CAR (verminderte Gesamtcortisolsekretion) einherging, konnte dieser Effekt in anderen Studien nicht beobachtet werden (Wüst et al., 2000; Pruessner et al., 1997). Im Vergleich zu Männern zeigten prämenopausale Frauen (Wüst et al., 2000; Pruessner et al. 1997) sowie peri- und postmenopausale Frauen (Kunz-Ebrecht et al., 2004) in einigen Studien an Werktagen einen

¹⁰ Zu weiteren state- und trait-Faktoren sowie Covariaten mit Einfluss auf die CAR siehe z.B. die Consensus-Leitlinie bei Stalder et al. (2016) oder auch die entsprechenden Reviews (z.B. state-Faktoren: Law et al., 2013, trait-Faktoren: Fries et al., 2009 oder auch zum Schlaf: Elder et al., 2014).

erhöhten Anstieg der Cortisolkonzentration. In anderen Studien konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden werden (Dedovic und Ngiam, 2015; Kudielka und Kirschbaum, 2003). Insgesamt scheint es, als ob das Geschlecht eher geringe Auswirkungen auf die CAR hat (Fries et al., 2009). Die Studie von Kudielka und Kirschbaum (2003) deutet zusätzlich darauf hin, dass die CAR nicht von der Phase des Menstruationszyklus beeinflusst wird. Auch bei der Auswirkung von oralen Kontrazeptiva auf die CAR zeigten sich in Studien widersprüchliche Ergebnisse: so wurde z.B. bei Pruessner et al. (1997) die Tendenz zu einem verminderten morgendlichen Anstieg der Cortisolkonzentration bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva beobachtet, während dieser Effekt bei Wüst et al. (2000) nicht beschrieben wird. Rauchen ist in älteren Studien mit leicht abgeflachter CAR (abgeflachter Cortisolanstieg) (Wüst et al., 2000) oder unveränderter CAR (Pruessner et al., 1997) assoziiert. In einer jüngeren Studie mit vergleichsweise großer Stichprobe von Badrick et al. (2007) konnte hingegen eine erhöhte Cortisolsekretion über den Tag hinweg bei Rauchern demonstriert werden; die absoluten Unterschiede bei der Größe der CAR zwischen Rauchern und Nichtrauchern sind jedoch klein (Fries et al., 2009). Eine weitere potentielle Moderatorvariable stellt der Body-Mass-Index (BMI) dar: In der groß angelegten Studie von Champaneri et al. (2013) war ein höherer BMI mit einer niedrigeren Gesamtcortisolsekretion (AUC_G) und einem verminderten Anstieg des Cortisols nach dem Erwachen verbunden. Übergewicht und Adipositas gingen in älteren Studien allerdings mit einem erhöhten Cortisolanstieg einher (Thierrien et al., 2007; Wallerius et al., 2003). Einen Einfluss auf die CAR scheint auch der Chronotyp zu haben. Die Ergebnisse mehrerer Studien weisen darauf hin, dass Morgentypen im Vergleich zu Abendtypen höhere morgendliche Cortisolspiegel aufweisen und Abendorientierung tendenziell mit einer blunted CAR einhergeht (Randler und Schaal, 2010; Griefahn und Robens, 2008; Kudielka et al., 2006; Bailey und Heitkemper, 1991).

Neben diesen zeitlich-überdauernden Merkmalen scheinen auch situative, zustandsbezogene Faktoren einen Einfluss auf die CAR zu haben. So sprechen die Daten mehrerer Studien an Gesunden etwa dafür, dass das Umgebungslicht bzw. die Umgebungslichtstärke während der Aufwachphase die CAR beeinflusst. Neue Ergebnisse der Studie von Petrowski et al. (2019) deuten zum einen darauf hin, dass Lichtexposition nach dem Aufwachen einen stimulierenden Effekt auf die CAR hat und dass dieser Effekt andererseits auch von der spektralen Zusammensetzung bzw. der Wellenlänge des Lichts abhängt: Helles Licht führt im Vergleich zu schwachem Licht zu einer 76% er-

höhten CAR (AUC_I). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Scheer und Buijs (1999) im ambulanten Setting und auch Figueiro und Rea (2012) im Schlaflabor, mit signifikant erhöhter CAR nach Lichtexposition in beiden Studien. Die Exposition mit blauem oder grünem Licht scheint zudem ebenfalls eine höhere CAR (AUC_I) zur Folge zu haben, als rotes Licht (Petrowksi et al., 2019). Auch Licht vor und während des Erwachens scheint die CAR zu beeinflussen: So führte selbst die Exposition mit schwachem Licht (250 lx) vor dem Aufwachen zu einer 12.8% höheren CAR (AUC_G) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Licht-Exposition (Thorn et al., 2004).

Es gibt Hinweise darauf, dass die CAR nicht nur von Licht, sondern auch von psychosozialen Faktoren bzw. psychischen Zuständen beeinflusst wird. So scheinen Erfahrungen am Vortag bei Gesunden, die durch negative Gefühle gekennzeichnet sind, wie Einsamkeit oder auch Traurigkeit, dazu zu führen, dass die CAR (AUC_I) am nächsten Tag erhöht ist (Stalder et al., 2016; Stalder et al., 2010a,b; Adam et al., 2006). Daneben wurde eine erhöhte CAR (AUC_I) in Studien auch mit der Erwartung auf einen herausfordernden oder arbeitsreichen Tag (anticipated demands) in Verbindung gebracht (Elder et al., 2018; Wetherell et al., 2015; Stalder et al., 2010a,b; Schlotz et al., 2004), was u.a. durch eine erhöhte CAR(-Dynamik) an Werktagen im Vergleich zu Wochenendtagen (Dedovic und Ngiam, 2015; Kunz-Ebrecht et al., 2004; Schlotz et al., 2004) gestützt zu werden scheint (Stalder et al., 2016). Insgesamt bekräftigen diese Daten die Hypothese, dass der CAR möglicherweise eine (homöostatische) Funktion bei der Vorbereitung auf bevorstehende bzw. zu erwartende Herausforderungen und Anforderungen des anstehenden Tages zukommt (Law et al., 2013; Clow et al., 2010; Fries et al., 2009; Adam et al., 2006).

1.3.2.2 Depression und die Cortisol Awakening Response

Im Rahmen von Untersuchungen zum Einfluss von psychischen Erkrankungen auf die CAR wurden neben Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS), bei denen in Studien eine blunted CAR (abgeflachter Anstieg der Cortisolkonzentration) (Wessa et al., 2006) bzw. verringerte AUC_G und AUC_I (de Kloet et al., 2007) beschrieben wurde, und Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung, bei denen eine erhöhte AUC_G beobachtet wurde (Lieb et al., 2004), auch depressive Patienten und die CAR intensiv untersucht. Aus den Ergebnissen der bisherigen Studien ergibt sich eine insgesamt heterogene Befundlage zum Zusammenhang von Depression und CAR (Dedovic und Ngiam, 2015; Fries et al., 2009). So konnte in der groß angelegten Kohorten-

studie von Vreeburg et al. (2009) bei Personen (mittleren Alters) mit akuter Depression, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, eine erhöhte AUC_G beobachtet werden. Auch in der Studie von Bhagwagar et al. (2005) zeigten unmedizierte Depressive im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte CAR (erhöhte Gesamtcortisolsekretion). Im Gegensatz hierzu wiesen ältere depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Personen eine blunted CAR mit einer verminderten AUC_I auf, während bei der AUC_G keine signifikanten Gruppenunterschiede bestanden (Rhebergen et al., 2015). Bei von Depression remittierten Personen mit antidepressiver Medikation wurden im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte AUC_G und AUC_I beobachtet (Vreeburg et al., 2009) und auch von Aubry et al. (2010) wurden erhöhte CAR (AUC_G) für unmedizierte, von Depression remittierte, Patienten beschrieben. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten junge Frauen mit leichter bis mittelschwerer Depression in der Studie von Stetler und Miller (2005) eine „blunted“ (abgeflachte) CAR mit ähnlichen Cortisolbasalwerten unmittelbar nach dem Aufwachen, jedoch ausbleibendem Anstieg in den Folgemessungen. In der Studie von Dedovic et al. (2010) wies die Hochrisikopatientengruppe (positive Familienanamnese für Major Depression) mit subklinischer Depression im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine „blunted“ CAR auf und auch die Gruppe der Patienten mit subklinischer Depression zeigte die Tendenz zu einer verminderten AUC_I , dieser Effekt wurde aber nicht signifikant. Ein verminderter Anstieg der Cortisolkonzentration bei stationären Patienten mit Depression wurde bei Huber et al. (2006) im Vergleich zu Patienten mit anderen psychischen Krankheiten beobachtet.

Es scheint, als hätten die Subtypen der Depression nach DSM-5 unterschiedliche Auswirkungen auf die CAR: melancholisch-depressive Patientinnen zeigten z.B. im Vergleich zu nicht-melancholisch-depressiven in der Studie von Michopoulos et al. (2008) insgesamt höhere absolute Cortisolsekretionsniveaus, die Unterschiede erreichten allerdings keine statistische Signifikanz. Patienten mit melancholischer Depression hatten aber ein höheres Gesamtcortisol (AUC_G) als Patienten mit atypischer Depression und als gesunde Personen (Lamers et al., 2013).

Antidepressiva scheinen zudem einen nicht unerheblichen Einfluss auf die CAR zu haben. So führte Amitriptylin (Trizyklikum) im Laufe der Behandlung zu einer Abnahme der täglichen Cortisolsekretion, während Paroxetin (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI) diese in einer Studie an depressiven Patienten nicht signifikant veränderte (Deuschle et al., 2003). In einer neueren Studie von Ruhe et al. (2015) führte die Behandlung mit dem SSRI Paroxetin bei depressiven Patienten zu

einer signifikanten Abnahme des morgendlichen Basalcortisols und des Gesamtcortisols (AUC_G); Paroxetin scheint die Dysregulation der HPA-Achse im Rahmen von Depressionen zu beeinflussen und zu einer Abnahme der Hyperaktivität bzw. zu einer Normalisierung der HPA-Achsen-Aktivität zu führen (Ruhe et al., 2015). Auch Mirtazapin scheint einen inhibitorischen Effekt auf die Cortisolsekretion zu haben: in einer Studie an depressiven Patienten kam es unter Mirtazapin zu einer signifikanten Reduktion der Cortisolkonzentration (AUC) über den Tag (Laakmann et al., 2004).

1.3.2.3 Schlaf und die Cortisol Awakening Response

Diverse Schlafparameter wurden auf ihren potentiellen Einfluss auf die CAR hin untersucht. Größtenteils wurden hierbei Studien an Gesunden durchgeführt. Die wenigsten Studien waren dabei Aktigraphie- oder PSG-gestützt, sondern verwendeten von den Probanden subjektiv beurteilte Schlafparameter. Insgesamt lieferten diese Studien zu den Schlafparametern relativ inkonsistente Ergebnisse (Elder et al., 2014; Law et al., 2013; Stalder et al., 2009).

Inbesondere für die Aufwachzeit scheint es bei Gesunden Zusammenhänge mit der CAR zu geben, was erstmals bei Edwards et al. (2001) gezeigt werden konnte. Hier waren frühere Aufwachzeiten in den von den Probanden geführten Schlafprotokollen mit einer höheren CAR (AUC_G) assoziiert. Eine solche inverse Relation war auch das Ergebnis der Studie von Kudielka und Kirschbaum (2003), bei der Frühaufsteher sowohl eine höhere AUC_I und AUC_G als auch höhere Cortisolbasalwerte unmittelbar nach dem Aufwachen zeigten. Ein inverses Verhältnis zwischen Aufwachzeit und CAR (AUC_I) zeigte auch die neuere, Aktigraphie-gestützte Studie an gesunden Frauen von Stalder et al. (2010b). Auf der anderen Seite gibt es eine Reihe von Studien, die keinen Zusammenhang (Elder et al., 2018; Kunz-Ebrecht et al., 2004; Wüst et al., 2000; Pruessner et al., 1997) oder teilweise auch einen positiven Zusammenhang zwischen der protokollierten Aufwachzeit und der CAR feststellen konnten (Williams et al., 2005). Studien zum Einfluss der Schlafdauer auf die CAR wiesen trotz einiger Inkonsistenzen überwiegend auf ein inverses Verhältnis von Schlafdauer und CAR bei gesunden Kontrollen hin (Williams et al., 2005). So fanden etwa Wüst et al. (2000) eine signifikante negative Korrelation zwischen subjektiver Schlafdauer und CAR mit stärkerem Cortisolanstieg bei Personen, die von einer kürzeren Schlafdauer berichteten. Kumari et al. (2009) fanden den gleichen Zusammenhang: je geringer die subjektive Schlafdauer, desto größer der Anstieg der CAR. Dieser Effekt war unabhängig von Aufwachzeit,

Alter, Geschlecht oder Raucherstatus. Andere Studien untersuchten den Effekt der Schlafqualität auf die CAR. Backhaus et al. (2004) fanden in einer Studie mit Gesunden und Insomnie-Patienten eine negative Korrelation zwischen der CAR und der subjektiven Schlafqualität, wobei bei geringerer Schlafqualität und häufigerem nächtlichem Erwachen das Baseline-Cortisol-Niveau unmittelbar nach dem Aufwachen geringer ausfiel (Backhaus et al., 2004). Eine signifikant niedrigere subjektive Schlafqualität war auch bei Lasikiewicz et al. (2008) mit einer reduzierten CAR (AUC_G) assoziiert. Im Gegensatz dazu scheint eine experimentell-induzierte geringere Schlafqualität durch (mehrfaches) nächtliches Wecken aber keinen Einfluss auf die CAR zu haben (Dettenborn et al., 2007). Aktuelle Ergebnisse weisen zudem darauf hin, dass die Art des morgendlichen Erwachens (spontan vs. von extern geweckt, z.B. mittels Wecker etc.) wahrscheinlich keinen erheblichen Einfluss auf die CAR hat (Stalder et al., 2009; Wüst et al., 2000).

Im Gegensatz zu Gesunden zeigten Insomnie-Patienten in der Studie von Backhaus et al. (2004) unmittelbar nach dem Aufwachen signifikant niedrigere Cortisolbasalwerte als die gesunden Kontrollpersonen, wobei aber bereits nach 15 Minuten keine Gruppenunterschiede mehr erkennbar waren. Anders in einer neueren Studie von Zhang et al. (2014), bei der Patienten mit Insomnie eine erhöhte CAR (AUC_I) zeigten. Bei depressiven Patienten wurde der Schlaf bzw. die verschiedenen Schlafparameter und ihr Verhältnis zur CAR nur in sehr wenigen Studien untersucht. Bei Steter und Miller (2005) war eine spätere Aufwachzeit bei Gesunden mit einer geringeren CAR (AUC_G) assoziiert, bei Depressiven war dies nicht der Fall. Eine weitere Studie an depressiven Patienten zeigte ein sehr komplexes Zusammenwirken von Schweregrad der Depression, Schlaf und Geschlecht auf die CAR (AUC_G) an (Vargas et al., 2017): Schweregradigere depressive Symptome (höhere BDI-II-Scores) waren nur dann mit einer erhöhten CAR assoziiert, wenn sie mit einer kürzeren TST verbunden waren. Darüber hinaus hatte das Geschlecht in dieser Studie eine maßgebliche Moderatorfunktion auf die Assoziation zwischen depressiven Symptomen und CAR: Während bei Frauen höhere Schweregrade mit einer erhöhten CAR einhergingen, waren sie bei Männern mit einer „blunted“ CAR assoziiert (Vargas et al., 2017). In einer aktuellen Studie zeigten Depressive eine geringere CAR als die gesunden Kontrollen, wobei eine geringere CAR zudem mit schwereren depressiven Symptomen und schlechter subjektiver Schlafqualität (ermittelt anhand PSQI) verbunden war, während Schlafdauer oder nächtliches Erwachen keinen Einfluss auf die CAR hatten (Santiago et al., 2020). Die Erfassung der

Schlafparameter erfolgte aber bei allen genannten Studien ausschließlich subjektiv, eine Objektivierung mittels Aktigraphie oder PSG fand nicht statt.

1.3.3 Der Einfluss der Adhärenz auf die Cortisol Awakening Response

Wenn Studienteilnehmer Cortisol-Proben zur Erhebung der CAR durch Speichelproben selbstständig nehmen, hängt die Validität und die Reliabilität der erhobenen CAR-Daten entscheidend von der Adhärenz¹¹ der Studienteilnehmer ab (Stalder et al., 2016). Neben dem Einhalten von Vorgaben wie nicht zu rauchen, nicht zu essen oder sich nicht die Zähne zu putzen, ist es hierbei insbesondere wichtig, dass die zeitlichen Vorgaben zur Speichelprobenentnahme von den Probanden exakt eingehalten und befolgt werden (üblicherweise wird zur Bestimmung der CAR die erste Probe unmittelbar nach dem Aufwachen genommen, gefolgt von wiederholten Probenentnahmen nach einem genau vorgegebenen Zeitplan), was von den Probanden ein hohes Maß an Disziplin und Genauigkeit erfordert. Non-Adhärenz kann ein schwerwiegendes Problem in der CAR-Forschung sein, da sich die Cortisol-Profile von adhärennten und non-adhärennten Personen signifikant unterscheiden können (Broderick et al., 2004; Kudielka et al., 2003) und signifikante Gruppenunterschiede bei der Cortisol-Aktivität in Studien von geringer Adhärenz der Teilnehmer verdeckt werden können (Golden et al., 2014). Zwei maßgebliche Fehler bzw. Probleme können dabei bei der Erhebung der CAR auftreten: 1. Probanden geben den Aufwachzeitpunkt nicht korrekt an und/oder es kommt zu zeitlichen Verzögerungen zwischen Aufwachzeitpunkt und Entnahme der ersten Cortisol-Probe (S1) und 2. fehlende Adhärenz bei den spezifisch festgelegten Zeitintervallen in der Post-Aufwachzeit bei den späteren Speichelprobenentnahmen (Stalder et al., 2016).

Erstmals beschrieben Kupper et al. (2005) in einer Aktigraphie-gestützten Studie den Einfluss von Non-Adhärenz bei Aufwachzeit und erster Cortisol-Probenentnahme auf die CAR: in einer Post-hoc-Analyse der Probanden, die eine negative CAR aufwiesen (13.1 % der Gesamtstichprobe), konnte gezeigt werden, dass bei 80% durchschnittlich 42 Minuten zwischen aktigraphisch gemessener und von den Probanden angegebener Aufwachzeit lagen. Probanden mit einer guten Adhärenz zeigten hingegen reguläre, positive CAR-Profile (Kupper et al., 2005). Auch nachfolgende Studien bestätigten eine relativ hohe Quote an Non-Adhärenz bei Studienteilnehmern in Bezug auf Aufwach-

¹¹ *Adhärenz* beschreibt den Umfang oder das Ausmaß, in dem eine Person (medizinische) Instruktionen oder Vorgaben befolgt. Der Begriff Adhärenz ersetzt bzw. löst den Begriff *Compliance* in der Medizin mehr und mehr ab, teilweise werden die Begriffe, ebenso wie *compliant* und *adhärent*, in der Literatur aber auch noch synonym verwendet (Horne, 2006).

zeitpunkt und S1 und ihre erhebliche Auswirkung auf die CAR (Stalder et al., 2016): So wurde in der Studie von Dockray et al. (2008) die erste Speichelprobe im Schnitt 12.24 ± 20.3 Minuten nach dem aktigraphisch ermittelten Aufwachzeitpunkt genommen, wobei die Cortisolwerte von non-adhärennten Teilnehmern, bei denen zwischen Aufwachzeitpunkt und S1 über 15 Minuten lagen, höher waren als die der adhärennten Teilnehmern (Dockray et al., 2008). Auch bei Okun et al. (2010) wurden mittels PSG Aufwachzeiten und Zeitpunkt der ersten Probenentnahme überprüft. Dabei zeigte sich, dass durchschnittlich 24.8 ± 32.2 Minuten zwischen den beiden Zeitpunkten lagen und dass sich diese Verzögerungen signifikant auf die CAR auswirkten: Teilnehmer mit Verzögerungen > 15 Minuten zeigten einen geringeren Anstieg der CAR (Okun et al., 2010). Griefahn und Robens (2011) analysierten drei Studien, bei denen Aufwachzeitpunkt und Cortisolprobenentnahme mittels Aktigraphie oder Polysomnographie verifiziert wurden und fanden heraus, dass in den untersuchten Studien bei 19.3% zwischen 3 bis 30 Minuten und bei 14.0% über 30 Minuten zwischen Aufwachzeitpunkt und S1 lagen (Stalder et al., 2016; Griefahn und Robens, 2011).

Während in früheren Studien bei der CAR z.T. keine Unterschiede zwischen adhärennten (< 1 Minute zwischen Aufwachzeitpunkt und S1) und non-adhärennten Teilnehmern festgestellt werden konnten und man davon ausging, dass Differenzen von bis zu 10 Minuten (Griefahn und Robens, 2011) oder auch bis zu 15 Minuten (Okun et al., 2010; Dockray et al., 2008) vertretbar seien, deuten neuere Untersuchungen in eine andere Richtung: Smyth et al. (2015; 2013) kommen zu dem Ergebnis, dass schon moderate Differenzen von 5-15 Minuten zwischen Aufwachzeitpunkt und S1 zu signifikant höheren CAR-Werten als bei Adhärennten (< 5 Minuten) führen (Smyth et al., 2013). Zusammenfassend geht man aktuell davon aus, dass also bereits Abweichungen von 5 Minuten Auswirkungen auf die CAR (AUC_i) haben, wobei moderate Inadhärenzen (5-15 Minuten) zu falsch hohen, Differenzen von > 15 Minuten zu falsch niedrigen und Differenzen von > 40 Minuten gar zu negativen CARs führen, weshalb bei der Adhärenz ein Cut-off-Wert von ± 5 Minuten empfohlen wird (Stalder et al., 2016).

Mehrere Studien untersuchten darüber hinaus mittels elektronischer Monitoring-Systeme die Prävalenz und den Einfluss von Non-Adhärenz bei der Cortisol-Speichelprobenentnahme in der Post-Awakening-Phase auf die CAR. So waren in der wegweisenden Studie von Kudielka et al. (2003) lediglich 74% der Teilnehmer adhärennt, die Cortisol-Profile unterschieden sich signifikant zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Teilnehmern, wobei die non-adhärennten einen deutlichen geringeren Anstieg

der CAR zeigten (Kudielka et al., 2003). In der Studie von Broderick et al. (2004), in der Fibromyalgie-Patienten mit Gesunden verglichen wurden, betrug die Prävalenz der Adhärenz zwischen 71 und 90%, wobei Patienten insgesamt etwas adhärenter waren als gesunden Probanden, und es zeigten sich signifikante Unterschiede in den Cortisol-Profilen mit abgeflachten CAR bei den non-adhärennten Teilnehmern. Diese Ergebnisse werden auch von einer neuen Studie gestützt, bei der Non-Adhärenz ebenfalls signifikant mit einer weniger ausgeprägten CAR einherging (Golden et al., 2014).

Für eine exakte Beurteilung der CAR ist eine objektive Überprüfung der Aufwach- und Probenentnahmezeiten der Probanden essentiell und wird u.a. in den Consensus-Leitlinien empfohlen (Stalder et al., 2016; Smyth et al., 2013; Kudielka et al., 2003). Idealerweise sollten diese mit subjektiven Methoden wie z.B. Schlaftagebüchern, Fragebögen oder Protokollen, in denen Aufwachzeiten und Probenentnahmezeiten dokumentiert werden, kombiniert werden (Stalder et al., 2016; Adam und Kumari, 2009). Zur Objektivierung des Aufwachzeitpunkts werden verschiedene Methoden angewandt und empfohlen. Neben der Polysomnographie, die als Goldstandard zur objektiven Erfassung des Schlafes gilt (Van de Water et al., 2011) und in diversen Studien zur Verifizierung von Aufwachzeiten eingesetzt wurde (u.a. Griefahn und Robens, 2011 oder Okun et al., 2010), ist die Aktigraphie in Studien zur CAR insbesondere im ambulanten Setting ebenfalls eine valide (Saleh, 2011; Van de Water et al., 2011; Lichstein et al., 2006) sowie häufig und erfolgreich eingesetzte Methode zur objektiven Adhärenzprüfung von Studienteilnehmern (Stalder et al., 2016; vgl. u.a. Smyth et al., 2013 oder Dockray et al., 2008). Zur Überprüfung der Adhärenz bei den Cortisol-Probenentnahmezeiten haben sich in der Forschung elektronische Monitoring-Systeme bewährt, wie sie u.a. in den Studien von Golden et al. (2014), Broderick et al. (2004) oder auch Kudielka et al. (2003) zum Einsatz kamen. Der Einsatz dieser Systeme, die die Zeiten der Öffnung der Probensammelgefäße aufzeichnen, kann zwar nicht gegen einen vorsätzlichen Missbrauch durch die Probanden schützen, er bietet aber derzeit die bestgängige Praxis zur Adhärenzprüfung und wird daher empfohlen (Stalder et al., 2016). Für die Zukunft ist zum Monitoring von Aufwach- und Probenentnahmezeiten auch der Einsatz von Smartphone-unterstützten Alternativen denkbar, welche bis dato meist noch nicht voll ausgereift sind und zudem in Studien noch auf ihre Validität hin überprüft werden müssen (Stalder et al., 2016).

1.4 Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen

Im Rahmen von Depression werden häufig sowohl Schlafstörungen als auch eine Überaktivität der HPA-Achse mit veränderter Cortisol Awakening Response beobachtet. Studien zum Zusammenhang zwischen Schlafparametern und CAR an Depressiven sind jedoch rar. Bei Gesunden ist die Datenlage inkonsistent mit Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Schlaf und CAR zeigen konnten (u.a. Kunz-Ebrecht et al., 2004), während für einige Schlafparameter ein Zusammenhang mit CAR nachgewiesen werden konnte. Für Aufwachzeit und Schlafdauer wurde ein inverses Verhältnis zur CAR gefunden, wobei eine frühere Aufwachzeit (Stalder et al., 2010b; Kudielka und Kirschbaum, 2003) oder eine geringere Schlafdauer (Kumari et al., 2009; Wüst et al., 2000) mit einer höheren CAR und eine reduzierte subjektive Schlafqualität mit einer reduzierten CAR einhergingen (Lasikiewicz et al., 2008; Backhaus et al., 2004).

Bei depressiven Patienten liegen bisher nur sehr wenige Studien zu Schlafparametern und CAR vor, bei denen der Schlaf zudem immer nur subjektiv erfasst wurde. Dabei war die Aufwachzeit in der Studie von Stetler und Miller (2005) bei Depressiven nicht mit der CAR assoziiert, in einer aktuellen Studie bestand hingegen eine Assoziation zwischen niedrigerer CAR und schlechter subjektiver Schlafqualität, während Schlafdauer oder nächtliches Erwachen keinen Einfluss auf die CAR hatten (Santiago et al., 2020), (vgl. auch Kapitel 1.3.2). Eine Studie, die die Variabilität der CAR bei depressiven Patienten in Beziehung zum Schlaf mittels objektiver und subjektiver Parameter untersucht hat, wurde bisher nicht durchgeführt, obwohl die Ergebnisse der Untersuchungsmethoden nur eingeschränkt korrespondieren.

Ziel der vorliegenden Studie war es, das Wissen über den Zusammenhang von (objektiv-) aktigraphischen und subjektiven Schlafparametern mit der CAR bei depressiven Patienten zu erweitern und einen Beitrag zur Aufklärung der insgesamt heterogenen Befundlage zu Schlaf und CAR bei depressiven Patienten zu leisten. Hierzu wurde eine quasi-experimentelle Gruppenvergleichsstudie in einem Messwiederholungsdesign an stationär behandelten depressiven Patienten (DEP) und einer Kontrollgruppe gesunder Probanden (KG) durchgeführt und auf folgende konkrete Fragestellung und Hypothese hin untersucht:

Hängen Merkmale des vorausgehenden Nachtschlafs (subjektiv/objektiv) mit der CAR zusammen (an Werktagen und/oder Wochenendtagen), so dass ihnen ein prädiktiver Wert zukommt?

Hypothese: Bei Gesunden wird von einem inversen Verhältnis zwischen Aufwachzeit bzw. Schlafdauer und der CAR ausgegangen (d.h. frühere Aufwachzeiten/kürzere Schlafdauern gehen mit einer verminderten bzw. spätere Aufwachzeiten/längere Schlafdauern mit einer erhöhten CAR einher). Im Gegensatz hierzu wurde für die Gruppe der depressiven Patienten von einer Hypothese über einen Zusammenhang zwischen Schlafparametern und der CAR abgesehen, da es hierzu kaum Daten gibt und auch theoretische Erwägungen über den qualitativ veränderten Schlaf bei depressiven Patienten (insbesondere der Schlafarchitektur) sowie das klinische Bild (Früherwachen als Symptom der Depression, was qualitativ anders zu bewerten ist als frühes Erwachen eines Gesunden) eine Hypothese nicht begründet zulassen.

2 Material und Methoden

Die Daten der vorliegenden Studie wurden im Rahmen des Studienprojekts „Schlaf, circadiane Rhythmizität, Befinden und Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit Affekt- und Affektregulationsstörungen und gesunden Kontrollen“ erhoben, die von Oktober 2015 bis November 2017 am Vitos Klinikum Gießen-Marburg am Standort Gießen, akademisches Lehrkrankenhaus der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen, durchgeführt wurde. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der JLU Gießen hat der Studie ein positives Ethikvotum erteilt (Az.: 45/14); die Gesamtstudie ist im Deutschen Register Klinischer Studien unter DRKS00010154 registriert.

2.1 Gesamtstudie und Gesamtmethodik

Nicht nur im Rahmen von Depressionen treten oftmals Störungen der Affektregulation mit negativer Befindlichkeit und Stimmung sowie Veränderungen des Schlafs und weiterer circadianer Rhythmen auf (vgl. Kapitel 1), sondern auch andere psychische Störungen wie Borderline-Persönlichkeitsstörungen oder Schizophrenien sind häufig durch Störungen von Affekt und Antrieb sowie Veränderungen des Tag-Nacht-Rhythmus gekennzeichnet. Alle diese psychischen Erkrankungen gehen zudem oft mit Veränderungen des Schmerzerlebens und der Schmerzwahrnehmung sowie der Stressreagibilität einher.

Ziel der Gesamtstudie, der ein quasi-experimenteller Gruppenvergleich (Patienten mit Depression, Schizophrenie und Borderline-Persönlichkeitsstörung sowie gesunde Kontrollprobanden) mit Messwiederholung zugrunde lag, war es primär, Veränderungen der Schmerzwahrnehmung im Zusammenhang mit Maßen der circadianen Rhythmik und des Schlafes zu untersuchen und allgemeine wie störungsspezifische Zusammenhänge zwischen ebendiesen zu identifizieren. Dazu durchliefen alle Teilnehmer über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen unterschiedliche Untersuchungen, bei denen neben Schlaf, circadianer Rhythmik und Schmerz, auch die Parameter Stimmung, kognitive Leistung, subjektive und biologische Stressindikatoren (Cortisol und α -Amylase) sowie Persönlichkeitsvariablen erfasst wurden. Die Untersuchungen waren zumeist an bestimmte Tageszeiten (morgens vs. abends) gebunden (Tabelle 2).

Tabelle 2
Versuchsablauf, Variablen und Messzeitpunkte der Gesamtstudie

Variablen	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇	T ₈	T ₉	T ₁₀
		Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do
Anamnese, Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien (MINI, SKID-II), Persönlichkeitsdiagnostik (NEO-FFI), Chronotyp (D-MEQ), Schlafqualität (PSQI), Schmerzverarbeitung (PCS)	X										
Soziodemographische und klinische Variablen (BDI-II)	X										

Schlaf-Wach-Aktivität (objektiv, Aktigraphie)	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> → Kontinuierliche Aufzeichnung → </div>										
Subjektive Schlafqualität (Schlafstagebuch)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Befindlichkeit und Schmerzbeschwerden	A	M/A	M								
Thermische Schmerzsensitivität	A	M						A	M		
Druckschmerzsensitivität	A	M	A	M	A	M	A	M	A	M	
Neuropsychologie (TMT-A, TMT-B)	A	M									
Stressoren (Hassles/Uplifts)	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Biologische Stressindikatoren (Speichel)	B ¹	M ¹	B ¹	M ¹	B ¹	M ¹	B ¹	M ¹	B ¹	M ¹	M ¹
Klinische Variablen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Anmerkungen. Abkürzungen: M = Morgens (07.00 – 09.00 Uhr), A = Abends (18.00 - 20.00 Uhr), B = vor dem Zubettgehen, X = tageszeitunabhängiger Messzeitpunkt.

¹ Speichelprobe(n) zur Bestimmung von Cortisol und α -Amylase.

Der Schlaf und die circadianen Rhythmizität wurden mittels Aktigraphie über den gesamten Beobachtungsraum von 10 Tagen kontinuierlich aufgezeichnet, die subjektive Schlafqualität wurde täglich anhand eines Schlafstagebuchs retrospektiv für die vergangene Nacht erfasst.

An jedem Morgen und an jedem Abend wurde mit einem Fragebogen die aktuelle Befindlichkeit (Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern, BSKE-EA, Janke et al., 1988) und die Qualität und Intensität von aktuellen Schmerzbeschwerden (durch die Kurzversion des McGill Pain Questionnaire, SF-MPQ-D, Melzack, 1987; Radvila et al., 1987) erfasst. Die thermische Schmerzsensitivität bzw.

die thermischen Schmerzschwellen (somatosensorische Entdeckungsschwellen warm/kalt, Hitze- und Kälteschmerzschwellen) wurden an zwei konsekutiven Tagen bestimmt (von Tag 3 (abends) auf Tag 4 (morgens) und von Tag 7 (abends) auf Tag 8 (morgens)), darüber hinaus wurde zur Charakterisierung des Tiefenschmerzes eine Druckschmerzschwellenbestimmung (PPT) mit Hilfe eines stumpfen, standardisierten Druckalgesiometers (Fa. Wagner Instruments, Greenwich, USA) an jedem zweiten Abend und am darauf folgenden Morgen durchgeführt. Ferner wurde an Tag 0 mit der deutschen Version der Pain Catastrophizing Scale (PCS) (Sullivan et al., 1995 bzw. Meyer et al., 2008) einmalig die (Über-)Bewertung und ggf. Katastrophisierung von Schmerzen abgefragt. Anhand des Trail Making Tests, TMT-A und TMT-B (Reitan und Wolfson, 1985) wurde zudem am Abend von Tag 1 und am darauf folgenden Morgen die kognitive Leistung, Flexibilität und Verarbeitungsgeschwindigkeit untersucht.

Die Stressbelastung („daily hassles“ wie „uplifts“¹²) wurde jeden Abend mit Hilfe eines Stresstagebuches retrospektiv für den zurückliegenden und prospektiv für den kommenden Tag erfasst. Zur Erfassung der biologische Stressindikatoren (Cortisol und α -Amylase) wurden Speichelproben an jedem zweiten Abend (eine Probe, direkt vor dem Zubettgehen) und dem darauf folgenden Morgen genommen (insgesamt vier Proben, die erste unmittelbar nach dem Aufwachen, d.h. zum Zeitpunkt 0 und dann 30, 45 bzw. 60 Minuten später).

Von den ursprünglich geplanten vier Interventions- bzw. Beobachtungsgruppen (stationäre, teilstationäre und ambulante Patienten mit Depression, Schizophrenie und Borderline-Persönlichkeitsstörung sowie eine Vergleichsgruppe mit gesunden Probanden mit einer Gesamtgröße von insgesamt 160 Teilnehmern, s.o.), wurden schlussendlich nur zwei Gruppen, nämlich stationär behandelte depressive Patienten und gesunde Probanden, für die Studie rekrutiert. Aufgrund klinikinterner Bedingungen (strukturelle Begebenheiten bei der Rekrutierung und personelle Zuständigkeiten auf den Schwerpunktstationen für Schizophrenie und Borderline-Persönlichkeitsstörungen) wurde mit der Rekrutierung für die anderen beiden Arme nie begonnen. Inzwischen ist das Studienprojekt beendet und abgemeldet.

¹² Im Gegensatz zu kritischen und dramatischen *life events* wie z.B. dem Tod eines Angehörigen oder der Verlust des Arbeitsplatzes, werden unter *daily hassles* frustrierende, ärgerliche, irritierende und belastende Ereignisse verstanden, die im Rahmen des alltäglichen Lebens in der Auseinandersetzung mit der Umwelt geschehen, wie z.B. das Verlieren von Gegenständen, aber auch schlechtes Wetter oder familiäre bzw. finanzielle Sorgen. Das Gegenstück hierzu bilden *daily uplifts*, d.h. erfreuliche und aufmunternde Ereignisse sowie positive Erfahrungen wie z.B. Liebesbekundungen, eine erholsamen Nachtruhe, gutes Wetter, etc. (Kanner et al., 1981).

Die Rekrutierung der depressiven Patienten erfolgte über die behandelnden Ärzte einer spezialisierten Station des Vitos Klinikums in Gießen zur Behandlung von affektiven Störungen, die die Patienten anschließend an die Studienleiter weiterleiteten. Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte über gezieltes mündliches Ansprechen von Bekannten oder Mitarbeitern des Vitos Klinikums für Psychiatrie und Psychotherapie in Gießen, über eine klinikinterne E-Mail und über Annoncen im Internet.¹³ Den Teilnehmern wurden Ziele und Ablauf inkl. einzelner Untersuchungsmethoden der Studie dargestellt. Sie erhielten diese Informationen gemeinsam mit weiteren Erklärungen zudem in schriftlicher Form (siehe Anhang A.1 und A.2). Alle Patienten und Probanden unterschrieben vor der Teilnahme eine Einverständniserklärung und wurden erst anschließend in die Studie eingeschlossen.

Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 50 Jahren, bei denen eine depressive Störung, d.h. entweder einer depressiven Episode (ICD-10: F32.x) oder einer rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10: F33.x), vorlag. Weitere Einschlusskriterien waren Einwilligungsfähigkeit und freiwillige stationäre Behandlung. Die Patienten mussten entweder unter stabiler psychopharmakologischer Medikation (seit mindestens fünf Tagen unveränderte Medikation, „steady state“) oder unmediziert sein, sie durften unter keiner relevanten körperlichen Erkrankung leiden oder unter Medikamenteneinnahme stehen und es durfte keine (zusätzliche) psychische Störung aus dem Spektrum ICD-10: F0, F1 (ausgenommen F17) und F5-F7 innerhalb des letzten halben Jahres vorliegen. Als Einschlusskriterium für die Kontrollgruppe galt: keine psychischen Störungen – weder aktuell noch anamnestisch (ausgenommen ICD-10: F17) – und Alter von 18 bis 50 Jahren.

Aufgrund ihres potentiellen Einflusses auf den Schlaf und endokrine Funktionen galten folgende Ausschlusskriterien bei allen potentiellen Studienteilnehmern: Vorliegen einer endokrinen Erkrankung (insbesondere Nierenfunktionsstörungen, Hyper- oder Hypothyreose), Vorliegen einer neurologischen Erkrankung mit schweren Störungen

¹³ Die an der Studie teilnehmenden Mitarbeiter der Klinik hatten zu keiner Zeit Kontakt zu den als Patienten rekrutierten Personen, auch waren sie weder direkt noch indirekt in deren (stationäre) Behandlung involviert oder hatten Einblick in deren Daten. Die erhobenen Daten der Studienteilnehmer waren ausschließlich für die Studienleiter sowie die ärztlichen und psychologischen Studienmitarbeiter einsehbar und zugänglich. Bestimmte Parameter (Aktigraphie des Schlafes, morgendliches Speichel-Cortisol) wurden ohne direkten Kontakt zu Studienmitarbeitern erhoben. Ebenso galt für diese Parameter, dass sie erst vorlagen, nachdem ein Patient/Proband die Studie durchlaufen hatte (die Analyse der Aktigraphie und des Cortisols im Labor erfolgte erst danach, z.T. mehrere Monate später). Insofern ist für die Aktigraphie- und die Cortisol-Parameter eine im direkten Kontakt vermittelt bzw. datenbasierte Einflussnahme auf die Patienten oder auch gesunden Probanden auszuschließen.

der Somatosensorik (z.B. Polyneuropathie) oder Vorliegen einer organischen Schlafstörung (z.B. Schlafapnoe), zudem Schwangerschaft, aktuelle oder höchstens drei Monate zurückliegende Steroidbehandlung (außer Kontrazeptiva bei Frauen) und Vorliegen einer höchstens vier Wochen vorausgehenden bedeutsamen Veränderung der Schlaf-Wach-Rhythmicität, die nicht in einer psychischen Störung begründet war (Zeitzonewechsel mit Jetlag oder Schichtarbeit).

Die Ein- und Ausschlusskriterien bei den depressiven Patienten wurden zuerst mit der bei der stationären Behandlung einhergehenden und unter fachärztlichen Kontrolle stehenden Aufnahmebefunde sowie der psychiatrischen und somatischen Anamnese (inkl. Medikamentenanamnese) geprüft. Im Rahmen der Studie erfolgte an Tag 0 eine allgemeine Anamnese und eine zusätzliche Prüfung und Verifizierung der diagnostischen Kriterien sowie der auszuschließenden Komorbiditäten mit anderen psychischen Störung anhand des Mini-International Neuropsychiatric Interviews (MINI) (Ackenheil et al., 1999), des Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV für Persönlichkeitsstörungen SKID-II (Wittchen und Fydrich, 1997) zur Diagnostik einer Borderline-Persönlichkeitsstörung und einer Checkliste (siehe im Anhang A.3). Bei der Kontrollgruppe erfolgte die Prüfung auf Grundlage des MINI und der Checkliste ebenfalls an Tag 0 vor Studieneinschluss (vgl. Tabelle 2).

Nach schriftlicher Einwilligung und formalem Einschluss in die Studie wurden an Tag 0 soziodemographische und klinische Variablen erhoben. Hierbei erfolgte die psychometrische Erfassung der circadianen Präferenz, d.h. des Chronotyps, anhand der deutschen Version des Morningness-Eveningness Questionnaire, D-MEQ, (Griefahn et al., 2001) und der subjektiven Schlafqualität der letzten zwei Wochen mit dem Pittsburgh Schlafqualitätsindex, PSQI (in der deutschen Version von Riemann und Backhaus, 1996). Zusätzlich erfolgte für beide Gruppen eine multidimensionale Persönlichkeitsdiagnostik mittels der deutschen Version des NEO Five-Factor Inventory, NEO-FFI (Borkenau und Ostendorf, 2008), die Erhebung des subjektiven Schweregrad depressiver Symptome mittels BDI-II (nur in der Patientengruppe; Hautzinger et al., 2006) und weiterer Maße (BMI, Raucherstatus, Diagnosen und Medikation der Patienten). Zudem wurden die Studienteilnehmer an T₀ in die Aktigraphie und das Führen eines Schlafprotokolls über die nachfolgenden 10 Nächte eingewiesen (siehe Schlaftagebuch mit Schlafprotokoll im Anhang A.4), ebenso wurde das Rational zur Erhebung der Speichelproben vorgestellt und diesbezüglich ein weiteres Informationsblatt ausgehändigt. Diese Maßnahmen wurden – in Verbindung mit der Aufklärung und Einwilligung

in die Studie – von der Autorin und ärztlichen Studienmitarbeitern unter Supervision der Studienleitung vorgenommen.¹⁴

2.2 Stichprobe, Ablauf und Design der Studie

2.2.1 Stichprobe

Die Stichprobe der vorliegenden Arbeit wurde aus den für die Gesamtstudie rekrutierten Gruppen stationär behandelter depressiver Patienten und gesunder Kontrollprobanden gebildet (zur Rekrutierung bzw. Ein- und Ausschlusskriterien siehe Kapitel 2.1). Nach der Durchführung der Studie erfolgte die Festlegung der endgültigen Stichprobe (vgl. Abbildung 1).

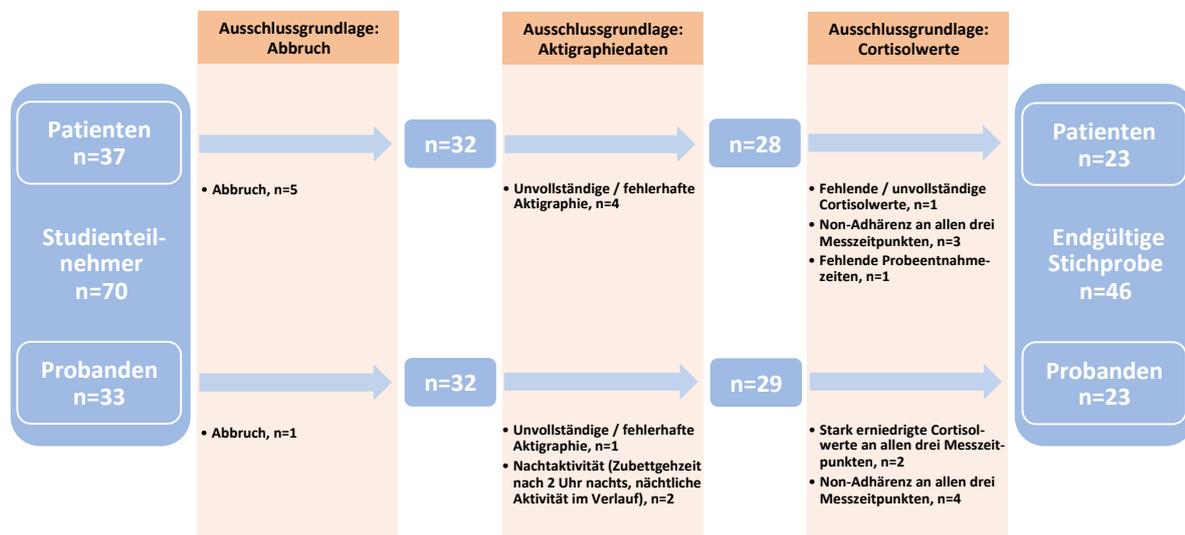


Abbildung 1 Übersicht über Studienteilnehmer und endgültige Stichprobe mit Darstellung der Ausschlusszeitpunkte und -gründe sowie der jeweiligen Anzahl von Personen.

Der Ausschluss erfolgte in drei Schritten. Zuerst wurden die Studienteilnehmer ausgeschlossen, die die Studie abgebrochen haben. Dies waren fünf Patienten und ein gesunder Proband der Kontrollgruppe. Im zweiten Schritt wurden Teilnehmer nach Auswertung der Aktigraphie ausgeschlossen. Hierbei kam es zum Ausschluss von vier Patienten und eines Probanden aufgrund unvollständiger Aktigraphiedaten (fehlerhafte Initialisierung des Aufzeichnungsbeginns durch den Studienleiter, akkubedingter Abbruch

¹⁴ Neben der Aufklärung der Probanden und der Erhebung der Daten mit Durchführung von Untersuchungen wie Fragebögen, Neuropsychologie und psychophysikalischen Messungen (somatosensorische Schmerzschwellen), war die Autorin bei der Vorbereitung und Instruktion der non-reaktiven Messungen (Aktigraphie und Cortisol) beteiligt. Darüber hinaus führte sie die primäre Auswertung aller Fragebögen (PSQI, BDI-II, etc.) durch und übertrug die Daten in eine Datenbank. Auch die Daten der Aktigraphie und des Cortisols wurden von ihr für die spätere statistische Analyse in die Datenbank übertragen.

der Aufzeichnung durch den Aktigraphen) und zum Ausschluss von zwei gesunden Probanden wegen in der Aktigraphie ersichtlicher übermäßiger Nachtaktivität (Zubettgehenzeit nach 2:00 Uhr nachts, über zwei Stunden Aktivität während der Nacht in aufrechter Position).

Nach Auswertung der Cortisolwerte erfolgten weitere Ausschlüsse, u.a. auf Grundlage einer Adhärenzprüfung, die gemäß den Empfehlungen der Expert-Consensus-Leitlinien durchgeführt wurde (vgl. Stalder et al., 2016). Dazu wurden die aktigraphisch bestimmte Aufwachzeit mit dem von den Studienteilnehmern notierten Zeitpunkt der ersten Cortisol-Speichelprobe S1 (Zeitangabe auf der Salivette) abgeglichen. Betrug die Differenz $\Delta t > 5$ Minuten, erfolgte die Klassifikation als non-adhärenz. Aufgrund von Non-Adhärenz an allen drei Messzeitpunkten mussten drei Patienten und vier Probanden ausgeschlossen werden. Ausgeschlossen wurden auf Basis der Cortisolwerte zudem ein Patient wegen unvollständiger (Fehlen einzelner Cortisolproben) und zwei Probanden wegen messzeitpunktübergreifender erniedrigter Cortisolwerte (Werte außerhalb des klinischen Referenzbereichs ($< 1,7$ nmol/l) bzw. deutlich unterhalb des zehnten Perzentils aus internationalen Normierungsstudien (Miller et al., 2016)).¹⁵ Ein weiterer Patient wurde wegen fehlender Probeentnahmezeiten auf den Salivetten an allen drei Messzeitpunkten ausgeschlossen.

Zusammenfassend wurden somit von 70 Studienteilnehmern 23 ausgeschlossen, womit die endgültige Stichprobe aus 46 Personen, 23 Patienten und 23 gesunden Probanden der Kontrollgruppe, bestand.

2.2.2 Ablauf und Design der Studie

Von den für das Gesamt-Studienprojekt über einen Untersuchungszeitraum von insgesamt 10 Tagen erhobenen Variablen und Daten (vgl. Kapitel 2.1 und Tabelle 2), floss nur ein Teil in die Auswertung für die vorliegende Arbeit ein. Dies waren, neben den klinischen und soziodemographischen Variablen sowie dem D-MEQ, die für die vorliegende Studie relevanten Kernvariablen Schlaf und Cortisol Awakening Response, die an drei Messzeitpunkten mit jeweils einer Abend-Morgen-Sequenz untersucht wurden: Die Messung der subjektiven Schlafqualität (erhoben mit Hilfe des Schlaftagebuchs) und der aktigraphischen Schlafparameter (Zubettgehenzeit, TST, SOL, SE und TOA) erfolgte ab dem Abend des Vortages über die Nacht hinweg bis hin zum Morgen der Tage

¹⁵ Die entsprechenden Personen wurden kontaktiert und um eine medizinisch-internistische Abklärung der Cortisolwerte gebeten.

Tag 2 (Werktag I), Tag 6 (Wochenende) und Tag 10 (Werktag II) und schloss jeweils mit der morgendlichen Erhebung der CAR ab. Zusätzlich ging zur Untersuchung auch der PSQI in die Auswertung ein, der einmalig an Tag 0 erhoben wurde. Wegen seines potentiellen Einflusses auf die CAR ging zusätzlich der antizipative Stress, der prospektiv im Stresstagebuch erfasst wurde, als für die Studie relevante Covariate in die Auswertung ein. In Tabelle 3 sind alle für die vorliegende Studie untersuchten Variablen und deren Messzeitpunkte aufgeführt.

Tabelle 3

Übersicht über die für diese Studie untersuchten Variablen und deren Messzeitpunkte

Variablen	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇	T ₈	T ₉	T ₁₀
		Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do
Anamnese, Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien (MINI, SKID-II)											
Chronotyp (D-MEQ), Schlafqualität (PSQI)	X										
Soziodemographische und klinische Variablen (BDI-II)	X										

Schlaf-Wach-Aktivität (objektiv, Aktigraphie)											
Subjektive Schlafqualität (Schlafstagebuch)			X				X				X
Biologische Stressindikatoren (Cortisol im Speichel)			M				M				M
Antizipativer Stress (prospektiv)		B					B				B

Anmerkungen. Abkürzungen: X = tageszeitunabhängiger Messzeitpunkt, B = vor dem Zubettgehen, M = 4 Speichelproben zur Bestimmung der CAR morgens nach dem Aufwachen.

Eine Reihe von Untersuchungen/Maßen von der in Tabelle 2 aufgeführten Variablen ging nicht in diese Arbeit ein, weil sie entweder a) zur Fragestellung nicht direkt beitragen (wie Neuropsychologie und Schmerzwahrnehmung bzw. Schmerzsensitivität) oder b) trotz prinzipieller Relevanz im Kontext der Fragestellung und der Art der untersuchten Stichprobe nicht valide waren. Dies galt für die Persönlichkeitsvariablen, die mittels psychometrischer Erfassung in Studien an Gesunden zwar mit der CAR assoziiert waren (van Santen et al., 2011), bei psychischen Erkrankungen wie Depressionen durch die Schwere der Symptomatologie jedoch einem state-vermittelten Einfluss unterlegen sind (Koorevaar et al., 2013). Dadurch sind die in Fragebögen wie dem NEO-FFI ermit-

telten Scores (z.B. Introversion) nur eingeschränkt valide im Sinne einer zeitlich-überdauernden Eigenschaft zu werten, so dass aus diesem Grund der NEO-FFI für die vorliegende Arbeit keine Berücksichtigung fand.

Von den insgesamt fünf Messzeitpunkten der Gesamtstudie, an denen Cortisol¹⁶ bestimmt wurde, wurden für die vorliegende Arbeit drei Messzeitpunkte untersucht.¹⁷ Mit zwei Werktagen und einem Wochenendtag wurde ein Design mit zweistufigem Gruppenfaktor und dreistufigem Messwiederholungsfaktor umgesetzt. Außerdem kann die Untersuchungssequenz der Studie – das Wochenende als besondere Bedingung herausstellend, die sich von den vorausgehenden und nachfolgenden Messzeitpunkten unterscheidet – als sogenanntes ABA-Design charakterisiert werden.

2.3 Variablen und deren Erfassung

2.3.1 Subjektive Schlafparameter

2.3.1.1 Pittsburgh-Schlafqualitätsindex

Zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität wurde der Pittsburgh-Schlafqualitätsindex (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) verwendet (Buysse et al., 1989, in der deutschen Version von Riemann und Backhaus (1996), siehe Anhang A.5). Es handelt sich hierbei um ein Selbstbeurteilungsinventar, das retrospektiv für einen Zeitraum von zwei Wochen Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, Einschätzung der Schlafqualität, gewöhnliche Schlafzeiten, Einschlaf latenz und Schlafdauer, Einnahme von Schlafmedikation sowie Tagesmüdigkeit erfragt. Beim PSQI werden insgesamt 18 Items zur Auswertung herangezogen, die den sieben genannten Komponenten zugeordnet werden. In jeder Komponente kann ein Wert von 0 bis 3 Punkten erzielt werden, der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Komponentenscores und kann zwischen 0 und 21 Punkten variieren. Je niedriger der Gesamtscore des PSQI, desto besser ist die subjektive Schlafqualität der untersuchten Person. Der empirisch bestimmte Cut-off-Wert liegt bei 5 Punkten, PSQI-Scores > 5 erlauben mit hoher diagnostischer Sensitivität und Spezifität die

¹⁶ Ursprünglich war für die Gesamtstudie vorgesehen, sowohl Cortisol als auch α -Amylase im Speichel zu bestimmen. Aus Kostengründen wurden schlussendlich nur die Speichelproben von drei Morgen (Tag 2, Tag 6 und Tag 10) ausgewertet und die Cortisolwerte bestimmt. Eine Auswertung der Speichelproben der anderen Tage erfolgte bisher nicht, die α -Amylase wurde bisher zu keinem Zeitpunkt bestimmt.

¹⁷ Die Auswahl der Messzeitpunkte folgte einer inhaltlichen Begründung: Tag 2 und Tag 10 wurden ausgewählt, weil es sich bei ihnen um die zeitlich am weitesten entfernten Messzeitpunkte handelte und somit, bei einer klinischen Gruppe in Behandlung, am ehesten geeignet waren, auch etwaige (therapeutisch-induzierte) Veränderungen im Schlaf und bei der CAR abzubilden. Tag 6 wurde ausgewählt, weil am Wochenende potentiell eine andere CAR und andere Schlafcharakteristika inkl. „social-jetlag“ zu erwarten waren, was – im Kontrast zu den Werktagen – von besonderem wissenschaftlichen Interesse ist.

Differenzierung von „schlechten“ gegenüber „guten“ Schläfern (Buysse et al., 1989). Studien zeigten hohe Korrelationen des PSQI mit den Daten anderer Messmethoden der Schlafqualität, wie PSG oder Aktigraphie, und auch die interne Konsistenz ist gut, Cronbach's α lag in den meisten Studien zwischen 0.70 und 0.83 (Mollayeva et al., 2016). Die Reliabilitätswerte der Einzelkomponenten und des Gesamtscores des PSQI wurden als zufriedenstellend bewertet und eine hohe diagnostische Validität sowie Test-Retest-Reliabilität, nicht nur für Insomnie-Patienten, belegt (Mollayava et al., 2016; Backhaus et al., 2002; Buysse et al., 1989).

2.3.1.2 Schlaftagebuch

Alle Studienteilnehmer erhielten an Tag 0 ein Schlaftagebuch, in das für jede einzelne Nacht Angaben zur (abendlichen) Zubettgeh- und (morgendlichen) Aufstehzeit gemacht werden sollten. Ergänzend sollte an jedem Morgen ein Rating zur Erholsamkeit des Schlafs bzgl. des vorausgegangenen Nachtschlafs anhand einer fünfstufigen Likert-Skala von 1 (sehr erholsam) bis 5 (gar nicht erholsam) abgegeben werden (Schlaftagebuch, siehe Anhang A.4). Für die vorliegende Arbeit wurden – entsprechend Tabelle 2 und Tabelle 3 – die Nächte vor den ausgewerteten Cortisol-Aufwachreaktionen für die Datenanalyse berücksichtigt, d.h. die Nacht von Tag 1 auf Tag 2 (Dienstag auf Mittwoch), von Tag 5 auf Tag 6 (Samstag auf Sonntag, Wochenende) und von Tag 9 auf Tag 10 (Mittwoch auf Donnerstag).

2.3.2 Objektive Schlafparameter: Aktigraphie

Die Erfassung der zyklischen Schlaf-Wach-Aktivität erfolgte durch das non-invasive Verfahren der Aktigraphie. Zur objektiven Beurteilung des Schlafs trugen alle Studienteilnehmer über den 10-tägigen Beobachtungszeitraum einen Aktigraphen (SOMNOWatch™, SOMNOmedics Randersacker-Deutschland) am Handgelenk der nicht-dominanten Hand. Dieser zeichnet über einen digitalen, dreiachsigen Beschleunigungssensor (x-, y-, z-Achse) die Beschleunigung von Bewegungen als Amplitude (in mG) mit einer Abtastrate von 1 Hz auf. Das Gerät besitzt einen zusätzlichen Umgebungslichtsensor, welcher die Lichtintensität misst. Verlässliche, valide Angaben zur Umgebungslichtstärke können damit allerdings nicht gemacht werden, da der Aktigraph am Handgelenk getragen wird und somit der Lichtsensor teilweise z.B. von Kleidung oder Bettdecke bedeckt sein kann. Auch ist die erfasste Lichtintensität am Handgelenk nicht geeignet, den für die neurobiologische Komponente des Lichts relevanten Anteil (u.a.

vermittelt durch photosensitive retinale Ganglienzellen) abzubilden. Zusammenfassend konnten mit dem Aktigraphen somit Daten zur Körperlage sowie motorischen Aktivität der Studienteilnehmer (am Tag und während der Nacht) gesammelt werden, während die Lichtintensität, alleine durch die Lokalisation des Aktigraphen am Handgelenk, nicht valide im Sinne ihres neurobiologisch-relevanten Anteils zu verwerten war. Die so gewonnenen, digitalisierten Daten wurden mit Hilfe der Auswertungs-Software DominoLight (SOMNOmedics, Randersacker-Deutschland) auf Grundlage etablierter, festgelegter Algorithmen ausgewertet und Parameter der Schlafkontinuität abgeleitet (Gorny et al., 1997).

Für die Plausibilitätsprüfung der Daten wurden die Studienteilnehmer dazu angehalten, bestimmte Ereignisse, wie den Zeitpunkt des Zubettgehens und Aufstehens (als Eckdaten für die Bettzeit bzw. TIB) oder eventuelle Ablegezeiten, im Schlaftagebuch zu protokollieren, welche mit den Aktigraphiedaten abgeglichen wurden. Sofern die Aktigraphiedaten nicht mit den Eckdaten des Schlaftagebuchs übereinstimmten, wurden in Einzelfällen Adjustierungen vorgenommen. Dies war der Fall, wenn abends zur angegebenen Zubettgehzeit bereits aktigraphisch der Zustand Schlaf vorlag (somit auch keine Kalkulation der Schlaflatenz möglich war) oder Schlaf auch noch nach der angegebenen morgendlichen Aufstehzeit angezeigt wurde. Hier wurden die Zeitfenster auf Grundlage der weiteren erfassten Signale (Licht an/aus, Körperlage) angepasst.

Im Rahmen der Auswertung wurden die aufgezeichneten Rohdaten softwaregestützt in binäre Einheiten (Schlaf vs. wach) klassifiziert, Schlaf- und Aktivitätsprofile erstellt (Abbildung 2), sowie eine Übersicht über die objektiven Parameter der Schlafkontinuität ausgegeben (Abbildung 3).

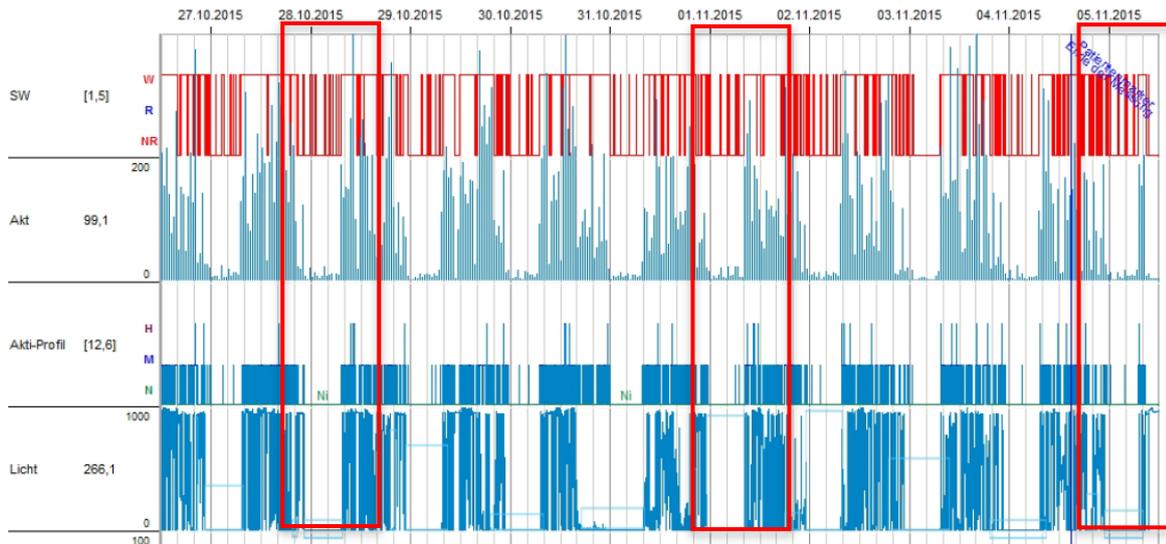


Abbildung 2 Schlaf- und Aktivitätsprofil eines Patienten. Markierte Bereiche entsprechen den ausgewerteten Nächten vor Erhebung der Cortisol Awakening Response.

Dauer	Schlafzeit	Wachdauer	SPT	# Wach	Eff. (%)	Latenz	WASO	MAI (/h)	Σ Akt. [mg]
1 DAY: von 26.10 12:00:00 bis 26.10 22:23:00									
10:23:00	01:08:00	09:15:00			89,1				181916
2 TIB: von 26.10 22:23:00 bis 27.10 07:16:00									
08:53:00	06:57:00	01:56:00	08:42:00	10 (1,4)	78,2	00:10:00	01:46:00	-	13858
3 DAY: von 27.10 07:16:00 bis 27.10 22:19:00									
15:02:59	01:41:00	13:21:59			88,8				323268
4 TIB: von 27.10 22:19:00 bis 28.10 07:17:00									
08:58:00	07:19:30	01:38:30	08:49:30	9 (1,2)	81,7	00:04:00	01:34:30	-	11836

Abbildung 3 Objektive errechnete Schlafparameter eines Patienten.

Abbildung 4 zeigt beispielhaft das Aktogramm eines depressiven Patienten über die 10 Tage und 10 Nächte des Beobachtungszeitraums (mit Markierung der drei Nächte, die der CAR-Messung vorausgingen und ausgewertet wurden), das bereits bei grober visueller Inspektion Regelmäßigkeiten oder ggf. auch Unregelmäßigkeiten während der TIB (lila markiert) erkennen lässt.

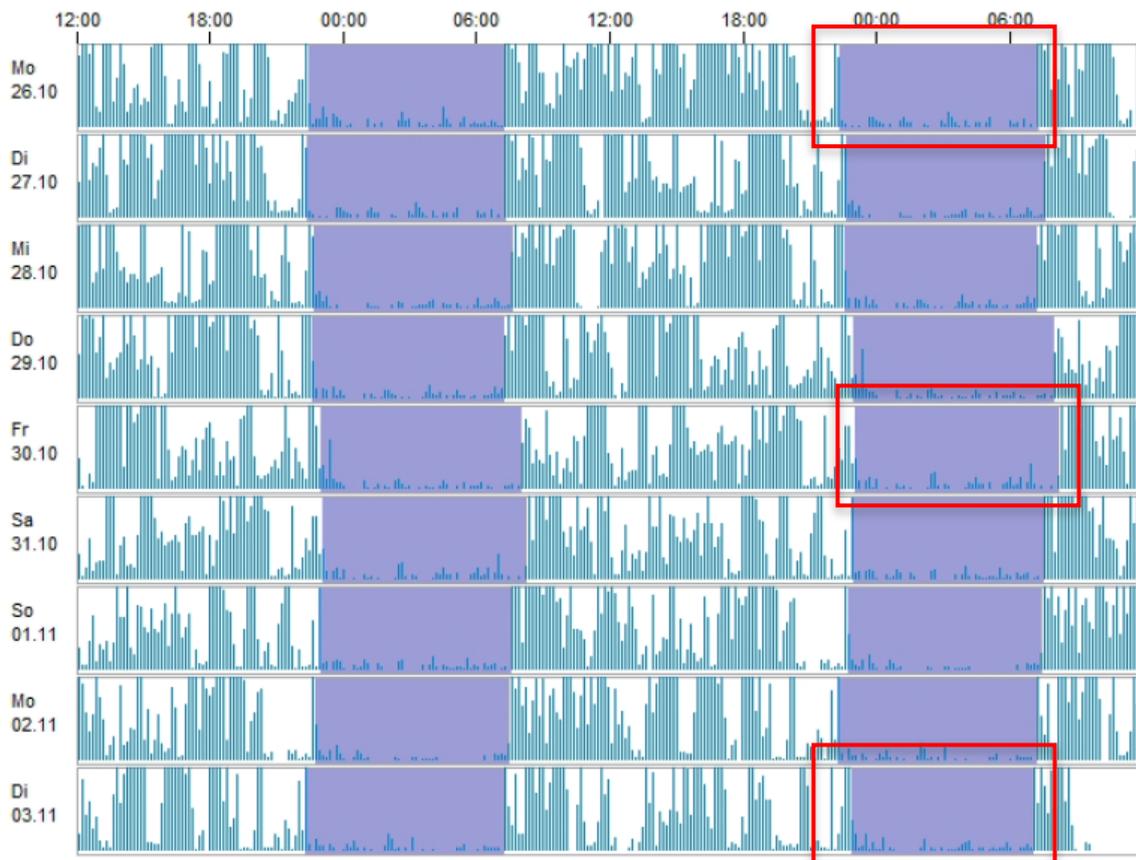


Abbildung 4 Aktogramm eines Patienten. Markierte Bereiche entsprechen den ausgewerteten Nächten vor Erhebung der Cortisol Awakening Response.

Von den für die Nächte unmittelbar vor der CAR-Messung (Tag 2 und Tag 10 (Werktag I und II), Tag 6 (Wochenende)) mit der Auswertungs-Software DominoLight errechneten Schlafparameter gingen insgesamt fünf objektive Parameter des Schlafkontinuität in die Auswertung ein: Zubettgehzeit, Aufwachzeit (TOA), Einschlaf latenz (SOL), Gesamtschlafzeit (TST) und Schlafeffizienz (SE). Tabelle 4 zeigt eine Auswahl der Schlafparameter, die mittels Aktigraphie erhoben wurden.

In Studien erreichte die Aktigraphie eine gute Validität (vgl. auch Kapitel 1.2.1). Die Übereinstimmungsraten zwischen Aktigraphie und PSG lagen dabei bei Gesunden bei 72.1-96.5%, mit einer Sensitivität von 86.5-98.7% und einer Spezifität von 27.7-67.1% (Van de Water et al., 2011). Bei Patienten mit Schlafstörungen waren Sensitivität (92-98%) und Spezifität (28-48%) ähnlich (Kushida et al., 2001). Die Korrelationskoeffizienten der Schlafparameter zur Validierung der Aktigraphie bei Gesunden wurden in Studien angegeben mit TST (.43 - .97), SOL (.64 - .82), WASO (.36 - .39) und SE (.39 - .91) (Van de Water et al., 2011). In Studien konnte zudem eine gute Reliabilität ermittelt werden (Sadeh, 2011). Eine Einschränkung der Aktigraphie liegt darin, dass sie

Wachphasen nicht immer als solche erkennt und unterschätzt, und somit die Schlafdauer und insbesondere die TST und die SE eher überschätzt (Van de Water et al., 2011; Sadeh, 2011).

Tabelle 4

Auswahl objektiver Schlafparameter (Definitionen angelehnt an Weeß, 2018)

Schlafparameter	Definition/Berechnung	Abkürzung	Einheit
Zubettgehzeit*	Angabe im Schlafprotokoll und Abgleich mit Aktigraphie	-	hh:mm
Aufwachzeit*	Time of Awakening: Zubettgehzeit + Einschlaf latenz (SOL) + Schlafperiodendauer (SPT)	TOA	hh:mm
Bettzeit	Time in Bed: Zeitraum von Zubettgehzeit bis Aufstehzeit, bzw. Zeit zwischen Licht aus und Licht an	TIB	hh:mm
Einschlaf latenz*	Sleep Onset Latency: Zeit zwischen Licht aus und erster Schlafepisode	SOL	hh:mm
Gesamtschlafzeit*	Total Sleep Time: SPT minus TWT	TST	hh:mm
Schlafperiodendauer	Sleep Period Time: Zeit vom Einschlafen bis zum morgendlichen Erwachen	SPT	hh:mm
Gesamtwachzeit	Total Wake Time: Zeit aller Wachepisodes	TWT	hh:mm
Wachzeit nach Schlafbeginn	Wake after Sleep Onset: Gesamtwachzeit nach dem Einschlafzeitpunkt	WASO	hh:mm
Schlafeffizienz ^{*,1}	Sleep Efficiency: TST/(Zubettgehzeit bis Aufwachzeit)	SE	%

¹ Die Berechnung der Schlafeffizienz wurde in dieser Studie im Kontext der Erhebung der Cortisol Awakening Response angepasst, weil keine Zeitfenster der Time in Bed (TIB) mitberücksichtigt werden sollten, die nach dem letzten Aufwachen und dem Zeitpunkt der ersten Speichelprobe lagen.

* Schlafparameter, die in die Auswertung der Studie einfließen.

2.3.3 Cortisol Awakening Response

Cortisol, der Stress-sensitive bzw. circadian-abhängige Marker der Aktivität der HPA-Achse, wurde morgens über Speichelproben erhoben und in Form der CAR an Tag 2 (Werktag I), Tag 6 (Wochenende) und an Tag 10 (Werktag II) im Speichel ausgewertet. Die Messung des Cortisols im Speichel hat sich in der Forschung als eine valide und reliable Alternative zur Bestimmung von Cortisol im Blut etabliert (Kirschbaum und Hellhammer, 1994) (vgl. hierzu auch Kapitel 1.3).

2.3.3.1 Präanalytik

Die Sammlung der Speichelproben erfolgte nach vorheriger Einweisung eigenständig durch die Patienten/Probanden mit Hilfe von Salivetten[®] (Sarstedt, Deutschland), auf denen die individuelle Studiennummer der Teilnehmer vermerkt war. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, an den drei Messtagen morgens vier Speichelproben (à 1,5 ml) an vier festgelegten Zeitpunkten zu entnehmen: die erste Probe sofort nach dem Erwachen, noch im Bett liegend, die zweite 30 Minuten später, die dritte 45 Minuten und die vierte 60 Minuten nach dem Erwachen. Auf körperliche Anstrengung wie Frühsport oder Gymnastik, Rauchen, Zähneputzen, Essen oder Trinken sollte bis zur Entnahme der letzten Speichelprobe verzichtet werden. Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, den Probenträger aus Zellstoff in den Salivetten für 60 bis 90 Sekunden im Mund zu behalten, gut mit Speichel zu durchfeuchten, die feuchten Saugrollen anschließend wieder in die Salivetten zurückzustecken und die Salivetten unmittelbar nach Probenentnahme mit Datum und genauem Zeitpunkt (Uhrzeit) der Probenentnahme zu versehen. Allen Studienteilnehmern wurde am Anfang der Studie ein Merkblatt mit einem Überblick über alle „dos and don'ts“ im Hinblick auf die Speichelprobenentnahme ausgeteilt.

Die entnommenen und mit Datum und Uhrzeit versehenen Salivetten wurden von den Studienteilnehmern zum nächstmöglichen Zeitpunkt in der Vitos Klinik abgegeben. Dies erfolgte bei beiden Gruppen an Tag 2 und Tag 10 noch am selben Tag und an Tag 6 (Wochenende) einen Tag später. Systematische Unterschiede in der Probenlagerung von Depressiven und Gesunden bestanden nicht, eine vorübergehende Lagerung bei Raumtemperatur scheint nicht zu einer signifikanten Reduktion des Cortisols zu führen (Clements und Richard Parker, 1998; Kirschbaum und Hellhammer, 1994). Die Teilnehmer der Kontrollgruppe waren trotzdem angewiesen, wenn möglich, die Speichelproben nach Entnahme bis zur Abgabe im Kühlschrank zu lagern.

Die Speichelproben wurden nach Eingang sofort von der Autorin oder anderen Studienmitarbeitern aufgearbeitet und 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, um klare Speichelproben von wässriger Viskosität zu gewinnen. Anschließend wurden die Proben bis zur biochemischen Analyse bei -20 °C gelagert. Die Bestimmung der Cortisolkonzentration erfolgte durch das Institut für Psychologie und Verhaltensmedizin am Fachbereich Psychologie der JLU Gießen (Labor Prof. Dr. Dr. J. Hennig) mittels eines kommerziellen Enzymimmunoassays (IBL, Hamburg). Alle Proben wurden

vollautomatisiert in Doppelbestimmung durchgeführt. Die Intra-Assay-Variation lag dabei bei $< 5\%$.

2.3.3.2 Primäre Datenaufbereitung und Kalkulation der Cortisol Awakening Response

Zur Berechnung der CAR wurden vier Speichelproben zu vier unterschiedlichen Messzeitpunkten genommen, um mögliche individuelle oder gruppenspezifische Veränderungen über die Zeit bestimmen zu können. Zur primären Datenaufbereitung und zur Kalkulation des zentralen Kennwerts der CAR wurde die „area under the curve“ (AUC) berechnet. Die AUC integriert Daten, die zu unterschiedlichen, multiplen Messzeitpunkten über einen definierten Zeitraum erhoben wurden (Pruessner et al., 2003). Von Pruessner et al. (2003) werden zur Analyse von Datensätzen mit wiederholten Messungen die „area under the curve with respect to ground“ (AUC_G) und die „area under the curve with respect to increase“ (AUC_I) empfohlen.

Beide Formeln wurden von der Formel zur Berechnung des Flächeninhalts eines Trapezes ($A = \frac{1}{2}(a + c)h$) abgeleitet. Im Falle der AUC hat ein Trapez als parallele Seiten zwei aufeinanderfolgende Messungen der Cortisolkonzentration (m) und als Höhe den Zeitabstand zwischen zwei Mess(zeit-)punkten (t) (vgl. Abbildung 5). Daraus ergibt sich z.B. für das erste Trapez: $A = \frac{1}{2}(m_1 + m_2)t_1$.

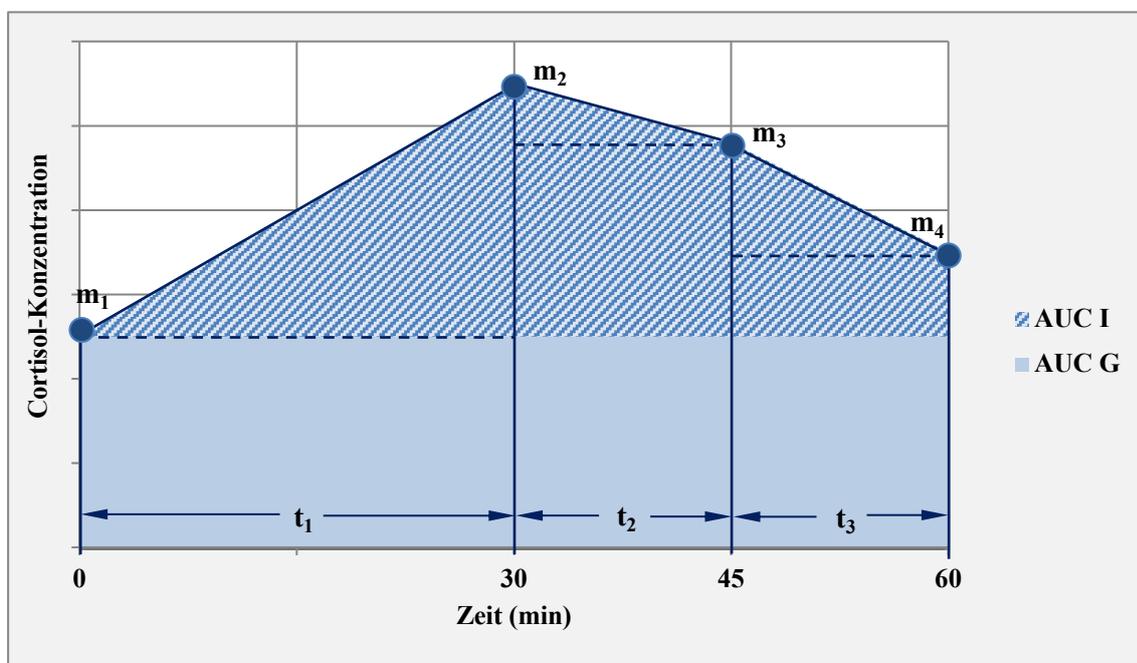


Abbildung 5 Schematische Darstellung der CAR durch die $AUC_{(G/I)}$.

Bei der AUC_G werden alle Trapeze zwischen erstem und letztem Messzeitpunkt summiert, die AUC_G entspricht der absoluten Cortisolsekretion über die Zeit (Pruessner et al., 2003):

$$AUC_G = \frac{(m_2 + m_1)t_1}{2} + \frac{(m_3 + m_2)t_2}{2} + \frac{(m_4 + m_3)t_3}{2}$$

Mit der AUC_I können Aussagen zur Dynamik der CAR bzw. über die zeitabhängigen Veränderungen der Cortisolkonzentration getroffen werden. In der Formel für die AUC_I wird die Fläche zwischen der Nulllinie (ground) und dem ersten Messzeitpunkt (baseline) von der AUC_G subtrahiert (Pruessner et al., 2003):

$$AUC_I = \left(\sum_{i=1}^{n-1} \frac{(m_{(i+1)} - m_i)t_i}{2} \right) - \left(m_1 \sum_{i=1}^{n-1} t_i \right)$$

2.3.4 Soziodemographische, klinische und weitere Variablen

Von allen Studienteilnehmern wurden soziodemographische sowie klinische Daten erhoben und der Chronotyp ermittelt.

2.3.4.1 Soziodemographische Variablen

Zu den erfassten soziodemographischen Daten gehörten das *Alter* zum Zeitpunkt der Studienteilnahme, das *Geschlecht* (männlich oder weiblich) und der Bildungsstatus bzw. das Bildungsniveau. Dieses wurde als vierstufige ordinale Variable erfasst („Hauptschulabschluss“, „Mittlere Reife“, „(Fach-)Hochschulreife“ oder „Hochschulabschluss“) und anschließend der höchste erreichte Bildungsabschluss angegeben.

2.3.4.2 Klinische Variablen

Für alle Studienteilnehmer der Patientengruppe wurde die *psychiatrischen Hauptdiagnose* – entweder F32 (depressive Episode) oder F33 (rezidivierende depressive Störung) – und ggf. die Art und Anzahl der psychiatrischen *Nebendiagnosen* erfasst. Zusätzlich zu psychiatrischen Haupt- und Nebendiagnosen wurde für die Teilnehmer der Patientengruppe die *Standard- und Bedarfs-Medikation* mit Wirkstoffklasse (SSRI, SSNRI etc.) und Dosierung erfasst und ggf. der „steady state“ überprüft (d.h. über mindestens fünf Tage vor Beginn des Beobachtungszeitraums unveränderte Medikation, siehe auch Ein- und Ausschlusskriterien, Kapitel 2.1). Darüber hinaus war für alle Patienten an jedem der 10 Studientage ein klinisches Monitoring in Hinblick auf Medikation, psy-

chopathologische Bild, potentiell eintretende Ereignisse (wie eine akut eintretende körperliche Erkrankung) oder Ähnliches gewährleistet.

Im Rahmen der Erfassung der klinischen Variablen wurde ebenfalls die Schwere der depressiven Symptome mit Hilfe des *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* ermittelt. Beim BDI-II handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen, mit dem subjektiv der Schweregrad der Depression beurteilt werden kann. Es wurde hierbei die deutsche Übersetzung von Hautzinger et al. (2006) der 1996 von Beck et al. revidierten Version (BDI-II) eingesetzt. Der Fragebogen bezieht sich retrospektiv auf die letzten zwei Wochen und besteht aus 21 vierstufigen Items. Die Fragen zu depressionsassoziierten Beschwerden beziehen sich u.a. auf die Themengebiete Stimmung, Antrieb, Schlaf, Suizidalität und Appetit. Pro Frage können jeweils 0 bis 3 Punkten erzielt werden. Die Punkte werden addiert und der Gesamtpunktescore mit Cut-off-Werten verglichen, die den Schweregrad der Depression markieren (Schweregradeinteilungen nach Hautzinger et al., 2006: ≤ 8 : keine depressive Symptomatik bzw. klinisch unauffällig oder remittiert; 9-13: minimale depressive Symptomatik; 13-19: leichte depressive Symptomatik; 20-28: mittelgradige depressive Symptomatik; ≥ 29 : schwere depressive Symptomatik). Studien bescheinigen der englischen wie der deutschen Version des BDI-II gute Reliabilitäts- und Validitätskennwerte (Wang und Gorenstein, 2013; Kühner et al., 2007; Hautzinger et al., 2006; Storch et al., 2004).

Weiter wurden alle Studienteilnehmer nach ihrem *Raucherstatus* befragt. Im Fall eines positiven Raucherstatus wurde auch die Anzahl der Zigaretten pro Tag erfasst. Darüber hinaus wurden Größe und Gewicht der depressiven Patienten und gesunden Kontrollen anamnestisch erfasst und daraus der *Body Mass Index (BMI)* berechnet ($BMI = \frac{m}{l^2}$ (m = Körpermasse in kg, l = Körpergröße in m, Einheit kg/m)).

2.3.4.3 Morningness-Eveningness Questionnaire

Zur Identifizierung des *Chronotyps*, d.h. der individuellen, subjektiven circadianen Phaselage als einem langfristig stabilen Persönlichkeitsmerkmal mit den Extremausprägungen eines Morgen- und Abendtyps, wurde die deutsche Version des *Morningness-Eveningness Questionnaire (D-MEQ)* (Griefahn et al., 2001) eingesetzt, welcher von Horne und Östberg (1976) entwickelt wurde. Die Validität sowohl des englischsprachigen MEQ als auch die der deutschen Version konnten in großen Studien belegt werden (Griefahn et al., 2001; Horne und Östberg, 1976).

Bei dem aus insgesamt 19 Items bestehenden Fragebogen können maximal 86 Punkte erreicht werden. Die erzielten MEQ-Summenscores können verschiedenen Kategorien zugeordnet werden: Abendtyp („eindeutiger Abendtyp“ (16-30 Punkte) bzw. „moderater Abendtyp“ (31-41 Punkte)), „Neutraltyp“ (42-58 Punkte) und Morgentyp („moderater Morgentyp“ (59-69 Punkte) bzw. „eindeutiger Morgentyp“ (70-86 Punkte)).

2.3.4.4 Antizipativer Stress

Täglich wurden vor dem Zubettgehen sowohl negative (belastende bzw. unangenehme), als auch positive (entlastende bzw. angenehme) Ereignisse des Tages mit Hilfe eines sogenannten Stresstagebuches erfasst. Darüber hinaus wurde auch nach belastenden Ereignissen gefragt, die für den kommenden Tag (prospektiv) erwartet wurden („Erwarten Sie für den morgigen Tag ein belastendes Ereignis?“). Jedes erwartete Ereignis wurde freitextlich mit Uhrzeit beschrieben und anschließend der Belastungsgrad auf einer 7-stufigen Likert-Scala von 0 (gar nicht belastend/unangenehm) bis 6 (sehr belastend/unangenehm) prospektiv quantifiziert. Angesichts des eher qualitativen Charakters mit Angabe von sehr heterogenen antizipierten stressenden Ereignissen, ging lediglich ein dichotomes Maß in die Auswertung ein (Angabe für antizipierten Stress am Folgetag: ja vs. nein).

2.4 Datenausschluss und statistische Auswertungsmethodik

Cortisol-Daten wurden ausgeschlossen, wenn sie in der Adhärenzprüfung als non-adhärenz klassifiziert wurden (vgl. Kapitel 2.2.1). Daten wurden ebenfalls ausgeschlossen, wenn auf der Salivette keine Zeitangabe vermerkt war und somit eine Adhärenzprüfung nicht möglich war. Auf diese Weise ergaben sich zu den drei Messzeitpunkten Ausschlüsse von Daten von verschiedenen Personen: an Tag 2 die Daten von 16 Teilnehmern, an Tag 6 die von 13 und an Tag 10 die von 12 Teilnehmern.

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS von IBM (Version 25 für Mac OS) und wurde von der Autorin unter regelmäßiger Supervision durchgeführt. Die deskriptive Statistik zur Stichprobenbeschreibung (soziodemographische und klinische Variablen) erfolgte mittels Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung (bzw. Mittelwert \pm Standardfehler in Abbildungen) für metrische Variablen (Alter, BDI-II, D-MEQ, BMI, Cortisol-Reaktionswerte) bzw. Angabe der absoluten Häu-

figkeiten (Geschlecht, Haupt- und Nebendiagnose, Raucherstatus, Anzahl und Art der Medikamente sowie höchster Bildungsabschluss als ordinalskaliertes Merkmal). Die Inferenzstatistik erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test bei kategorialen Merkmalen (Geschlecht, Raucherstatus), der Vergleich ordinalskalierter Variablen (höchster Bildungsabschluss) erfolgte mit dem non-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Zum Vergleich des Mittelwerts von kontinuierlichen Merkmalen (Alter, Bildung, D-MEQ, BMI und PSQI) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe wurden t -Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Im Rahmen des Gruppenvergleichs wurden für die Kernvariablen der Untersuchung, Schlafparameter und AUC_G/AUC_I , neben Mittelwert und Standardabweichung auch 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Bei den subjektiven und objektiven Schlafparametern wurden zum Gruppenvergleich und zur Abbildung von Unterschieden an den Messzeitpunkten (Tag 1/Tag 2 (Werktag I), Tag 5/Tag 6 (Wochenende) und Tag 9/Tag 10 (Werktag II)) Varianzanalysen (ANOVA) mit einem zweistufigen Gruppenfaktor („Patientengruppe“ vs. „Kontrollgruppe“) und einem dreistufigen Messwiederholungsfaktor („Zeit“: Werktag I, Wochenende, Werktag II) durchgeführt (eine Ausnahme bildete die Auswertung des PSQI, der nur einmal erhoben wurde, weshalb ein inferenzstatistischer Gruppenvergleich mittels t -Test für unabhängige Stichproben durchgeführt wurde). Der F -Test gilt besonders bei größeren Stichproben und unter der Voraussetzung, dass annähernd gleich viele Messwerte pro Zelle vorliegen, auch bei eventuellen Verletzungen der Normalverteilungs- und Varianzhomogenitätsannahme, als vergleichsweise robustes Verfahren (Stevens, 1999). Da nach dem zentralen Grenzwerttheorem wachsende Stichproben ($n > 30$) in eine Normalverteilung übergehen (Bortz und Schuster, 2010), erschien die Anwendung des parametrischen F -Tests auch für die hier vorliegende Stichprobengröße gerechtfertigt. Um einem erhöhten Alpha-Risiko bei den Varianzanalysen entgegenzuwirken, wurde die Sphärizitäts-Voraussetzung mittels Mauchly-Test überprüft. Bei einer Verletzung der Sphärizitäts-Voraussetzung, angezeigt durch ein signifikantes Ergebnis des Mauchly-Tests mit $p < .05$, erfolgte eine entsprechende Korrektur der Freiheitsgrade gemäß der Greenhouse-Geisser-Formel. Im Falle von signifikanten Haupteffekten im Hinblick auf den Messwiederholungsfaktor Zeit wurden Post-hoc-Tests anhand von paarweisen Vergleichen mit Adjustierung nach Bonferroni durchgeführt. Als Effektstärkemaß wurde hier das partielle Eta² (η_p^2) verwendet, was aus den Kennwerten der ANOVA mit $\eta_p^2 = \frac{QS_{Faktor}}{QS_{Faktor} + QS_{Fehler}}$ berechnet

wurde. Die numerischen Grenzen für die Bewertung der Effektstärke lagen bei < 0.06 (kleiner Effekt), ≥ 0.06 bis 0.14 (mittelgradiger Effekt) und > 0.14 (großer Effekt).

Zum Gruppenvergleich der CAR (AUC_I und AUC_G) wurden für die messzeitpunktweisen Vergleiche zwischen Patienten- und Kontrollgruppe t -Tests für unabhängige Stichproben berechnet, bei Vergleichen über zwei Messzeitpunkte t -Tests für abhängige Stichproben. Als Effektstärkemaß wurde im Falle von unabhängigen Gruppenvergleichen Cohens d nach der Formel $d = \frac{M_1 + M_2}{\sqrt{(SD_1^2 + SD_2^2)/2}}$ oder im Fall abhängiger Stichproben nach der Formel $d = \frac{M_{Diff}}{SD_{Diff}} \times \sqrt{2 \times (1 - r)}$ berechnet. Ein d zwischen 0.2 bis < 0.5 wurde als kleiner, $d \geq 0.5$ bis < 0.8 als mittlerer und $d \geq 0.8$ als starker Effekt klassifiziert (Cohen, 1988). Korrelationen zwischen der CAR und Nebenvariablen wurden gruppenübergreifend und gruppenspezifisch (d.h. separat für Patienten- und der Kontrollgruppe) mittels Pearsons r berechnet. Im Falle dichotomer Variablen (Geschlecht, Raucherstatus, Psychopharmakotherapie oder antizipativer Stress) erfolgte dies mit dem punktbiserialen Korrelationskoeffizienten r_{pbis} .

Die Prüfung der Hypothese eines inversen Zusammenhangs zwischen Schlaf (aktigraphisch erfasste Schlafdauer und Aufwachzeitpunkt) und den Indices der CAR (AUC_G und AUC_I), wurde mit zwei unterschiedlichen Ansätzen verfolgt: Zum einen erfolgten Korrelationsanalysen der Absolutwerte separat für die einzelnen Messzeitpunkte, um zu untersuchen, ob inter-individuelle Unterschiede des unmittelbar vorausgehenden Nachtschlafs mit inter-individuellen Unterschieden in der morgendlichen CAR zusammenhängen. Zum anderen wurden für Schlaf- und CAR-Parameter intra-individuelle Differenzen zwischen Werk- und Wochenendtagen berechnet, um Zusammenhänge zwischen Schlaf und der CAR für Fluktuationen zu identifizieren. Bei beiden Ansätzen erfolgten Korrelationsanalysen sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Gruppen der depressiven Patienten und gesunden Kontrollen. Für jeden Messzeitpunkt und unter Berücksichtigung der Gruppe (Gesamtgruppe, Patientengruppe und Kontrollgruppe) wurden Box-Plots zur Identifikation von Ausreißern (> 1.5 bzw. < 1.5 SD vom Mittelwert) erstellt. Weiter wurden für alle Messzeitpunkte die Daten auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft und neben dem Korrelationskoeffizienten Pearsons r – bei Nachweis von Ausreißern und/oder bei Verletzung der Normalverteilungsannahme innerhalb einer Gruppe (und somit kleiner Fallzahl) – außerdem der diesbezüglich robustere (non-parametrische) Korrelations-

koeffizient nach Spearman (r_s) angegeben und zusätzlich ggf. die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests berichtet. Bei den Korrelationen nach Pearson (r) entsprach $r \geq 0.1$ nach Cohen (1988) einem schwachen, $r \geq 0.3$ einem mittleren und ≥ 0.5 einem starken Effekt. Als statistisch signifikant wurde ein p -Wert von $< .05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Nach Datenausschluss (Aufwachzeit-S1: $\Delta t > 5$ Minuten, vgl. Kapitel 2.2.1 und 2.4) bestand die Stichprobe aus 46 Personen, 23 depressiven Patienten und 23 gesunden Probanden. Ein inferenzstatistischer Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ergab bezüglich der soziodemographischen und klinischen Merkmale keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 5).

Bei der Mehrzahl der Patienten ($n = 19$) lag die Hauptdiagnose einer depressiven Episode (ICD-10: F32.x) vor, bei $n = 4$ die einer rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10: F33.x). Bei weniger als der Hälfte der Patienten ($n = 8$) wurden komorbide Nebendiagnosen aus dem Spektrum der Angst-, Zwangs- und Anpassungsstörungen (ICD-10 F4: $n = 6$) gestellt. Der Großteil der Patienten $n = 19$ (82.3%) war unter stabiler psychopharmakologischer Medikation, hierunter $n = 10$ ausschließlich mit einem SSRI, $n = 2$ mit SSRI in Kombination mit einem niederpotenten Neuroleptikum, $n = 3$ mit Agomelatin, $n = 2$ mit einem selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) in Kombination mit einem niederpotenten Neuroleptikum und $n = 1$ in Kombination mit einem Trizyklikum. Ein Patient nahm ein Lavendelpräparat.

Tabelle 5

Soziodemographische und klinische Charakteristika der Patienten- und Kontrollgruppe: Deskriptive Statistiken und inferenzstatistische Vergleiche zwischen den Gruppen

		DEP $n = 23$	KG $n = 23$	Inferenzstatistik DEP vs. KG	
				Prüfgröße	p
Geschlecht: w / m	n	9/14	15/8	$\chi^2 = 3.136$.077
Rauchen: nein / ja	n	10/13	14/9	$\chi^2 = 1.394$.238
Body Mass Index	$M \pm SD$	25.6 ± 4.2	24.9 ± 5.1	$t = 0.525$.602
Alter (Jahre)	$M \pm SD$	31.7 ± 8.9	31.1 ± 7.6	$t = 0.267$.791
Depr. Symptome (BDI-II)	$M \pm SD$	28.8 ± 11.4			
Chronotyp (MEQ-Score)	$M \pm SD$	51.1 ± 11.7	55.0 ± 9.6	$t = -1.229$.226
Bildung (Jahre)	$M \pm SD$	11.7 ± 2.5	$12,0 \pm 3.0$	$t = -0.423$.674
Bildungsabschluss				$U = 227.5$.391
- Hauptschule	n	6	4		
- Mittlere Reife	n	3	5		
- (Fach-)Hochschulreife	n	12	8		
- (Fach)Hochschulabschluss	n	2	6		

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, m = männlich, w = weiblich.

3.2 Subjektiver und objektiver Schlaf von Patienten- und Kontrollgruppe

3.2.1 Subjektiver Schlaf

Die Patientengruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe in dieser Studie eine hochsignifikant schlechtere subjektive Schlafqualität im PSQI, auch deutete das Effektstärkenmaß Cohens d einen starken Effekt an (Tabelle 6).

Tabelle 6

Deskriptive Statistiken und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für unabhängige Stichproben) für die subjektive Schlafqualität (PSQI) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe

	DEP $n = 23$		KG $n = 23$		Inferenzstatistik: DEP vs. KG		Effekt- stärke
	$M \pm SD$	[95%-KI]	$M \pm SD$	[95%-KI]	t	p	Cohens d
PSQI-Summenscore	10.4 ± 4.5	[8.6, 12.2]	4.0 ± 2.0	[3.2, 4.8]	5.629	<.001	1.671

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall.

Der Auswertung der Erholsamkeitsratings aus dem Schlaftagebuch lag eine Varianzanalyse mit dem Gruppenfaktor („Gruppe“: Patientengruppe vs. Kontrollgruppe) und dem dreistufigen Messwiederholungsfaktor („Zeit“: Tag 2, Tag 6 und Tag 10) zugrunde. Es fand sich ein signifikanter und mittelstarker Haupteffekt „Zeit“, der auf einem subjektiv erholsameren Schlaf am Wochenende gegenüber den Werktagen beruhte. Gesunde Probanden beurteilten ihren Schlaf bei mittlerer Effektstärke erholsamer als depressive Patienten, der Haupteffekt „Gruppe“ war jedoch nicht signifikant (Tabelle 7).

Tabelle 7

Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die subjektive Erholsamkeit des Schlafs von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte

Erholsamkeit des Schlafs	DEP $n = 23$		KG $n = 23$		Inferenzstatistik: ANOVA			Effekt- stärke	
	$M \pm SD$	[95%-KI]	$M \pm SD$	[95%-KI]	Effekt	F	df	p	partielles η^2
Tag 1/Tag 2 (Werktag I)	3.0 ± 1.0	[2.5, 3.4]	2.8 ± 0.9	[2.4, 3.2]	Zeit	4.714	2/88	.011	.097
Tag 5/Tag 6 (Wochenende)	2.7 ± 0.8	[2.3, 3.0]	2,1 ± 0,8	[1.7, 2.5]	Gruppe	3.737	1/44	.060	.078
Tag 9/Tag 10 (Werktag II)	2,9 ± 1,1	[2.4, 3.4]	2,4 ± 0,9	[2.1, 2.8]	Zeit x Gruppe	0.744	2/88	.478	.017

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall. Paarweise Vergleiche mit Adjustierung nach Bonferroni: $T_2 > T_6$ ($p = .008$).

3.2.2 Objektiver Schlaf

Die Auswertung der aktigraphisch-bestimmten Schlafparameter (Zubettgehzeit, Einschlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz und Aufwachzeit) erfolgte, wie die der subjektiven Erholungsamkeitsratings, mit einer Varianzanalyse mit dem Gruppenfaktor (Patientengruppe vs. Kontrollgruppe) und dem dreistufigen Messwiederholungsfaktor „Zeit“.

Für die Zubettgehzeit bildete sich ein signifikanter Haupteffekt „Zeit“ von mittlerer Stärke ab, wobei ein Post-hoc-Test anhand von paarweisen Vergleichen mit Adjustierung nach Bonferroni zeigte, dass dieser auf spätere Zubettgehzeiten an Tag 5 (Wochenende) und Tag 9 (Werktag II) gegenüber Tag 1 (Werktag I) zurückging (Tabelle 8).

Tabelle 8

Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die Zubettgehzeit (hh:mm) von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte

Zubettgehzeit	DEP <i>n</i> = 23	KG <i>n</i> = 23	Inferenzstatistik: ANOVA			Effektstärke	
	<i>M</i> ± <i>SD</i> [95%-KI]	<i>M</i> ± <i>SD</i> [95%-KI]	Effekt	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	partielles η^2
Tag 1 (Werktag I)	22:57 ± 1:04 [22:29, 23:25]	23:02 ± 0:59 [22:37, 23:28]	Zeit	6.338	1.584/ 69.694	.006	.126
Tag 5 (Wochenende)	23:57 ± 1:41 [23:13, 24:41]	23:33 ± 1:48 [23:47, 24:20]	Gruppe	0.092	1/44	.763	.002
Tag 9 (Werktag II)	23:30 ± 1:17 [22:57, 24:03]	23:29 ± 1:33 [22:49, 24:10]	Zeit x Gruppe	0.688	1.584/ 69.694	.473	.015

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall. Paarweise Vergleiche mit Adjustierung nach Bonferroni: $T_5 > T_1$ ($p = .006$), $T_9 > T_1$ ($p = .007$).

Für die Einschlaflatenz und die Schlafdauer ergaben sich keine statistisch-signifikanten bzw. substanziellen Gruppen-, Zeit- oder Interaktionseffekte (Tabelle 9 und Tabelle 10).

Tabelle 9

Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die Einschlaflatenz (hh:mm) von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte

Einschlaflatenz (SOL)	DEP <i>n</i> = 23	KG <i>n</i> = 23	Inferenzstatistik: ANOVA			Effektstärke	
	<i>M</i> ± <i>SD</i> [95%-KI]	<i>M</i> ± <i>SD</i> [95%-KI]	Effekt	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	partielles η^2
Tag 1/Tag 2 (Werktag I)	0:20 ± 0:16 [0:13, 0:27]	0:12 ± 0:10 [0:07, 0:16]	Zeit	0.500	2/88	.608	.011
Tag 5/Tag 6 (Wochenende)	0:17 ± 0:10 [0:12, 0:21]	0:18 ± 0:16 [0:10, 0:25]	Gruppe	1.886	1/44	.177	.041
Tag 9/Tag 10 (Werktag II)	0:21 ± 0:19 [0:13, 0:30]	0:16 ± 0:19 [0:08, 0:25]	Zeit x Gruppe	1.279	2/88	.284	.028

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall.

Tabelle 10

Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die Schlafdauer (hh:mm) von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte

Schlafdauer (TST)	DEP <i>n</i> = 23	KG <i>n</i> = 23	Inferenzstatistik: ANOVA				Effekt- stärke
	<i>M</i> ± <i>SD</i> [95%-KI]	<i>M</i> ± <i>SD</i> [95%-KI]	Effekt	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	partielles η^2
Tag 1/Tag 2 (Werktag I)	6:02 ± 1:15 [5:29, 6:34]	6:14 ± 1:05 [5:46, 6:43]	Zeit	2.372	1.641/ 72.219	.110	.051
Tag 5/Tag 6 (Wochenende)	6:06 ± 1:44 [5:20, 6:51]	6:50 ± 1:28 [6:11, 7:28]	Gruppe	1.978	1/44	.167	.043
Tag 9/Tag 10 (Werktag II)	5:47 ± 1:11 [5:16, 6:18]	6:08 ± 1:28 5:29, 6:46]	Zeit x Gruppe	0.654	1.641/ 72.219	.494	.015

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall.

In Bezug auf die Schlafeffizienz bildete die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung signifikante Gruppenunterschiede ab: Gesunde Kontrollprobanden zeigten eine höhere Schlafeffizienz als depressive Patienten. Zeit- oder Interaktionseffekte fanden sich nicht (Tabelle 11).

Tabelle 11

Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die Schlafeffizienz (%) von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte

Schlafeffizienz (SE)	DEP <i>n</i> = 23	KG <i>n</i> = 23	Inferenzstatistik: ANOVA				Effekt- stärke
	<i>M</i> ± <i>SD</i> [95%-KI]	<i>M</i> ± <i>SD</i> [95%-KI]	Effekt	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	partielles η^2
Tag 1/Tag 2 (Werktag I)	82.2 ± 10.0 [77.8, 86,5]	85.6 ± 7.4 [82.4, 88.8]	Zeit	0.542	1.743/ 76.697	.560	.012
Tag 5/Tag 6 (Wochenende)	83,2 ± 7,5 [79.9, 86.4]	86,5 ± 5,2 [84.2, 88.7]	Gruppe	6.176	1/44	.017	.123
Tag 9/Tag 10 (Werktag II)	83.3 ± 5.7 [80.9, 85.8]	87.2 ± 6.1 [84.6, 89.9]	Zeit x Gruppe	0.027	1.743/ 76.697	.960	.001

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall.

Für die Aufwachzeiten fand sich ein signifikanter und starker Haupteffekt für den Faktor „Zeit“. Bonferroni-korrigierte paarweise Vergleiche zeigten, dass dieser Effekt auf späteren Aufwachzeiten am Wochenende gegenüber beiden Werktagen beruhte. Es bestanden hingegen keine Unterschiede zwischen den Gruppen, auch fanden sich keine Interaktionseffekte (Tabelle 12).

Tabelle 12

Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die Aufwachzeiten (hh:mm) von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte

Aufwachzeit (TOA)	DEP <i>n</i> = 23	KG <i>n</i> = 23	Inferenzstatistik: ANOVA				Effekt- stärke
	<i>M</i> ± <i>SD</i> [95%-KI]	<i>M</i> ± <i>SD</i> [95%-KI]	Effekt	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	partielles η^2
Tag 2 (Werktag I)	6:16 ± 0:39 [5:59, 6:33]	6:20 ± 0:46 [6:00, 6:40]	Zeit	15.397	1.271/ 55.943	<.001	.259
Tag 6 (Wochenende)	7:14 ± 1:13 [6:43, 7:46]	7:28 ± 2:04 [6:34, 8:22]	Gruppe	0.313	1/44	.579	.007
Tag 10 (Werktag II)	6:24 ± 0:36 [6:08, 6:40]	6:31 ± 0:56 [6:07, 6:55]	Zeit x Gruppe	0.088	1.271/ 55.943	.827	.002

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall. Paarweise Vergleiche mit Adjustierung nach Bonferroni: $T_6 > T_2$ ($p < .001$), $T_6 > T_{10}$ ($p = .001$).

3.3 Cortisol Awakening Response von Patienten- und Kontrollgruppe

3.3.1 Adhärenz

Im Rahmen der Adhärenzprüfung wurden die Cortisol-Datensätze der Studienteilnehmer (drei pro Person, jeweils einer von Tag 2, Tag 6 und Tag 10) anhand des Cut-off-Werts von 5 Minuten in adhärenz bzw. non-adhärenz eingeteilt (vgl. Kapitel 2.2.1). Während eine Klassifikation von allen drei Speichelproben-Datensätzen als non-adhärenz zum Studienausschluss der entsprechenden Person führte, verblieben Patienten und Probanden, die zumindest an einem der drei Messzeitpunkte ihre erste Speichelprobe ≤ 5 Minuten nach dem aktigraphischen Aufwachzeitpunkt nahmen, in der Auswertung (vgl. auch Kapitel 2.4).

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Adhärenzraten (1 x adhärenz, 2 x adhärenz und stets adhärenz) von Patienten und Probanden. Es bestand deskriptiv eine ausgewogene Verteilung bei den Adhärenzraten von Depressiven und Gesunden. Insgesamt waren 34.8% der Patienten und 39.1% der Kontrollgruppe an allen drei Messzeitpunkten adhärenz.

Durch die unterschiedlichen Häufigkeiten adhärenz entnommener Speichelproben ergaben sich unterschiedliche Fallzahlen pro Messzeitpunkt. In Tabelle 14 ist aufgeführt, wie viele Personen pro Messzeitpunkt adhärenz bzw. non-adhärenz waren. Die Verzögerungen waren zum Teil erheblich: die maximale Differenz zwischen objektiver Aufwachzeit und S1 fand sich mit über vier Stunden (251 Minuten) am Wochenende.

Tabelle 13

Adhärenzraten von depressiven Patienten und gesunden Probanden über alle drei Messzeitpunkte (adhärent: Aufwachzeit-S1 $\Delta t \leq 5$ min)

	Anzahl	Gruppe	
		Depressive Patienten <i>n</i> = 23	Gesunde Probanden <i>n</i> = 23
1 x adhärent	12	7	5
2 x adhärent	17	8	9
3 x (stets) adhärent	17	8	9

Tabelle 14

Häufigkeiten und weitere deskriptiv-statistische Charakteristika in Bezug auf Adhärenz (Aufwachzeit-S1 $\Delta t \leq 5$ min) vs. Non-Adhärenz (Aufwachzeit-S1 $\Delta t > 5$ min) zu den Messzeitpunkten

	Anzahl	Δt : <i>M</i> ± <i>SD</i>	Δt : Minimum	Δt : Maximum
Tag 2				
adhärent	30	2.3 ± 1.5	0.0	4.5
non-adhärenz	15 ¹	10.3 ± 7.7	5.1	33.0
Tag 6				
adhärent	33	1.0 ± 1.5	0.0	4.5
non-adhärenz	13	38.7 ± 66.8	5.1	251.0
Tag 10				
adhärent	34	1.3 ± 1.4	0.0	4.0
non-adhärenz	11 ¹	21.0 ± 13.5	5.1	53.0

¹ *n* = 1 wurde zusätzlich als non-adhärenz gewertet wegen fehlender Zeitangabe auf der Speichelprobe

3.3.2 Inter-individuelle Unterschiede in der Cortisol Awakening Response

Abbildung 6 zeigt die Cortisol-Rohwerte der für den jeweiligen Messzeitpunkt adhärenz depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

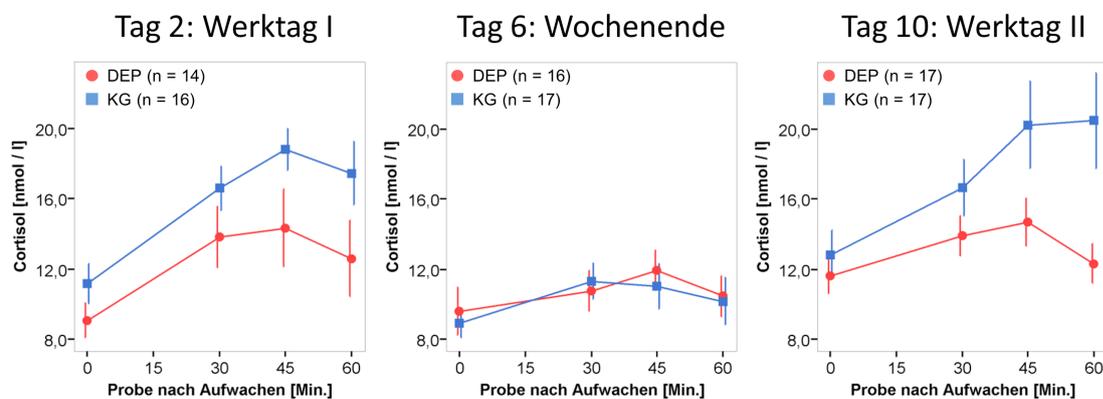


Abbildung 6 Cortisol-Rohwerte (Mittelwert ± Standardfehler, in nmol/l) von Patienten- und Kontrollgruppe an den Messzeitpunkten. Gruppengrößen abhängig von den Adhärenzraten an den einzelnen Tagen.

Deskriptiv fallen zwei Muster auf: Einerseits zeigten gesunde Kontrollen an beiden Werktagen, nicht aber am Wochenende, im Vergleich zu depressiven Patienten höhere Cortisol-Konzentrationen, insbesondere ab der dritten morgendlichen Speichelprobe bzw. 45 Minuten nach S1. Andererseits fanden sich am Wochenende gruppenübergreifend erniedrigte Cortisol-Werte und ein abgeflachter Verlauf.

Die Cortisol-Konzentrationen nach dem Aufwachen wurden anhand der CAR-Indices AUC_I und AUC_G messzeitpunktweise mittels t -Tests für unabhängige Stichproben auf Gruppenunterschiede untersucht (Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17). An beiden Werktagen (Tag 2 und Tag 10) war die AUC_G der Depressiven geringer als die der Gesunden, wobei bei mittleren Effektstärken keine statistische Signifikanz hervorging. Für die AUC_G am Wochenende wurden geringere, statistisch nicht bedeutsame Differenzen mit schwacher Effektstärke gefunden. Für die AUC_I von Depressiven und Gesunden wurden messzeitübergreifend keine bedeutsamen Unterschiede und lediglich geringe Effektstärken gefunden.

Tabelle 15

Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für unabhängige Stichproben) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe an Tag 2 (Werktag I)

	DEP <i>n</i> = 14		KG <i>n</i> = 16		Inferenzstatistik: DEP vs. KG		Effekt- stärke
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	[95%-KI]	<i>M</i> ± <i>SD</i>	[95%-KI]	<i>t</i>	<i>p</i>	Cohens <i>d</i>
AUC_G	756.0 ± 339.6	[559.9, 952.1]	953.4 ± 196.4	[848.7, 1058.0]	-1.980	.058	0.649
AUC_I	212.4 ± 334.3	[19.4, 405.4]	285.1 ± 271.1	[140.6, 429.5]	-0.658	.515	0.241

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

Tabelle 16

Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für unabhängige Stichproben) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe an Tag 6 (Wochenende)

	DEP <i>n</i> = 15		KG <i>n</i> = 17		Inferenzstatistik: DEP vs. KG		Effekt- stärke
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	[95%-KI]	<i>M</i> ± <i>SD</i>	[95%-KI]	<i>t</i>	<i>p</i>	Cohens <i>d</i>
AUC_G	643.7 ± 248.6	[511.3, 776.2]	630.3 ± 209.9	[522.4, 738.2]	0.168	.868	0.054
AUC_I	68.5 ± 163.8	[-18.8, 155.7]	94.8 ± 257.4	[-37.5, 227.2]	-0.348	.730	0.121

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

Tabelle 17

Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für unabhängige Stichproben) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe an Tag 10 (Werktag II)

	DEP <i>n</i> = 17		KG <i>n</i> = 17		Inferenzstatistik: DEP vs. KG		Effekt- stärke
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	[95%-KI]	<i>M</i> ± <i>SD</i>	[95%-KI]	<i>t</i>	<i>p</i>	Cohens <i>d</i>
AUC_G	799.9 ± 239.2	[676.9, 922.9]	1024.6 ± 395.4	[821.3, 1227.9]	-2.005	.053	0.688
AUC_I	102.9 ± 217.0	[-8.6, 214.5]	254.9 ± 400.9	[48.8, 461.0]	-1.375	.179	0.472

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

3.3.3 Intra-individuelle Veränderungen der Cortisol Awakening Response

Um intra-individuelle Veränderungen der CAR über verschiedene Messzeitpunkte zu identifizieren, wurden t -Tests für abhängige Stichproben berechnet. Diese wurden für alle Patienten und gesunde Probanden vorgenommen, deren Speichelproben-Datensätze an beiden der analysierten Messzeitpunkte adhärent entnommen worden waren. Die t -Tests wurden jeweils für die Gesamtstichprobe sowie für depressive Patienten und gesunde Probanden getrennt berechnet, um etwaige differentielle Veränderungen aufzudecken.

Von Tag 2 (Werktag I) zu Tag 6 (Wochenende) sank der CAR-Index AUC_G für die Gesamtgruppe signifikant ab, wobei dieser Effekt differentiell durch die gesunden Probanden mit einer hohen Effektstärke vermittelt war. Für die AUC_I zeigten sich teils mittlere Effektstärken, ein Signifikanzniveau wurde nicht erreicht (Tabelle 18).

Ein vergleichbares Muster ging für die Differenz zwischen Tag 6 (Wochenende) und Tag 10 (Werktag II) hervor (Tabelle 19): Für die AUC_G bildete sich mit hoher Effektstärke ein signifikanter Anstieg vom Wochenende zum nachfolgenden Werktag ab, wobei der Unterschied in der Veränderung bei Betrachtung der Effektstärken zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden geringer ausprägt war als beim Vergleich zwischen Tag 2 und Tag 6. Auch die Patientengruppe verzeichnete vom Wochenende zu Werktag II einen bedeutsamen Anstieg bei der AUC_G . Für die Veränderungen in der AUC_I zeigte sich in der Gesamtgruppe ein mittlerer Effekt, der durch die gesunden Probanden bedingt war. Die Effekte für die AUC_I waren statistisch nicht signifikant.

Tabelle 18

Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für abhängige Stichproben) für die Gesamtstichprobe sowie gruppenspezifisch für Patienten- und Kontrollgruppe zwischen Tag 2 (Werktag I) und Tag 6 (Wochenende)

	Deskriptive Statistik		Inferenzstatistik:		Effekt-
	$M \pm SD$ [95%-KI]		Tag 2 vs. Tag 6		stärke
	Tag 2	Tag 6	t	p	Cohens d
AUC_G					
GES ($n = 19$)	817.2 \pm 282.6 [681.0, 953.4]	652.1 \pm 208.3 [551.7, 752.5]	2.260	.036	0.662
DEP ($n = 8$)	705.6 \pm 359.1 [405.5, 1005.8]	684.8 \pm 161.8 [549.6, 820.0]	0.155	.881	0.097
KG ($n = 11$)	898.3 \pm 190.4 [770.4, 1026.2]	628.4 \pm 241.4 [466.2, 790.5]	3.886	.003	1.228
AUC_I					
GES ($n = 19$)	218.4 \pm 299.1 [74.2, 362.6]	70.9 \pm 262.6 [-55.7, 197.4]	1.690	.108	0.524
DEP ($n = 8$)	200.4 \pm 373.7 [-112.0, 512.7]	54.5 \pm 212.2 [-123.0, 232.0]	0.939	.379	0.481
KG ($n = 11$)	231.5 \pm 250.7 [63.1, 340.0]	82.8 \pm 303.7 [-121.2, 286.8]	1.392	.194	0.533

Anmerkungen. Abkürzungen: GES = Gesamtstichprobe, DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

Tabelle 19

Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für abhängige Stichproben) für die Gesamtstichprobe sowie gruppenspezifisch für Patienten- und Kontrollgruppe zwischen Tag 6 (Wochenende) und Tag 10 (Werktag II)

	Deskriptive Statistik		Inferenzstatistik:		Effekt-
	$M \pm SD$ [95%-KI]		Tag 6 vs. Tag 10		stärke
	Tag 6	Tag 10	t	p	Cohens d
AUC_G					
GES ($n = 26$)	620.4 \pm 226.4 [529.0, 711.9]	892.4 \pm 362.7 [745.9, 1083.9]	-3.943	.001	-0.875
DEP ($n = 14$)	624.7 \pm 243.0 [484.4, 764.9]	793.4 \pm 221.7 [665.4, 921.4]	-2.360	.035	-0.725
KG ($n = 12$)	615.5 \pm 216.1 [484.4, 764.9]	1007.8 \pm 462.5 [714.0, 1301.7]	-3.325	.007	-0.990
AUC_I					
GES ($n = 26$)	64.7 \pm 165.0 [-1.9, 131.4]	163.6 \pm 362.7 [17.1, 310.1]	-1.371	.183	-0.341
DEP ($n = 14$)	81.6 \pm 170.1 [-16.6, 179.8]	77.7 \pm 218.9 [-48.7, 204.1]	0.053	.959	0.020
KG ($n = 12$)	45.0 \pm 163.8 [-59.1, 149.1]	263.9 \pm 471.2 [-35.5, 563.2]	-1.749	.108	-0.555

Anmerkungen. Abkürzungen: GES = Gesamtstichprobe, DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

Beim Vergleich der beiden Werktage (Tag 2 vs. Tag 10) zeigten sich für beide CAR-Indices AUC_G und AUC_I lediglich geringe Effektstärken (Tabelle 20).

Tabelle 20

Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t-Test für abhängige Stichproben) für die Gesamtstichprobe sowie gruppenspezifisch für Patienten- und Kontrollgruppe zwischen Tag 2 (Werktag I) und Tag 10 (Werktag II)

	Deskriptive Statistik		Inferenzstatistik:		Effekt-
	$M \pm SD$ [95%-KI]		Tag 2 vs. Tag 10		stärke
	Tag 2	Tag 10	<i>t</i>	<i>p</i>	Cohens <i>d</i>
AUC_G					
GES (<i>n</i> = 23)	845.9 ± 295.9 [717.9, 973.8]	975.0 ± 375.3 [812.7, 1137.3]	-1.649	.113	-0.379
DEP (<i>n</i> = 10)	694.6 ± 327.7 [460.2, 929.0]	825.3 ± 263.5 [636.8, 1013.8]	-1.043	.324	-0.439
KG (<i>n</i> = 13)	962.2 ± 214.9 [832.3, 1092.1]	1090.2 ± 416.1 [838.8, 1341.6]	-1.229	.243	-0.361
AUC_I					
GES (<i>n</i> = 23)	240.3 ± 318.6 [102.5, 378.0]	204.5 ± 365.4 [46.5, 362.5]	0.386	.703	0.104
DEP (<i>n</i> = 10)	158.1 ± 366.1 [-103.8, 420.0]	142.3 ± 223.6 [-17.6, 302.3]	0.104	.920	0.053
KG (<i>n</i> = 13)	303.5 ± 274.9 [137.4, 469.6]	252.3 ± 449.0 [-19.1, 523.6]	0.424	.679	0.134

Anmerkungen. Abkürzungen: GES = Gesamtstichprobe, DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, KI = Konfidenzintervall, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

3.3.4 Zusammenhänge zwischen nicht-schlafbezogenen Variablen und der Cortisol Awakening Response

Zusammenhänge zwischen weiteren, nicht schlafbezogenen (z.T. trait- und state-) Variablen (Geschlecht, Alter, Schwere depressiver Symptome, Chronotyp, Body-Mass-Index, Raucherstatus, Psychopharmakotherapie sowie antizipativer Stress) und der CAR wurden mittels Korrelationsanalysen nach Pearson bzw. dem punktbiserialen Korrelationskoeffizient berechnet. Dies erfolgte messzeitpunktweise sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Patienten- und Kontrollgruppe getrennt (Tabelle A.6-1, Tabelle A.6-2 und Tabelle A.6-3 im Anhang A.6).

An beiden Werktagen bildeten sich für die Gruppe der depressiven Patienten konsistent mittelstarke bis starke negative Korrelationen zwischen der subjektiven Schwere depressiver Symptome (BDI-II) und den beiden CAR-Indices ab (*r* zwischen -.388 und -.579). Darüber hinaus gingen für die Gruppe depressiver Patienten

messzeitübergreifend negative Korrelationen zwischen Alter und AUC_G sowie AUC_I hervor (r zwischen $-.331$ und $-.485$). Weitere substanzielle messzeitübergreifende Zusammenhänge waren nicht zu identifizieren.

3.4 Prädiktion der Cortisol Awakening Response durch subjektive und objektive Schlafparameter

Der Hauptfragestellung dieser Arbeit wurde mit zwei Auswertungsansätzen nachgegangen: Zunächst wurde betrachtet, ob an den einzelnen Messzeitpunkten inter-individuelle Unterschiede des unmittelbar vorausgehenden Schlafs mit inter-individuellen Unterschieden in der morgendlichen CAR zusammenhängen. Dies wurde zunächst für die hypothesenbezogenen Hauptparameter des Schlafs (Schlafdauer und Aufwachzeit) vorgenommen (Kapitel 3.4.1), danach wurden die sekundären Schlafparameter (Zubettgezeit, Einschlaf latenz, Schlafeffizienz und die subjektive Erholbarkeit des Schlafs) mit dem gleichen Ansatz auf Zusammenhänge zur CAR überprüft (Kapitel 3.4.2). Anschließend erfolgte die Hypothesenprüfung anhand einer intra-individuellen Betrachtung. Hierbei wurde der Zusammenhang zwischen den intra-individuellen Veränderungen der Schlafdauer und der Aufwachzeit zwischen den Messzeitpunkten Werktag I vs. Wochenende und Werktag II vs. Wochenende mit den korrespondierenden intra-individuellen Veränderungen in der CAR geprüft (Kapitel 3.4.3).

3.4.1 Prädiktion inter-individueller Differenzen in der Cortisol Awakening Response durch Schlafdauer und Aufwachzeit

Die Berechnung des prädiktiven Wertes von Schlafdauer und Aufwachzeit für die CAR (AUC_G und AUC_I) erfolgte mit Korrelationsanalysen nach Pearson in einem inter-individuellen Ansatz: Für jeden Messzeitpunkt wurde für die Gesamtgruppe sowie für die Gruppe depressiver Patienten und gesunder Kontrollen untersucht, ob inter-individuelle Unterschiede im Schlaf mit Unterschieden in der CAR assoziiert sind. Wie in Kapitel 2.4. beschrieben, wurden diese Hauptparameter einer Analyse auf Verteilungscharakteristika (Normalverteilung und Ausreißer) unterzogen. Zur besseren Übersichtlichkeit werden zuerst die Koeffizienten der parametrischen Analyse berichtet. Anschließend werden die Ergebnisse der non-parametrischen Analyse nach Spearman (r_s) vorgestellt.

Sowohl bei der Schlafdauer (Abbildung 7) als auch bei der Aufwachzeit (Abbildung 8) fanden sich vereinzelte signifikante Korrelationen mit großer Effektstärke, wobei sich diese als abhängig von der Gruppe und dem Messzeitpunkt erwiesen. Deskriptiv zeigten sich bei der gesunden Kontrollgruppe für die Schlafdauer und die Aufwachzeit sowohl in Bezug auf die AUC_G als auch auf die AUC_I negative Korrelationen, d.h. längere Schlafdauern bzw. spätere Aufwachzeiten gingen fast konsistent (mit Ausnahme des Zusammenhangs zwischen Schlafdauer und AUC_G an Tag 2) mit einer geringeren AUC_G und einer geringeren AUC_I einher. Die Korrelationen waren an den Werktagen z.T. signifikant und von starker Effektstärke (Schlafdauer und AUC_I an Tag 2, Aufwachzeit und AUC_G an Tag 10), am Wochenende konsistent von mittlerer Stärke ($r < -.344$ bis $-.442$) für AUC_G und AUC_I . Bei den depressiven Patienten zeigte sich ein gegensätzliches Muster, bei dem die Zusammenhänge, sofern sie in seltenen Fällen eine schwache Effektstärke überstiegen (d.h. ≤ -0.3 bzw. ≥ 0.3), eine umgekehrte Richtung hatten. Demnach gingen bei den depressiven Patienten eine längere Schlafdauer und eine spätere Aufwachzeit mit einer höheren AUC_G (Tag 6) einher, ebenso zeigte sich eine längere Schlafdauer an Tag 2 mit einer höheren AUC_I assoziiert.

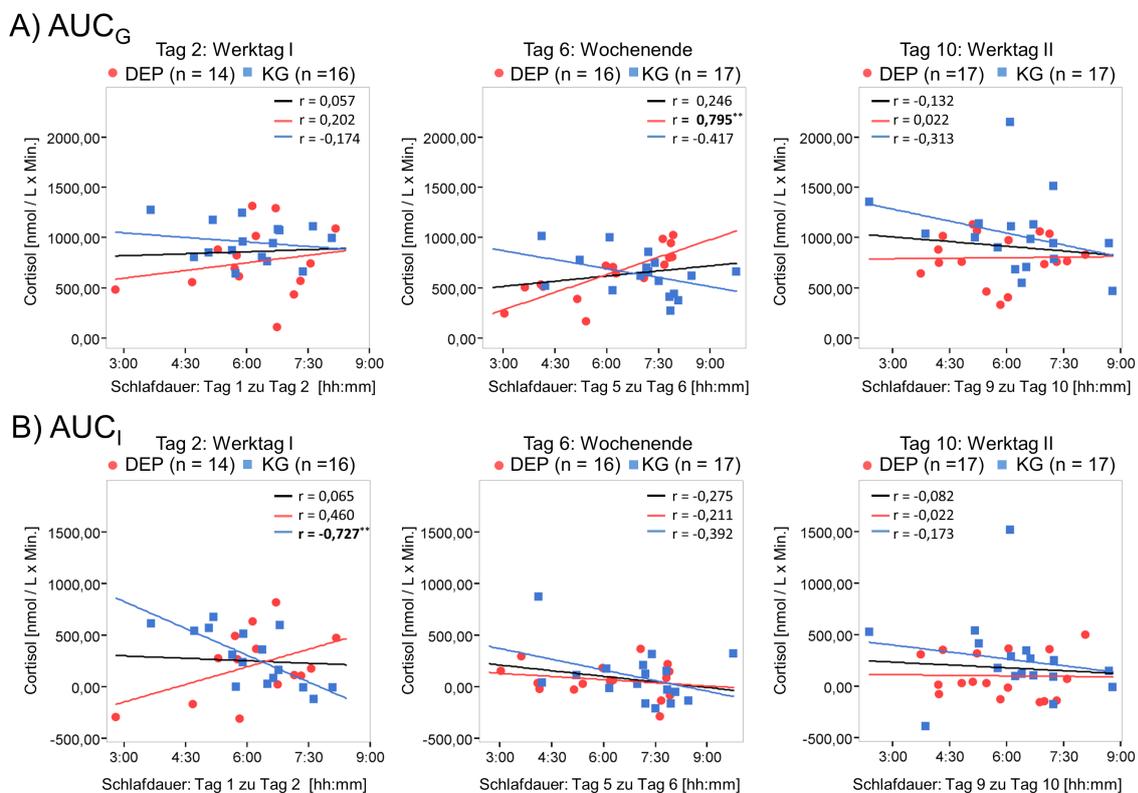


Abbildung 7 Scatterplots zu den linearen Zusammenhängen (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen Schlafdauer und den CAR-Indices A) AUC_G und B) AUC_I an den drei Messzeitpunkten Tag 2 (Werktag I), Tag 6 (Wochenende) und Tag 10 (Werktag II). Gruppengrößen abhängig von den Adhärenzraten an den einzelnen Tagen.

— Regressionsgerade GES, — Regressionsgerade DEP, — Regressionsgerade KG.

** $p < 0.01$.

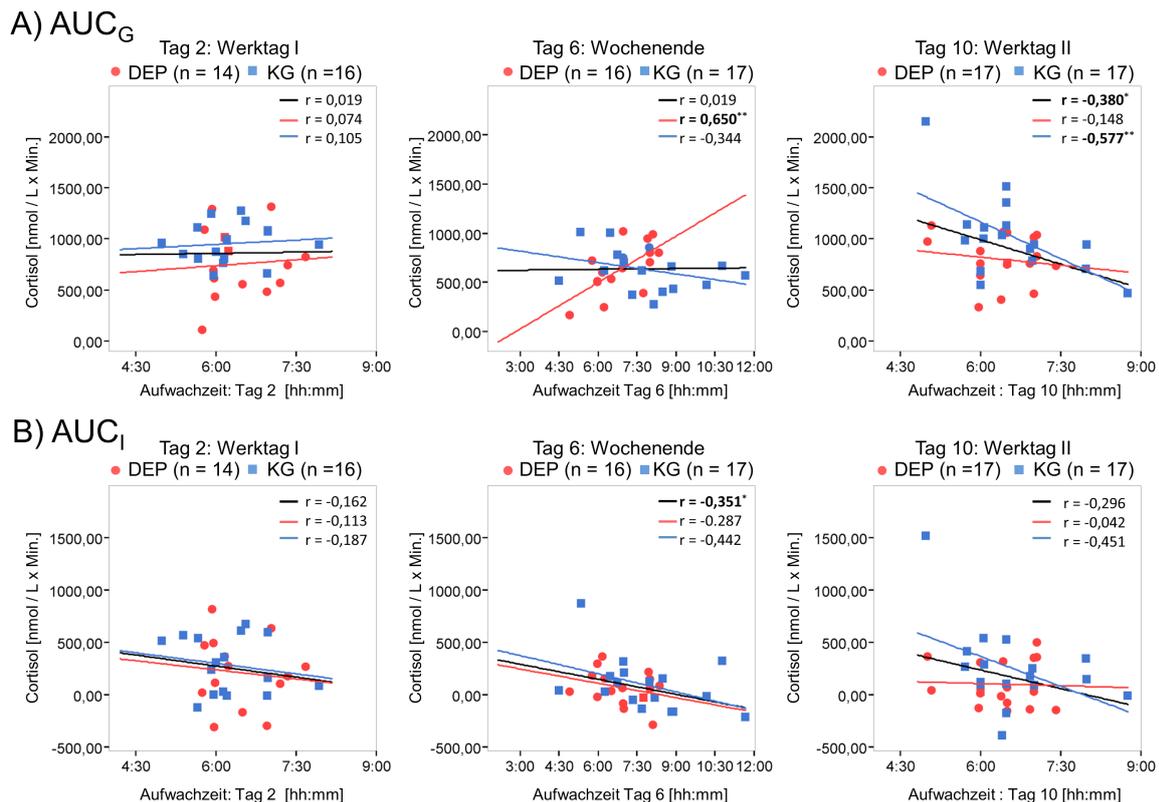


Abbildung 8 Scatterplots zu den linearen Zusammenhängen (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen Aufwachzeit und den CAR-Indices A) AUC_G und B) AUC_I an den drei Messzeitpunkten Tag 2 (Werktag I), Tag 6 (Wochenende) und Tag 10 (Werktag II). Gruppengrößen abhängig von den Adhärenzraten an den einzelnen Tagen.

-- Regressionsgerade GES, - - Regressionsgerade DEP, - - Regressionsgerade KG.

* $p < .05$, ** $p < .01$.

An Tag 2 lag ein Ausreißer in der Gruppe der depressiven Patienten für die Schlafdauer vor. Die non-parametrische Korrelationsanalyse erbrachte ein r_s zu AUC_G von .130 ($p = .659$) und zu AUC_I ein r_s von .218 ($p = .455$). Ein weiterer Ausreißer wurde am Wochenende (Tag 6) bei den Gesunden für den Parameter AUC_I identifiziert: r_s zwischen Schlafdauer und AUC_I betrug $-.348$ ($p = .171$), r_s zwischen Aufwachzeit und AUC_I betrug $-.439$ ($p = .078$). Schließlich war an Tag 10 für die Kontrollgruppe keine Normalverteilung des Parameters AUC_G gegeben (Prüfgröße des Kolmogorow-Smirnow-Test: 0.210, $df = 17$, $p = .045$), ebenso lagen bei dieser Gruppe für die AUC_I und auch für beide Schlafparameter Ausreißer vor. Die non-parametrischen Korrelationskoeffizienten für diese Gruppe waren: r_s zwischen Schlafdauer und AUC_G: $-.418$ ($p = .095$), zwischen Schlafdauer und AUC_I: $-.464$ ($p = .061$), zwischen Aufwachzeit und AUC_G: $-.407$ ($p = .105$) sowie zwischen Aufwachzeit und AUC_I: $-.384$ ($p = .129$).

Die der Arbeit zugrundeliegende Hypothese, dass die Schlafdauer und Aufwachzeit inter-individuelle Unterschiede in der CAR (AUC_G und AUC_I) prädiziert, wurde somit zusammenfassend lediglich partiell gestützt, d.h. vor allem eine längere

Schlafdauer und eine spätere Aufwachzeit bei Gesunden erwies sich mit einer verminderten CAR am Wochenende assoziiert. Hierbei wurden zwar keine statistisch-signifikanten Zusammenhänge identifiziert, es gingen jedoch mittlere Effektstärken hervor.

3.4.2 Prädiktion inter-individueller Differenzen in der Cortisol Awakening Response durch sekundäre subjektive und objektive Schlafparameter

Die sekundären Schlafparameter (Zubettgehzeit, Schlaflatenz und Schlafeffizienz sowie subjektive Erholsamkeit des Schlafs) wurden ebenfalls mit der in Kapitel 3.4.1 beschriebenen Auswertemethodik mit inter-individuellen Ansatz im Hinblick auf ihre Assoziation mit den CAR-Indices untersucht (Tabelle A.6-4, Tabelle A.6-5 und Tabelle A.6-6 im Anhang A.6).

Im Unterschied zu Schlafdauer und Aufwachzeit ergaben sich für diese Schlafparameter bei den gesunden Kontrollen nur schwache, nicht signifikante Zusammenhänge zu AUC_G und AUC_I am Wochenende. Lediglich die subjektive Erholsamkeit fand sich mit mittlerer Stärke zur AUC_G invers assoziiert ($r = -.316$, $p > .05$), d.h. je erholsamer der Schlaf war, desto größer war die AUC_G . Für die Gesunden ergaben sich z.T. starke Korrelationen an einem Werktag (Tag 2), die sich jedoch am nachfolgenden Werktag (Tag 10) nicht mehr aufzeigen ließen. Für die depressiven Patienten zeigte sich eine signifikante und starke Assoziation zwischen späterer Zubettgehzeit und einer geringeren AUC_G am Wochenende, ebenso ging zu diesem Messzeitpunkt eine geringere Schlafeffizienz mit einer niedrigeren AUC_G einher. Weitere zumindest mittelstark ausgeprägte Zusammenhänge ließen sich für die Gruppe der depressiven Patienten nicht messzeitübergreifend identifizieren.

3.4.3 Prädiktion intra-individueller Veränderungen in der Cortisol Awakening Response durch Schlafdauer und Aufwachzeit

Aus Kapitel 3.3.3 geht hervor, dass die CAR intra-individuellen Veränderungen unterliegt. Es wurde gezeigt, dass insbesondere das Gesamtcortisol (AUC_G) von Tag 2 (Werktag I) zu Tag 6 (Wochenende) absinkt, jedoch vom Wochenende zu Tag 10 (Werktag II) wieder ansteigt. Dieser Effekt wurde bei der Gruppe der gesunden Probanden stärker deutlich. In einer abschließenden Analyse wurde nun bezogen auf die Hypothese geprüft, ob diesen intra-individuellen Veränderungen der CAR entsprechende Veränderungen des Schlafs (Schlafdauer und Aufwachzeit) vorausgehen, d.h. ob eine Veränderung in Richtung längerer Schlafdauer (am Wochenende im Vergleich zum

Werktag) und eine Veränderung in Richtung spätere Aufwachzeit (am Wochenende im Vergleich zum Werktag) mit dem Absinken der CAR assoziiert waren. Hierzu wurden für alle Parameter (d.h. Schlafdauer, Aufwachzeit, AUC_G und AUC_I) Differenzwerte zwischen den beiden Werktagen und dem Wochenende berechnet.¹⁸ Anschließend erfolgten Korrelationsanalysen für diese Differenzwerte, zum einen für die Differenzen von Tag 2 (Werktag I) zu Tag 6 (Wochenende) und zum anderen für die Differenzen von Tag 6 (Wochenende) zu Tag 10 (Werktag II), jeweils separat für die intra-individuellen Veränderungen der Schlafdauer sowie der Aufwachzeit als Prädiktorvariablen für entsprechende Veränderungen der CAR-Indices.

Abbildung 9 zeigt die linearen Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Schlafdauer zu den Veränderungen der CAR (AUC_G und AUC_I) von Tag 2 (Werktag I) zu Tag 6 (Wochenende) und von Tag 6 (Wochenende) zu Tag 10 (Werktag II). Bei den gesunden Probanden war eine längere Schlafdauer am Wochenende gegenüber Tag 2 (Werktag I) sowohl mit einer entsprechend erniedrigten AUC_G als auch mit einer erniedrigten AUC_I signifikant und stark assoziiert, wobei sich dieser Zusammenhang in der zweiten Differenz (Wochenende zu Werktag II) nicht mehr abbildete. Da die AUC_I -Werte der ersten Differenz in der Gruppe der gesunden Probanden nicht normalverteilt waren bzw. ein Ausreißer vorlag, wurde hierfür der non-parametrische Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Dieser war gegenüber dem in Abbildung 9 B) angegebenen Wert ($r = -.698$, $p < .05$) deutlich geringer ($r_s = -.227$) und statistisch nicht signifikant. Für die Gruppe depressiver Patienten zeigte sich in beiden Differenzbildungen weder für AUC_G noch für AUC_I ein signifikanter oder starker Zusammenhang.

¹⁸ Aus Gründen der Übersichtlichkeit in den Abbildungen wurden die Differenzen so erstellt, dass für alle Parameter die Werte des Werktages von denen des Wochenendes subtrahiert wurden, d.h. positive Differenzen stehen für längere Schlafzeiten bzw. spätere Aufwachzeiten sowie für höhere CAR-Indices am Wochenende gegenüber dem Werktag.

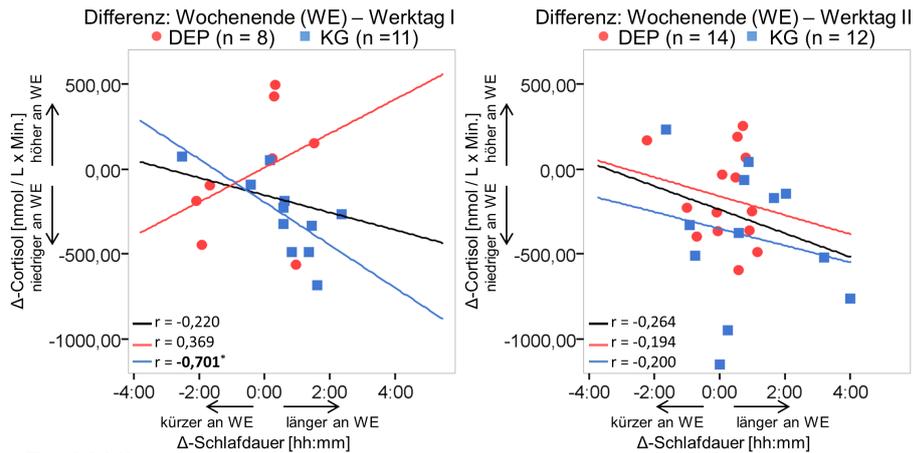
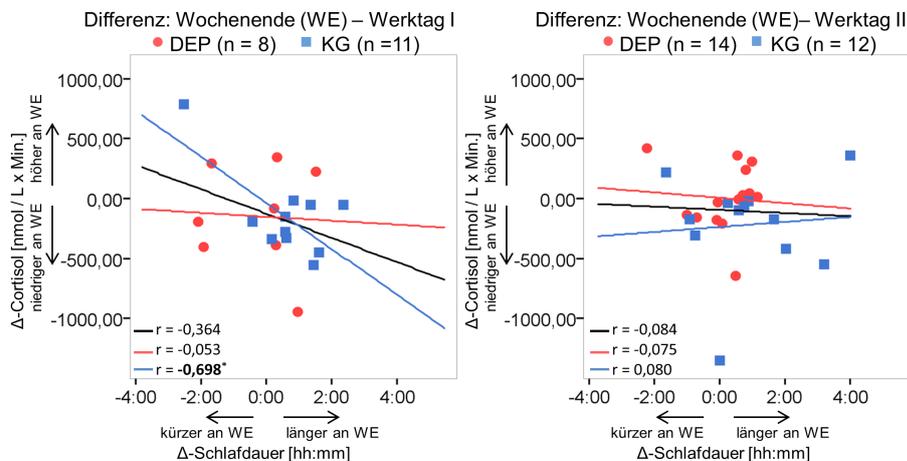
A) AUC_G B) AUC_I 

Abbildung 9 Scatterplots zu den linearen Zusammenhängen (gruppenübergreifend/-spezifisch) zwischen den Veränderungsindices (absolute Differenzen zwischen Werk- und Wochenendtagen) der Schlafdauer und A) Δ - AUC_G sowie B) Δ - AUC_I . Gruppengrößen abhängig von den Adhärenzraten an den einzelnen Tagen.

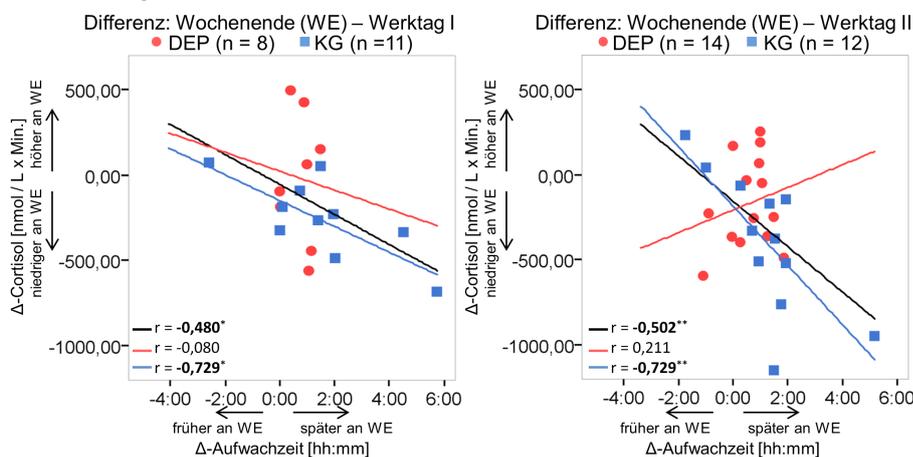
-- Regressionsgerade GES, - - Regressionsgerade DEP, - - Regressionsgerade KG,

* $p < 0.05$.

Aus Abbildung 10 gehen die linearen Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Aufwachzeit zu den Veränderungen der CAR-Indices (AUC_G und AUC_I) von Tag 2 (Werktag I) zu Tag 6 (Wochenende) und von Tag 6 (Wochenende) zu Tag 10 (Werktag II) hervor. Eine spätere Aufwachzeit am Wochenende (sowohl gegenüber Tag 2 als auch gegenüber Tag 10) war gruppenübergreifend mit einer verringerten AUC_G assoziiert. Die Korrelationen waren signifikant und zeigten einen mittleren bis starken Zusammenhang, wobei dies (vgl. Abbildung 10: A)) vor allem durch die gesunde Kontrollgruppe bedingt war (r jeweils .729 und $p < .05$ bzw. $< .01$). Angesichts der Ausreißer in den Differenzen der Aufwachzeiten bei den gesunden Kontrollprobanden wurde hier ebenfalls der non-parametrische Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet: Dieser zeigte signifikante und starke Assoziationen der Differenzen in den

Aufwachzeiten mit der AUC_G -Differenz zwischen Tag 2 und Tag 6 ($r_s = -.752, p < .01$) sowie zwischen Tag 6 und Tag 10 ($r_s = -.697, p < .05$). Für die Gruppe depressiver Patienten zeigten sich in Bezug auf die AUC_G für beide Differenzwertbildungen nur statistisch nicht bedeutsame und schwache Zusammenhänge. Zu den intra-individuellen Veränderungen der AUC_I (Abbildung 10: B)) erwiesen sich die Differenzen in der Aufwachzeit nur von Tag 2 (Werktag I) zu Tag 6 (Wochenende) signifikant und stark assoziiert, was wiederum durch die Gruppe der gesunden Kontrollen vermittelt wurde. Dieser Effekt hielt jedoch einer ausreißerbedingten non-parametrischen Betrachtung nicht mehr stand (r_s für die gesunde Kontrollgruppe = $-.383, p = .245$).

A) AUC_G



B) AUC_I

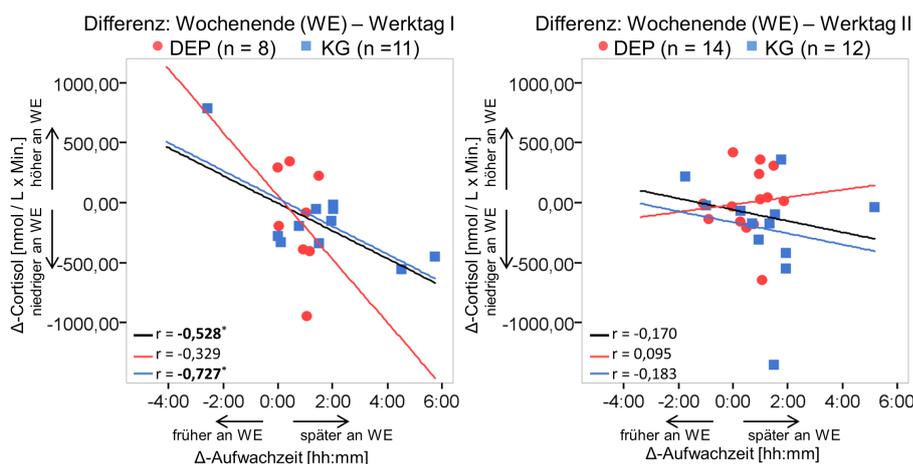


Abbildung 10 Scatterplots zu den linearen Zusammenhängen (gruppenübergreifend/-spezifisch) zwischen den Veränderungsindizes (absolute Differenzen zwischen Werk- und Wochenendtagen) der Aufwachzeit und A) $\Delta-AUC_G$ sowie B) $\Delta-AUC_I$. Gruppengrößen abhängig von den Adhärenzraten an den einzelnen Tagen.

-- Regressionsgerade GES, -- Regressionsgerade DEP, -- Regressionsgerade KG,

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Zusammenfassend zeigte sich bei Auswertung der intra-individuellen Veränderungen in Parametern des Schlafs (Schlafdauer und Aufwachzeit) und der CAR (AUC_G und AUC_I), dass ausschließlich bei gesunden Kontrollen eine (im Vergleich zu Werktagen) verspätete Aufwachzeit am Wochenende prädiktiv für eine vergleichsweise geringere CAR (v.a. der AUC_G) war. Die Zusammenhänge waren nicht nur statistisch signifikant und von einer starken Effektstärke geprägt, sondern zeigten sich – im Gegensatz zur Schlafdauer – konsistent sowohl in den Differenzen von Tag 2 (Werktag I) zu Tag 6 (Wochenende) als auch von Tag 6 (Wochenende) zu Tag 10 (Werktag II). Somit war ein Absinken der AUC_G von Tag 2 zu Tag 6 mit vergleichsweise späteren Aufwachzeiten verknüpft und ein nachfolgendes Ansteigen der AUC_G an Tag 10 erneut an die vergleichsweise früheren Aufwachzeiten gekoppelt. Für die AUC_I konnte dies hingegen nicht konsistent nachgewiesen werden, ebenso wenig konnte dieses Muster für die Gruppe der depressiven Patienten identifiziert werden.

4 Diskussion

Vor dem Hintergrund des chronobiologischen Erklärungsansatzes der Depression als einer circadianen Rhythmusstörung mit einer Desorganisation und Desynchronisierung verschiedener circadianer Bio-Rhythmen wie der HPA-Achse und des natürlichen Schlaf-Wach-Rhythmus (Hajak und Landgrebe, 2010) wurden in einer quasi-experimentellen Gruppenvergleichsstudie depressive Patienten und gesunde Kontrollen auf Verbindungen zwischen Auffälligkeiten des Schlafs und der Pathophysiologie von Depressionen in Form einer Dysregulation der HPA-Achse hin untersucht. Hierzu wurden wochentags und am Wochenende subjektive und objektive (mittels Aktigraphie) Schlafparameter erhoben sowie die CAR als Indikator für die HPA-Achsen-Aktivität bestimmt und auf inter-individueller wie auf intra-individueller Ebene auf einen potentiellen prädiktiven Zusammenhang hin untersucht.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie kritisch diskutiert (Kapitel 4.1). Im Anschluss wird auf methodische Aspekte sowie Limitationen der Studie eingegangen (Kapitel 4.2) und anschließend ein Ausblick gegeben (Kapitel 4.3).

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Schlaf von Patienten- und Kontrollgruppe

In dieser Studie zeigten Depressive gegenüber einer – im Hinblick auf Alter und Geschlecht vergleichbar zusammengesetzten – Kontrollgruppe gesunder Probanden eine schlechtere subjektive Schlafqualität, sowohl im retrospektiven Selbstbeurteilungsverfahren (PSQI), als auch auf Basis von morgendlichen Erholsamkeitsratings des unmittelbar zurückliegenden Nachtschlafs im Schlaftagebuch. Für den PSQI konnten hochsignifikante Gruppenunterschiede mit hohen Effektstärken gefunden werden, während sich für die Erholsamkeitsratings mittelgradige Effekte und ein inferenzstatistischer Trend zeigten. Bei den aktigraphischen Schlafparametern ließ sich mit mittlerer Effektstärke eine signifikant geringere Schlafeffizienz bei der Gruppe depressiver Patienten aufzeigen. Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen früherer Studien, bei denen die subjektive Schlafqualität (Motivala et al., 2006; Mayers et al., 2003) und die aktigraphische Schlafeffizienz (Robillard et al., 2015; Korszun et al., 2002) von Depressiven ebenfalls geringer ausfiel als die von Gesunden. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigten für die depressiven Patienten durchschnittliche Schlafeffizienzen, die im Mittel

an allen drei Messzeitpunkten konsistent unter 85% lagen, was den allgemeinen Cut-Off für eine klinisch-signifikante verminderte Schlafeffizienz markiert (Bliwise, 2011). Hingegen lagen die durchschnittlichen Schlafeffizienzen der gesunden Probanden messzeitpunktübergreifend über 85% (jedoch unter 90%), wobei in anderen Studien mit Gesunden z.T. höhere Schlafeffizienzen (> 90%) berichtet wurden (z.B. Korszun et al., 2002).

Bei den weiteren behavioralen (Zubettgezeit) sowie aktigraphisch erfassten Parametern der Schlafkontinuität (SOL, TST, Aufwachzeitpunkt) konnten nur geringe und statistisch nicht-signifikante Gruppenunterschiede abgebildet werden. Diese Befunde decken sich z.T. nicht mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden spätere Zubettgeh- und Aufwachzeiten (vgl. z.B. Robillard et al. (2015)) oder längere TST und WASO (siehe z.B. Hori et al. (2016)) aufgezeigt werden konnten. Die Studien beruhen jedoch auf Befunden von depressiven Patienten, die im ambulanten Setting untersucht wurden, während die Patienten dieser Studie stationär behandelt wurden und somit zu vorgegebenen Zeiten für Bett- oder Nachtruhe bzw. Frühstückszeiten angehalten wurden, womit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse deutlich eingeschränkt ist.

Fasst man die Befunde zu subjektiven und objektiven Schlafparametern im Hinblick auf Unterschiede zwischen Depressiven und gesunden Kontrollprobanden zusammen, so zeigt sich, dass sich Unterschiede in dieser Studie sehr viel deutlicher in den subjektiven Maßen der Schlafqualität abbildeten als in den objektiven Schlafparametern. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass depressive Personen tendenziell dazu neigen, ihren Schlaf subjektiv schlechter einzuschätzen als Gesunde (Buysse et al., 1989) und häufig unter einer verzerrten Verarbeitung von Schlafinformationen und einer verzerrten Schlafwahrnehmung leiden (Kung et al., 2015). Auch nehmen sie ihren Schlaf negativer wahr als gesunde Personen (Rotenberg et al., 2000; Armitage et al., 1997). Gesunde Personen tendieren hingegen dazu, ihren Schlaf subjektiv zu überschätzen (vgl. z.B. Jackowska et al. (2011) oder auch Voderholzer et al. (2003)).

Zwischen dem Schlaf an den beiden Werktagen und am Wochenende ergaben sich signifikante gruppenübergreifende Unterschiede: subjektiv wurde der Schlaf sowohl von den depressiven Patienten als auch von den gesunden Kontrollen am Wochenende erholsamer bewertet als an den Werktagen. Bei den aktigraphisch erhobenen Schlafparametern fanden sich am Wochenende signifikant spätere Zubettgeh- bzw.

Aufwachzeiten (bei Zubettgehzeiten signifikant nur zu einem WT). Für die anderen Schlafparameter TST, SE und SOL zeigten sich keine Zeiteffekte mit Unterschieden zwischen Werktagen und Wochenende. Wenige Studien haben bisher die Unterschiede von subjektivem und objektivem Schlaf an Wochentagen und am Wochenende untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie entsprechen den wenigen bisher vorliegenden Daten aus früheren Untersuchungen: So konnten auch in anderen Fragebogen- und Aktigraphie-gestützten Studien gezeigt werden, dass sowohl von gesunden als auch von psychisch kranken Personen der Schlaf am Wochenende subjektiv besser bewertet wird (Cabanel et al., 2015) und sich aktigraphisch am Wochenende bei gesunden jungen Probanden spätere Zubettgeh- und Aufwachzeiten aufzeigen lassen (Miller et al., 2010; Tworoger et al., 2005). Neben späteren Zubettgeh- und Aufwachzeiten fanden sich in der PSG-gestützten Studie von Petersen et al. (2017) am Wochenende zusätzlich noch weitere Unterschiede in der Schlafarchitektur (u.a. signifikante Zunahmen von N1 bzw. N3 und signifikante Abnahmen von N2 und REM-Schlaf). Die diesen Effekten zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht einfach zu differenzieren, da das Wochenende nicht nur einen Tag mit verändertem Schlafverhalten markiert, sondern auch von kompensatorischen Prozessen im Sinne eines „social-jetlags“ (Roenneberg et al., 2013; Wittmann et al., 2006). Daneben ist das Wochenende von einem geringeren Stressniveau begleitet, was zu einer Zunahme von Tiefschlaf zu führen scheint (Petersen et al., 2017). Es ist durchaus möglich, dass die Teilnehmer dieser Studie ähnliche Veränderungen der Schlafarchitektur zeigten, welche bedingt durch die technisch-methodischen Limitationen der Aktigraphie nicht erfasst werden konnten. Es ging nicht in die Auswertung der Studie ein, ob intra-individuelle Veränderungen in den Zubettgeh- und Aufwachzeiten vom Werk- zu Wochenendtag mit inter-individuellen Unterschieden in der circadianen Präferenz (Chronotyp) assoziiert sind. Hier wäre zu erwarten gewesen, dass Abendtypen unter einem größeren Kompensationsdruck am Wochenende stehen und somit eine größere Differenz in den Schlafzeiten zwischen Werk- und Wochenendtagen zeigen, wie dies auch aus anderen Studien hervorgeht (z.B. Vitale et al., 2015). Da der Anteil von Abendtypen in dieser Studie gering war, lediglich vier Personen in der Patientengruppe und zwei in der Kontrollgruppe waren Abendtypen entsprechend der gängigen MEQ-Klassifikation (Griefahn et al., 2001), und der deskriptive Charakter in der Analyse der beiden Kernvariablen (Schlaf und CAR) priorisiert wurde, wurde von einer diesbezüglichen gesonderten Auswertung oder Berücksichtigung des Chronotyps als Kontrollvariable abgesehen.

4.1.2 Cortisol Awakening Response von Patienten- und Kontrollgruppe

Beim Vergleich der CAR zwischen Depressiven und Gesunden waren in dieser Studie nur tendenzielle Unterschiede mittlerer Effektstärke nachweisbar mit einem eher verminderten Gesamtcortisol (AUC_G) bei den depressiven Patienten während der Woche (Werktag I und Werktag II). Am Wochenende bildeten sich für die AUC_G zwischen den beiden Gruppen hingegen nur schwache statistisch unbedeutsame Unterschiede ab. Für den Parameter AUC_I , der als indikativ für die dynamische Komponente bzw. Reagibilität der CAR angesehen wird, gingen sowohl an Werk- wie an Wochenendtagen nur schwache bzw. statistisch nicht-bedeutsame Gruppenunterschiede hervor.

Die Forschung zur CAR bei Depressiven und Gesunden hat bisher recht heterogene Befunde geliefert. Beim inter-individuellen Vergleich der CAR fanden sich bei depressiven Patienten sowohl erhöhtes (Vreeberg et al., 2009; Bhagwagar et al., 2005), als auch vermindertes Gesamtcortisol bzw. AUC_G (Stetler und Miller, 2005) und auch für die AUC_I ist die Studienlage nicht eindeutig, denn häufig wurden die Unterschiede für AUC_I und/oder AUC_G in früheren Studien ebenfalls nicht signifikant (Rhebergen et al., 2015; Dedovic et al., 2010). Dass die AUC_G von depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen in dieser Studie an Werktagen reduziert war, könnte mit besonderen Merkmalen der Stichprobe zusammenhängen. Der Großteil der depressiven Patienten wurde psychopharmakologisch behandelt, zumeist mit einem SSRI. Aus der Studie von Ruhe et al. (2015) geht hervor, dass die AUC_G – nicht aber der dynamische Reagibilitätsparameter der CAR (Differenz zwischen Cortisol beim Aufwachen und nach 30 Minuten) – unter der Behandlung mit dem SSRI Paroxetin absank, womit ein bekannter inhibitorischer Effekt von SSRI auf die Hyperaktivität der HPA-Achse bei depressiven Patienten (z.B. Nikisch et al., 2005) auch für die CAR aufgezeigt werden konnte. Insofern ist anzunehmen, dass ein Anteil der geringer ausfallenden AUC_G bei depressiven Patienten an Werktagen auf die Medikation zurückzuführen ist, der sich wie bei Nikisch et al. (2005) auch in dieser Arbeit sehr differentiell nur für das morgendliche Gesamtcortisol (AUC_G) zeigte. In diesem Kontext ist anzumerken, dass die Patienten psychopharmakologisch sehr heterogen auf unterschiedliche Medikamente eingestellt waren (u.a. auf SSRI, SSNRI, Agomelatin und z.T. zusätzlich Kombinationen mit niederpotenten Neuroleptika), die wiederum sehr unterschiedlich mit der HPA-Achse interagieren (Scharholz et al. 2010) und somit die Binnenvarianz innerhalb der depressiven Patientengruppe – bei zwei von drei Messzeitpunkten war dies für die AUC_G gegeben - vergrößern. Es verbleibt jedoch die Frage, warum mittlere Gruppenun-

terschiede nur an Werktagen, nicht jedoch am Wochenende aufgezeigt werden konnten, was nicht unabhängig von den intra-individuellen Veränderungen der CAR-Indices (d.h. zwischen den Messzeitpunkten) diskutiert werden kann.

Die Analyse der CAR von Depressiven und Gesunden auf intra-individuelle Veränderungen zeigte starke und signifikante Effekte, die sich deutlich zwischen den Gruppen unterschieden. Die AUC_G sank in der Gesamtgruppe von Werktag I zum Wochenende ab, um dann vom Wochenende zu Werktag II wieder anzusteigen. Diese Effekte wurden jedoch in sehr viel stärkerem Ausmaß durch die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden befördert: Bei den gesunden Probanden zeigten sich durchweg hohe Effektstärken ($d > 0.8$), während diese für die depressiven Patienten geringer ausfielen. Für den Parameter AUC_I ergab sich ein vergleichbares Muster, jedoch weniger stark mit allenfalls mittleren und nicht-signifikanten Effekten und zudem waren die Veränderungen zwischen Depressiven und Gesunden weniger stark ausgeprägt als für den Parameter AUC_G . Bei diesen Befunden zu messzeitpunktbezogenen Veränderungen (v.a. die zwischen der Werktagen und dem Wochenende) ist hervorzuheben, dass die Richtung der Veränderung, d.h. ein Absinken der AUC_I von einem Werktag im Vergleich zu Wochenendtag, mit den bislang vorliegenden Studienergebnissen an ausschließlich gesunden Probanden (Thorn et al., 2006; Kunz-Ebrecht et al., 2004; Schlotz et al., 2004) und der bisher einzigen Studie an (remittierten) depressiven Patienten und Gesunden (Aubry et al., 2010) übereinstimmt, die ein vergleichbares Muster zeigten: Eine signifikante Abnahme der AUC_G vom Werktag zum Wochenende, die sich nur bei Gesunden – nicht jedoch bei den remittiert depressiven Patienten – abbilden ließ. Insofern stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hiermit in Einklang, erweitern diese aber um ein bislang noch nicht bekannten Gesichtspunkt, der durch das (A-B-A)-Design der Studie hervorging: Es handelte sich hierbei tatsächlich um einen reversiblen Effekt, d.h. das Absinken der AUC_G am Wochenende war gefolgt von einem (erneuten) Anstieg der CAR an Werktag II in der Kontrollgruppe, was in der Weise bislang noch nicht gezeigt wurde. Eine Erklärung für diesen Befund könnte darin bestehen, dass das Stresserleben bei den stationär behandelten depressiven Patienten gleichmäßiger über die Wochentage verteilt war, während dies bei Gesunden (bedingt durch Arbeitsanforderungen) stärker auf Werktage konzentriert war. Die Stresstagebuchaufzeichnungen (mit einer abendlich durchgeführten qualitativen Angabe eines antizipatorischen Stressereignisses für den Folgetag) wiesen allerdings nicht in diese Richtung: es bestanden nur schwache Assozi-

ationen (punktbiseriale Korrelationen) zwischen antizipativem Stress und der CAR pro Messzeitpunkt und auch deskriptiv zeigten sich keine systematischen Veränderungen des Stresserlebens zwischen Werk- und Wochenendtagen, die mit denen in der CAR einhergingen (z.B. nahmen die Angaben von antizipierten Stresserlebnissen bei den Gesunden von Werktag I zu Wochenende zwar ab, nahmen jedoch im weiteren Verlauf zum Werktag II weiter ab). In diesem Kontext ist auch zu ergänzen, dass das Wochenende offenbar die an Werktagen abbildbaren CAR-Unterschiede von depressiven Patienten und gesunden Kontrollen abschwächt, wobei die diesem Effekt zugrundeliegenden Mechanismen noch unklar verbleiben und an späterer Stelle im Zusammenhang mit eventuell involvierten Schlafvariablen im Kapitel 4.1.3 aufgegriffen und diskutiert werden.

Aus der Literatur sind Zusammenhänge zwischen diversen soziodemographischen, klinischen oder situativen Faktoren (wie z.B. Geschlecht, Alter oder auch BMI) und der CAR beschrieben (vgl. z.B. Fries et al. (2009) und Kapitel 1.3.2). Einige dieser zeitlich stabileren oder auch potentiell fluktuierenden (z.B. aktuelles Stresserleben) Faktoren wurden in dieser Studie messzeitpunktweise auf Zusammenhänge zur CAR mituntersucht. Dabei zeigten sich nur in der Gruppe der depressiven Patienten bei Alter und BDI-II substantielle, messzeitübergreifende signifikante Zusammenhänge von mittlerer bis großer Effektstärke. Höhere Scores im BDI-II, also höhere subjektive Schweregrade der depressiven Symptomatik, waren negativ mit der CAR (AUC_I und AUC_G) assoziiert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Roozendaal et al. (2012) in ihrer Studie an Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose, wo eine geringere AUC_I ebenfalls mit schwergradigeren depressiven Symptomen einherging und AUC_G hingegen nicht mit dem BDI-II-Score korreliert war, während u.a. Bhagwagar et al. (2005) keinen Zusammenhang zwischen BDI-Score und CAR (Gesamtcortisol, AUC_G) feststellen konnten. Höheres Alter war ebenfalls mit einem geringeren Anstieg der CAR (geringere AUC_I) und einem geringeren Gesamtcortisol (AUC_G) verbunden. Übereinstimmend hierzu fanden Haeney et al. (2010) bei älteren depressiven Personen eine reduzierte CAR (AUC_G) im Vergleich zu jüngeren depressiven Personen, während zwischen älteren depressiven und älteren gesunden Personen keine Unterschiede festgestellt werden konnten. In anderen Studien wurden dagegen Unterschiede gefunden, so z.B. bei Rhebergen et al. (2015), wo ältere depressive Personen eine verringerte AUC_I im Vergleich zu Nicht-Depressiven zeigten.

Für die Faktoren Geschlecht, Raucherstatus, MEQ-Summenscore, BMI, Psychopharmakotherapie und antizipativen Stress konnten in dieser Studie keine substantiellen und konsistenten, messzeitübergreifenden Beziehungen zur CAR gefunden werden. Dies soll als deskriptiver Befund verbleiben, da auf eine statistische Berücksichtigung als explizite Kontrollvariablen (z.B. einer multiplen Korrelationsanalyse) aus Gründen der hierfür eingeschränkten Voraussetzungen (v.a. der niedrigen Fallzahl) verzichtet wurde.

4.1.3 Prädiktion der Cortisol Awakening Response durch Schlafdauer und Aufwachzeit

Der Hauptfragstellung der Arbeit, die Untersuchung eines prädiktiven Werts des Schlafs – speziell der Schlafdauer und der Aufwachzeit – für die CAR, wurde mit zwei Auswertungsansätzen nachgegangen. Zuerst wurde untersucht, ob inter-individuelle Variationen des Schlafs mit denen der CAR an dem jeweiligen Messzeitpunkt zusammenhängen. Inter-individuelle Variationen der CAR finden sich jedoch mit einer Reihe von zeitlich stabileren Merkmalen assoziiert, u.a. mit Alter und Geschlecht (Review von Stalder et al. (2016)), Persönlichkeitsvariablen wie Neurotizismus (Montoliu et al., 2020) oder frühen kritischen Lebensereignissen in Verbindung mit genetischen Polymorphismen (Klaus et al., 2018). Aus diesem Grund wurde die CAR ebenso in ihren intra-individuellen Veränderungen untersucht, womit – bei gegebener Stabilität bzw. Kontrolle der o.g. Faktoren – danach gefahndet werden konnte, ob die CAR mit Parametern des vorausgehenden Schlafs zusammenhängen.

Während sich messzeitpunktweise lediglich ein tendenzieller prädiktiver Wert für die inter-individuelle Variabilität der CAR fand, wobei bei Gesunden längere Schlafdauern und spätere Aufwachzeiten mit einer geringeren AUC_G und AUC_I einhergingen (konstant mittlere Effektstärken nur am Wochenende), bildete sich hingegen sehr viel deutlicher ab, dass die intra-individuellen Veränderungen der CAR, d.h. die Differenzen zwischen den Werktagen und dem Wochenende, mit entsprechenden Veränderungen der Schlafparameter zusammenhängen: spätere Aufwachzeiten am Wochenende (im Vergleich zu den beiden Werktagen) gingen ausschließlich bei den gesunden Probanden der Kontrollgruppe mit einer geringen CAR (AUC_G) einher. Bei diesem Befund sind drei Aspekte hervorzuheben: 1) der prädiktive Wert der am Wochenende späteren Aufwachzeit (im Vergleich zu dem Werktagen) für den CAR-Index AUC_G zeigte sich konsistent in beiden Differenzwerten (d.h. in der Veränderungen von Werktag I

zum Wochenende, und auch in der Veränderungen vom Wochenende zu Werktag II), 2) die Zusammenhänge waren signifikant und entsprachen einer hohen Effektstärke und schließlich 3) waren diese nur gruppenspezifisch, d.h. ausschließlich bei den gesunden Kontrollen, nachweisbar. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass bei Gesunden der Schlaf am Wochenende in irgendeiner Weise in das Absinken der AUC_G involviert ist, auch wenn hieraus keine kausale Beziehung abgeleitet werden kann.

Das inverse Verhältnis von Aufwachzeitpunkt und CAR bei Gesunden steht im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien zur intra-individuellen (Stalder et al., 2010b; Williams et al., 2005; Federenko et al., 2004) und auch zur inter-individuellen Variabilität der CAR (Kudielka und Kirschbaum, 2003; Edwards et al., 2001). Bezogen auf den o.g. Befund, dass intra-individuelle Veränderungen (zwischen Werk- und Wochenendtag) des Schlafs mit denen der CAR assoziiert waren, sind jedoch drei Aspekte zu nennen, die den diesbezüglichen Stand der Forschung erweitern: 1) Die Aufwachzeiten in dieser Studie wurden objektiv (d.h. aktigraphisch) ermittelt und beruhen nicht auf den Angaben in einem Schlafprotokoll. 2) Der Zusammenhang zwischen späterer Aufwachzeit am Wochenende und niedrigerer AUC_G folgte einer Linearität, d.h. je später die Aufstehzeit am Wochenende im Vergleich zum Werktag war, desto stärker sank die AUC_G , was aus anderen Studien (z.B. Kudielka und Kirschbaum, 2003) lediglich aus Gruppenvergleichen (early vs. late awakening) und ohne intra-individuelle Referenz zur Aufwachzeit anderer Tage vollzogen wurde. 3) Eine erniedrigte CAR am Wochenende als Artefakt mangelnder Adhärenz, die am Wochenende ausgeprägter zu sein scheint als an Wochentagen (Thorn et al., 2006), kann in dieser Studie aufgrund der erfolgten Adhärenzprüfung ausgeschlossen werden.

Die Befunde über ein inverses Verhältnis von Schlafdauer und CAR aus früheren Studien (Kumari et al., 2009; Williams et al., 2005; Wüst et al., 2000) konnten in dieser Studie lediglich an einzelnen Messzeitpunkten bzw. für nur eine Werktag-Wochenende-Differenz bestätigt werden. In diesem Zusammenhang ist kritisch anzumerken, dass die aktigraphisch erfassten Schlafparameter (hierunter Schlafdauer und Aufwachzeit, aber auch weitere wie die Schlafeffizienz oder die Wachzeit nach Schlafbeginn) alleine durch ihre Definition und Kalkulation eng miteinander korreliert sind. So ist z.B. eine längere Schlafdauer – abhängig von anderen Parametern wie Zubettgehzeit – per se mit späteren Aufwachzeiten verbunden. Im Rahmen des deskriptiven Ansatzes wurde in dieser Studie, wie bereits oben erwähnt, aus methodischen Gründen auf statistische Ansätze unter Kontrolle konfundierender Variablen verzichtet. Die Frage,

ob von der einen Variable (z.B. Aufwachzeit) ein von der anderen Variable (z.B. Schlafdauer) unabhängiger prädiktiver Wert ausgeht, könnte mit Regressions- oder Mediationsanalysen untersucht werden. Ebenso wären experimentelle Untersuchungen denkbar, in der die eine Variable (z.B. Schlafdauer) konstant gehalten wird, jedoch unterschiedliche Zeitfenster des Schlafens bzw. Aufwachzeiten in ihren Effekten auf die CAR miteinander verglichen werden.

Es bleibt unklar, warum insbesondere der CAR-Index AUC_G und weniger stark bzw. weniger konsistent der Index AUC_I mit Schlafparametern assoziiert war, wenngleich diese differentielle Reagibilität der beiden Parameter auch aus anderen Studien hervorgeht (z.B. Ruhe et al. (2014)), so dass die dynamische Komponente der CAR – ausgedrückt durch die AUC_I – möglicherweise stärker mit „trait-like“ Variablen zusammenhängt als mit aktuellen Schlafvariablen. Ebenso könnten statistische Gründe bei der Differenzwertbildung im Kontext der AUC_I eine Rolle spielen, die die Ausgangslagenabhängigkeit von S1 nicht angemessen berücksichtigt und die Validität dieses Index einschränkt.

Bei den Depressiven prädizierten Aufwachzeit und Schlafdauer die CAR weder konsistent messzeitpunktspezifisch noch beim Vergleich der intra-individuellen Variabilität zwischen Wochenende und Werktagen. Dieses Ergebnis bestätigt aktigraphisch die bereits durch subjektive Methoden gefundenen Ergebnisse an Depressiven von Stetler und Miller (2005), bei denen die Aufwachzeit nicht mit der CAR assoziiert war, und von Santiago et al. (2020), bei denen die Schlafdauer ebenfalls keinen Einfluss auf die CAR hatte. Dagegen konnten in dieser Studie die Ergebnisse von Vargas et al. (2017), die darauf hindeuteten, dass der Einfluss von depressiven Symptomen auf die CAR, abgesehen vom Geschlecht, von der Tatsache abhing, wie sich Schweregrad der Depression im BDI zur TST verhielt, nicht aufgezeigt werden.

Dass lediglich ein differentieller prädiktiver Wert des Schlafs auf die CAR für die Gesunden gefunden wurde, kann daran liegen, dass mit Schlafdauer und Aufwachzeit lediglich zwei Schlafparameter der Schlafkontinuität, nicht aber die Schlafarchitektur untersucht wurden. Es ist durchaus möglich, dass die Pathologie des Schlafes bei depressiven Patienten insbesondere in der Schlafarchitektur liegt und Veränderungen in der Schlafarchitektur wie erhöhter REM-Schlaf oder verminderter Slow Wave Sleep, welche durch die Aktigraphie nicht abgebildet werden können, viel stärker in die Dysregulation der HPA-Achse involviert sind (Vgontzas et al., 1999). In diese Richtung verweisen auch Befunde, wonach insbesondere bei Gesunden der Tiefschlafanteil nega-

tiv mit der AUC_G korreliert war, wobei sich dieser Zusammenhang – wie in der vorliegenden Arbeit – in der AUC_I ebenso wenig abbilden ließ. Insofern kann spekuliert werden, dass bei depressiven Patienten aufgrund der insgesamt veränderte Schlafarchitektur (u.a. mit vermindertem Tiefschlaf und einer qualitativ veränderten homöostatischen Regulation des Tiefschlafs über die einzelnen Schlafzyklen hinweg (Nutt et al., 2008)) das kompensatorische längere Schlafen bzw. spätere Aufstehen am Wochenende keine tiefschlafanteilsabhängige Inhibition der HPA-Aktivität ermöglicht.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass sich insbesondere bei intra-individuellen Analysen (d.h. Veränderungen zwischen Werk- und Wochenendtagen) ein prädiktiver Wert des der CAR unmittelbar vorausgehenden Nachtschlafs (v.a. der Aufwachzeit) herausbildete. Dieser war spezifisch für gesunde Probanden, nicht jedoch für depressive Patienten. Am konsistentesten zeigte sich dieser Zusammenhang für die morgendliche Gesamtcortisolsekretion (AUC_G).

4.2 Methodische Aspekte und Limitationen

4.2.1 Methodische Aspekte

Im Gegensatz zu den meisten Studien, wurden für die vorliegende Arbeit die subjektiven und objektiven Schlafparameter und die CAR nicht an einem einzelnen Tag erhoben, sondern es kam ein Design mit insgesamt drei Messzeitpunkten zum Einsatz, wobei zwei Werktage und ein Wochenendtag eingeschlossen waren (wie u.a. in den Consensus-Guidelines empfohlen (vgl. Stalder et al., 2016)). Dadurch wurden sowohl die Woche als auch das Wochenende erfasst und konnten gegenübergestellt werden.

Die CAR scheint ein stark state-abhängiges Phänomen zu sein und erheblichen intra-individuellen Schwankungen zu unterliegen (Stalder et al., 2010b). Aufgrund des Studiendesigns mit multiplen Messungen war es möglich sowohl inter-individuelle Differenzen als auch intra-individuelle Veränderungen/Variationen bei der CAR und auch beim Schlaf zu untersuchen.

Während in Bezug auf die morgendlichen Speichelproben einige Adhärenzaspekte wie z.B. nicht zu rauchen oder sich nicht die Zähne zu putzen nicht überprüft wurden bzw. nicht überprüft werden konnten, konnten durch den Einsatz der Aktigraphie Aufwachzeiten und Zeitpunkt der ersten Speichelprobe (S1) abgeglichen und diesbezüglich eine Adhärenzprüfung durchgeführt werden. Es konnte somit – im Gegensatz zu vielen anderen Studien, in denen die Adhärenz nicht überprüft wurde – sichergestellt

werden, dass auch Messungen mit geringen zeitlichen Abweichungen vom Protokoll, was erhebliche Konsequenzen für die gemessenen Werte hat (Clow et al., 2004), ausgeschlossen wurden, was die Güte der erhobenen CAR-Werte erhöht. Durch die Adhärenzprüfung ergab sich eine hohe Ausschlussquote, was die Notwendigkeit einer objektiven Verifizierung der Cortisol-Probenzeiten unterstreicht. Häufig waren die Differenzen nur wenig größer als der Cut-off-Wert von 5 Minuten. Die Adhärenzraten zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden unterschieden sich im Gegensatz zu anderen Studien (Broderick et al., 2004) kaum. Die Gründe für Non-Adhärenz sind vielfältig, wobei höhere Einkommen und eine höhere Schulbildung mit höheren Adhärenzraten einherzugehen scheinen (Golden et al., 2014). Jüngste Erkenntnisse deuten allerdings darauf hin, dass auch gut motivierte Studienteilnehmer häufig nicht in der Lage sind, ihren Aufwachzeitpunkt genau zu identifizieren (Stalder et al., 2016).

4.2.2 Limitationen

4.2.2.1 Studienkollektiv und Studiendesign

Eine Hauptlimitation der vorliegenden Studie ist die relativ geringe Fallzahl mit 46 Studienteilnehmern, jeweils 23 Teilnehmer in der Patienten- und in der Kontrollgruppe, und die damit einhergehende eingeschränkte Testpower. Es ist denkbar, dass die statistische Power angesichts dieser Stichprobengröße zu gering war, um erwartete substanzielle Gruppenunterschiede (z.B. zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen im Hinblick auf aktigraphische Schlafparameter) oder Zusammenhänge zu detektieren. Auch können Ausreißer bei geringeren Fallzahlen stärker ins Gewicht fallen. Für einige Parameter konnten dennoch signifikante Effekte gezeigt werden. Die geringe Stichprobengröße, die zu einem großen Teil auf Ausschlüsse wegen Non-Adhärenz zurückzuführen ist, war zudem dafür verantwortlich, dass für die Untersuchung zur Vorhersage der CAR durch Schlafparameter keine komplexeren statistischen Verfahren wie eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt werden konnten, sondern korrelative Analysen, Varianzanalysen und Mittelwertvergleiche berechnet wurden. Angesichts dieser Voraussetzungen wurde in der Ergebnisdarstellung neben den p -Werten auch auf die Effektstärken Bezug genommen. Eine post hoc durchgeführte Berechnung des β -Fehlers für die hypothesenbezogenen Korrelationsanalysen mittels des Programms G-Power (Faul et al., 2007) unterstrich, dass die Studie in dieser Hinsicht nur eine geringe statistische Power aufwies (für $n = 17$ adhärenz gesunde Probanden zu einem

Messzeitpunkt, einer angenommenen mittleren Effektstärke zwischen einer Schlafvariable und der CAR von $\rho = 0.3$ sowie einem $\alpha = 0.05$ ergab sich eine Power von lediglich 32.5%).

Hinsichtlich der Zusammensetzung der Stichprobe bestand zum einen ein Altersrange von 18 bis 50 Jahren, zum anderen waren tendenziell mehr Männern in der Patienten- und mehr Frauen in der Kontrollgruppe. Es gibt Berichte über geschlechtsspezifische Unterschiede bei der CAR (Kunz-Ebrecht et al., 2004; Pruessner et al., 1997) und auch im Rahmen der Depression scheint das Geschlecht eine moderierende Rolle zu spielen, mit erhöhter CAR bei Frauen und erniedrigter CAR bei Männern bei zunehmendem Schweregrad der Depression (Vargas et al., 2017). Viele Studien zur CAR oder zum Schlaf wurden deshalb ausschließlich mit Männern oder Frauen durchgeführt, um den Einfluss des Geschlechts zu kontrollieren bzw. die hiervon ausgehende Variabilität zu minimieren.

Durch das naturalistische Studiendesign wurde ein recht repräsentatives Abbild stationär behandelter depressiver Patienten in einer psychiatrischen Klinik abgebildet, dadurch wurden aber nicht alle Aspekte mit potentiell Einfluss auf die CAR kontrolliert (wie etwa der Menstruationszyklus (Wolfram et al., 2011; Fries et al., 2009)), und gleichzeitig hatte es auch eine erhebliche Heterogenität innerhalb der Stichprobe zur Folge. Die Patientengruppe unterschied sich nicht nur in Hinblick auf die Diagnose (Erstmanifestation vs. rezidivierende depressive Störung), sondern auch auf Schweregrad der Depression (F32.1/F33.1 vs. F32.2/F33.2) und Komorbiditäten (z.B. F17 oder F4), was u.a. die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwert. Zudem bestand sie aus nicht medizierten und medizierten Personen, die während des Untersuchungszeitraums Antidepressiva unterschiedlicher Wirkklassen und zum Teil auch eine Kombination aus mehreren Antidepressiva und/oder Neuroleptika einnahmen (vgl. Kapitel 3.1). Es gibt Belege dafür, dass die verschiedenen Wirkmechanismen der Antidepressiva unterschiedlichen Auswirkungen auf die HPA-Achse und die CAR haben (Ruhe et al., 2015; Manthey et al., 2011; Laakmann et al., 2004; Deuschle et al., 2003), und zudem auch den Schlaf mit teils sedierenden oder aber Insomnie-fördernden Effekten beeinflussen (Mayers und Baldwin, 2005). Angesichts der geringen Stichprobengröße konnte eine weitere (statistische) Berücksichtigung der Medikation (z.B. in Form eines Gruppenfaktors mediziert vs. unmediziert oder Gruppierung nach Substanzklassen) nicht vorgenommen werden. Insofern ist ein Einfluss der Medikation auf den Schlaf und die CAR anzunehmen, der jedoch unkontrolliert verbleiben musste.

Abschließend muss erwähnt werden, dass durch den quasi-experimentellen Charakter der Studie ihre interne Validität eingeschränkt wird. Da zwei Gruppen untersucht wurden, die sich in Bezug auf ihre situativen Umstände deutlich unterschieden (depressive Patienten im Krankenhaus vs. gesunde Kontrollen im häuslichen Umfeld, unterschiedliche Settings mit unterschiedlichen Alltagsgewohnheiten), könnten beobachtete Effekte nicht nur durch den Schlaf, sondern auch durch andere Gruppenunterschiede zustande gekommen sein, selbst wenn nur geringe Unterschiede in Bezug auf die soziodemographischen Variablen zwischen Depressiven und Gesunden gefunden werden konnten. Auch was die CAR anbelangt, können Gruppenunterschiede nicht nur von den trait-Charakteristika der Gruppen, sondern auch von den state-Faktoren herrühren, unter denen die CAR gemessen wurde, wodurch Unterschiede der CAR fälschlicherweise auf den klinischen Status der Teilnehmer zurückgeführt werden, tatsächlich aber auf den unterschiedenen Kontexten bei der CAR-Erhebung beruhen könnten (Stalder et al., 2016; Stalder et al., 2010a; Adam und Kumari, 2009; Hellhammer et al., 2007). Insofern sollte man vorsichtig sein, aus den Ergebnissen der Studie definitive Schlussfolgerungen oder gar Kausalzusammenhänge abzuleiten.

4.2.2.2 Schlaf

In dieser Studie wurden die subjektiven Schlafparameter mittels PSQI und Schlaftagebuch mit Erholungsratings erhoben, die objektiven mittels Aktigraphie. Nicht erhoben wurden in diesem Zusammenhang Informationen zu Einflussgrößen auf den Schlaf, wie etwa der Gebrauch psychotroper Substanzen, von denen eine Wirkung auf den Schlaf bekannt ist (so z.B. der Konsum von Kaffee bzw. anderer koffeinhaltiger Getränke oder auch von Alkohol, welcher u.a. die Schlafdauer beeinflusst (Singleton und Wolfson, 2009)). Darüber hinaus könnten v.a. für die Kontrollgruppe bestimmte Gegebenheiten ihres Heimschlafs (Vorhandensein von kleinen Kindern im Haushalt, schnarchenden Partnern oder im Bett schlafende Haustiere etc.) von Relevanz gewesen sein, aber auch bei den depressiven Patienten sind weitere exogene Faktoren (z.B. Störungen durch Mitpatienten im gleichen Zimmer), die den Schlaf potentiell beeinflusst haben, nicht auszuschließen. Limitierend ist weiterhin, dass sich die depressiven Patienten in stationärer Behandlung befanden und im Krankenhaus schliefen, teilweise auch am Wochenende. Es ist somit möglich, dass die natürlichen Schlafgewohnheiten der Patienten weniger gut abgebildet wurden als die der Kontrollgruppe und dass der Schlaf der Patienten durch den Krankenaufenthalt selbst beeinflusst wurde. So scheinen u.a.

Schlafeffizienz und Schlafdauer in einem somatischen Krankenhaus niedriger zu sein als zu Hause (Dobing et al., 2016). Entsprechende Befunde liegen auch von stationär-behandelten psychiatrischen Patienten vor (Cabanel et al., 2015). Darüber hinaus regulierte und beeinflusste bei den depressiven Patienten zusätzlich die Stationsordnung den Schlaf (u.a. mit gebotener Nachtruhe ab 23:00 Uhr, durch morgendliches Wecken oder auch vorgeschriebene Frühstückszeiten).

Die beschriebenen Unterschiede im Setting (Patienten unter stationären Bedingungen vs. gesunde Kontrollen in gewohnter Umgebung), die nicht nur die Schlafbedingungen betreffen, ließen sich z.B. durch die Untersuchung gesunder Kontrollen unter ebenfalls stationären Gegebenheiten, inkl. Nachtschlaf in der Klinik, reduzieren. Dies ist allerdings in der Realität nur schwer umzusetzen. Der Vergleich von ambulante- oder tagesklinisch-behandelten Patienten (d.h. Schlaf in gewohnter Umgebung) hätte eine gewisse Annäherung der Schlafsettings zwischen beiden Gruppen zur Folge, das Ziel des Gesamtprojekts (inkl. der vorliegenden Arbeit) bestand allerdings auch in der Untersuchung von Schlaf, circadianer Rhythmik und biologischer Stressparameter von stationären und damit schwerer erkrankten Patienten, die nicht mehr ambulante bzw. tagesklinisch behandelt werden können. Aus diesem Umstand erklärt sich auch, dass ein hoher Anteil der Patienten mit mittelgradigen oder schweren depressiven Episoden – entsprechend der S3-Leitlinien (DGPPN et al., 2015) zur psychopharmakologischen Behandlung unter Berücksichtigung des Schweregrades der Depression – mit Antidepressiva (v.a. SSRI) behandelt wurde. Viele Gruppenvergleichsstudien stellen den Gesunden ambulante behandelte Patienten gegenüber, die sich in Bezug auf den Schweregrad der Symptomatologie und auf die Behandlung (u.a. Verzicht auf psychopharmakologische Therapie bei leichtgradiger Depression) erheblich unterscheiden. Insofern erweitert die Erfassung des Schlafs bei stationären, in der Regel mit schwerer Symptomatik behafteten, depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Patienten den Stand der Forschung.

Die Aktigraphie ist eine valide Methode, um die Schlafkontinuität objektiv und unter naturalistischen Bedingungen zu erfassen. In Studien konnten bei den Ergebnissen von Aktigraphie und dem Goldstandard PSG Übereinstimmungsraten von über 90% nachgewiesen werden (Sadeh et al., 1995). Ein wesentlicher Vorteil der Aktigraphie ist, dass es sich hierbei – im Gegensatz zur PSG, bei der multiple Biosignale über Verkabelungen aufgezeichnet werden und die zumeist in einem Schlaflabor durchgeführt wird – um eine weitgehend non-reaktive Messung handelt, d.h. keine Adaptationsnächte erfor-

derlich sind. In der vorliegenden Studie wurde versucht, wie in der Literatur empfohlen (Sadeh, 2011; Kushida et al., 2001), die Validität der Aktigraphie durch die Kombination mit einer subjektiven Methode (Schlafstagebuch) zusätzlich zu verbessern. Dennoch hat die Aktigraphie methodische Limitationen. Zum einen kann sie nur die Schlafkontinuität, nicht aber die Schlafarchitektur messen. Allgemeine oder gruppenspezifische Unterschiede oder Zusammenhänge, die sich im Bereich des REM- oder Non-REM-Schlafs bewegten, konnten in dieser Studie daher nicht erfasst werden. Zum anderen misst die Aktigraphie nicht Schlaf per se, sondern Bewegungen und errechnet daraus einen Aktivitätsindex (Sadeh, 2011). Hieraus ergibt sich eine wesentliche Einschränkung der Aktigraphie, nämlich dass sie nicht so sensitiv in der Lage ist, Wachphasen zu erkennen, in denen kaum Bewegung messbar ist. Damit können schon aktivitätsarme Wachphasen fälschlicherweise als Schlaf klassifiziert werden. Validitätsprobleme (bezüglich der Übereinstimmung mit der PSG) werden für die Aktigraphie insbesondere bei sedierender und/oder schlafanstoßender Medikation (wie z.B. niederpotenten Neuroleptika) und speziell für den Parameter SOL berichtet, was möglicherweise auch begünstigt hat, dass sich in diesem Maß keine Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden fanden (Buysse et al., 2006; Kushida et al., 2001).

4.2.2.3 Cortisol Awakening Response

Non-Adhärenz der Studienteilnehmer, insbesondere in Bezug auf die zeitliche Erhebung der Cortisolproben, kann ein ernsthaftes Problem in der CAR-Forschung sein (vgl. z.B. Smyth et al., 2013; Kupper et al., 2005; Kudielka et al., 2003), vor allem da gezeigt werden konnte, dass Non-Adhärenz bei wiederholten Messungen zunimmt (Broderick et al., 2004). In dieser Studie wurde versucht, diesem Problem durch eine retrospektive Adhärenzprüfung in Form einer objektiven Überprüfung der Aufwachzeiten der Studienteilnehmer durch die Aktigraphie zu begegnen (vgl. Kapitel 2.2.1). Diese Vorgehensweise kam schon in früheren Studien erfolgreich zum Einsatz (u.a. Smyth et al., 2013; Stalder et al., 2010b; Dockray et al., 2008), sie ist aber nicht in der Lage, die Adhärenz der Studienteilnehmer bei den auf S1 folgenden Speichelproben zu überprüfen. Auch Verzögerungen bei den für die Speichelproben vorgegebenen Zeitintervallen kann die CAR beeinflussen und zu fehlerhaften CAR-Werten führen (vgl. z.B. Golden et al., 2014; Broderick et al., 2004; Kudielka et al., 2003). Elektronische Monitoring-Systeme, wie sie z.B. bei Kudielka et al. (2003) zur Überprüfung der Speichelprobenzeiten verwendet wurden, kamen in dieser Studie nicht zum Einsatz, so dass die Adhärenz der

Studienteilnehmer bei den auf S1 folgenden Speichelproben nicht kontrolliert werden konnte. Dies ist als Limitation unstrittig, gleichwohl ist kritisch anzumerken, dass bei einem beträchtlichen Anteil auch der aktuell veröffentlichten Studien zur CAR, trotz publizierter Empfehlungen (Stalder et al., 2016), keine Adhärenzprüfung durchgeführt wurde.

Zwar wird durch die Aktigraphie auch Licht aufgezeichnet, sie ist aber nicht in der Lage, die Umgebungsbeleuchtung valide abzubilden. Es liegen Studien vor, bei denen stärkere Umgebungslichtstärken mit erhöhten CAR-Werten einhergingen (Petrovski et al., 2019; Figueiro und Rea, 2012; Scheer und Buijs, 1999). Die Lichtverhältnisse beim Schlafen wurden in dieser Studie nicht objektiv aufgezeichnet (z.B. durch kleine Photosensor-Geräte wie bei Figueiro et al. (2012)) oder von den Studienteilnehmern z.B. im Schlaftagebuch dokumentiert (u.a. Beleuchtung des Schlafzimmers, Einsatz von Schlafmasken), wodurch Effekte auf die CAR nicht auszuschließen sind. In diesem Zusammenhang kann auch die Tatsache von Bedeutung sein, dass die Daten für diese Studie über einen Zeitraum von über zwei Jahren erhoben wurden, wodurch Cortisolwerte zu verschiedenen Jahreszeiten gesammelt wurden, was die CAR, u.a. durch unterschiedliche Lichtverhältnisse, ebenfalls beeinflusst haben könnte (vgl. Stalder et al., 2016; Thorn et al., 2011). Dieser lange Zeitraum hat auch dazu geführt, dass Cortisol-Proben erst nach längerer Zeit, zum Teil nach über sechs Monaten, im Labor analysiert wurden, wodurch niedrigere CAR-Werte begünstigt worden sein könnten (vgl. Kudielka et al., 2012), auch wenn gewährleistet war, dass die Speichelproben aller Studienteilnehmer sofort nach Eingang standardisiert aufgearbeitet und eingefroren wurden, um diesbezügliche Varianzen zu minimieren (Whembolua et al., 2006; Clements und Richard Parker, 1998). Zudem war gewährleistet, dass für alle Proben der Patienten/Probanden das unmittelbare Management (Zentrifugieren, Tieffrieren) unter gleichen Konditionen stattfand und dass die Latenz zur Aufarbeitung im Labor vergleichbar war, so dass die in dieser Studie aufgezeigten intra-individuellen Veränderungen der CAR (von Werktag I zu Wochenende sowie vom Wochenende zu Werktag II, inkl. der Kalkulation von absoluten Differenzen zwischen Werktagen und Wochenendtag) hiervon nicht tangiert waren, sofern eine Linearität der sich verändernden Cortisol-Konzentration über die Zeit angenommen wird.

Psychosoziale Faktoren, wie negative Stimmung oder psychische Belastungen, aber auch die Antizipation unangenehmer Ereignisse sind wichtige Faktoren, die die CAR beeinflussen können (vgl. z.B. Wheterell et al., 2015; Stalder et al., 2010a; Adam

et al., 2006). Im Rahmen der Gesamtstudie wurden mehrmals Untersuchungen zur Bestimmung der Druckschmerzschwellen und auch zum thermischen Schmerzempfinden durchgeführt (vgl. Kapitel 2.1), was sich auf die Stimmung der Studienteilnehmer auswirken und negative Gefühle bewirken, sowie Stress und Erwartungen auf einen herausfordernden oder unangenehmen Tag (anticipated demands) verursachen konnte. Ein substanzieller Einfluss auf die Studienergebnisse (im Sinne eines aversiven Stressors) ist aber insofern auszuschließen, als dass es sich dabei um die Erfassung der somatosensorischen Wahrnehmungsschwellen (also die Empfindung als ebenmerklich kalt oder warm) bzw. der Schmerzdeckungs-schwellen (ebenmerklich schmerzhaft, also explizit keine Schmerztoleranzschwellen) handelte, das Prozedere der Schwellenbestimmung ausschließlich unter der Kontrolle des Patienten/Probanden lag (bei langsam auf- oder absteigender Temperatur der Thermode wurde durch eigens gegebenen Mausclick die Stimulation sofort maschinell gestoppt, bei den Druckschwellen erfolgte dies durch mündliches Signal), das Verfahren als solches vorab (bei Inklusion in die Studie an Tag 0) mündlich wie auch im Merkblatt zur Studie erklärt wurde und es alle Studienteilnehmer standardisiert durchliefen.

Die Befindlichkeit, die Stimmung und der psychosoziale Zustand der Studienteilnehmer wurden täglich in einem Stresstagebuch und anhand des BSKE erfasst. Die BSKE erfasst explizit das augenblickliche Befinden, weswegen das Instrument nicht selten auch in der Stressforschung mit zeitlich kurz aufeinanderfolgenden Messequenzen (z.T. im Minuten-Abstand) eingesetzt wird (Janke et al., 1988). Da die BSKE in dieser Studie allerdings nicht in unmittelbarer zeitlicher Nähe zur Erhebung der CAR von den Studienteilnehmern auszufüllen war, sondern bis zu Stunden nach S1 der CAR erfolgte, war dieses Maß für die Fragstellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit nicht geeignet und wurde demzufolge nicht berücksichtigt.

Der antizipative Stress wurde punktbiserial mit den CAR-Indices korreliert, wobei in dieser Studie kein Zusammenhang gefunden wurde – eine spezielle, differenzierte Analyse erfolgte jedoch nicht. Einschränkend ist auch anzumerken, dass der antizipative Stress in dieser Studie nicht mit validierten Selbstbeurteilungsinstrumenten erfasst wurde, wie dies in anderen Studien umgesetzt wurde, und ein Zusammenhang zur CAR nur inter-individuell, nicht aber intra-individuell untersucht wurde. Interessanterweise prädierte antizipativer Stress in Studien nur auf der intra-individuellen Ebene, nicht inter-individuell, einen erhöhten CAR-Anstieg (Kramer et al., 2019). Ein Einfluss von Stressfaktoren auf die CAR wird durch die vorliegenden Daten nicht widerlegt, sondern ist

primär im Kontext der limitierten Erfassungsmethodik zu werten. Andererseits kann aber davon ausgegangen werden, dass ein Anteil des antizipativen Stresses bereits als Varianzquelle des Schlafes (Prädiktor) besteht, insofern indirekt mitberücksichtigt ist (Petersen et al., 2017). Hinzuzufügen ist, dass kein einziger Patient oder gesunder Proband eine Studienmaßnahme, inkl. Schmerzschwellenuntersuchung, im Stresstagebuch als antizipativ belastend angegeben hat.

Das dieser Arbeit zugrundeliegende Design, das die Erfassung der CAR an mehreren Messzeitpunkten vorsah, bot einen besonderen Vorteil gegenüber solchen Studien, die die CAR nur einmalig erfassen und auf dieser Grundlage entweder Gruppenvergleiche vornehmen (z.B. klinische Gruppe vs. Gruppe gesunder Personen oder auf anderen Merkmalen beruhenden Gruppeneinteilungen wie hohes vs. jüngeres Alter, etc.) oder aber bei einer oder mehreren Gruppen danach fahnden, ob sich inter-individuelle Unterschiede der CAR durch stabile oder zustandsgebogene Faktoren vorhersagen lassen. Aus der vorliegenden Arbeit ging hervor, dass die CAR intra-individuellen Veränderungen unterliegt (v.a. bei Gesunden deutliche Unterschiede zwischen Werk- und Wochenendtag) und dass Zusammenhänge von Schlaf und CAR in der inter-individuellen Analyse zum Teil sehr variabel über die einzelnen Messzeitpunkte ausfielen. Hiermit wird unterstrichen, dass die CAR ein sehr sensibles – aber auch von situativen und state-Faktoren mitbedingtes – Maß repräsentiert und dies bei der Studienplanung (in den Aspekten der Erfassung der CAR, Adhärenzkontrolle, aber auch Berücksichtigung von wichtigen Kontrollvariablen) zu berücksichtigen ist (Stalder et al., 2016; Stalder et al., 2010a; Adam und Kumari, 2009; Hellhammer et al., 2007). Schließlich erlaubte die Studie angesichts des umgesetzten Messwiederholungsdesigns einen methodischen Zugang über intra-individuelle Veränderungen der CAR und deren Korrelate, aus dem – im Vergleich zur messzeitpunktbezogenen Vorhersage inter-individueller Unterschiede der CAR durch Schlafparameter – robustere Befunde hervorgingen.

4.3 Ausblick

Das Hauptergebnis dieser Studie bestand darin, dass bei Gesunden, nicht jedoch bei depressiven Patienten, ein Absinken des morgendlichen Gesamtcortisols (AUC_G) von einem Werktag zu einem Wochenendtag eng an die Aufwachzeit und partiell auch an die Schlafdauer gebunden war, womit diesen Schlafparametern bei Gesunden ein prädiktiver Wert für Veränderungen der CAR zuerkannt werden kann. Diese Studienergeb-

nisse stehen im Einklang mit anderen Studien an gesunden Personen, erweitern diese jedoch in einigen Aspekten, nämlich der aktigraphischen Erfassung des Schlafs (inkl. Aufwachzeitpunkt), der vorgenommenen Adhärenzkontrolle (die ausschließt, dass eine erniedrigte CAR am Wochenende lediglich ein Epiphänomen eines verspäteten Speichelzeitpunkts ist), des reversiblen Charakters des Befundes (einem Absinken der CAR am Wochenende – im Vergleich zum Werktag – folgt ein Ansteigen der CAR zum nächsten Werktag, was bei Gesunden eng gekoppelt war an die wieder früheren Aufwachzeiten) sowie schließlich, dass dieser Zusammenhang nicht für die depressiven Patienten gefunden werden konnte.

Es verbleibt unklar, welche Mechanismen diesen „Wochenendeffekt“ vermitteln. Möglicherweise spielt ein verstärkter Tiefschlafanteil eine Rolle, der aufgrund seiner homöostatischen Komponente und angesichts des kumulierten Schlafdefizits über die Werktage kompensiert wird und einen „dosisabhängig“-inhibitorischen Einfluss auf die HPA-Achse ausübt. Dieser Hypothese kann mit einer Erfassung der Schlafarchitektur (Schlaf-EEG/PSG) nachgegangen werden. Zum anderen könnten auch ganz andere, mit dem Schlaf und Aufwachzeitpunkt gekoppelte Mechanismen bzw. Systeme eine Rolle spielen. Beispielfhaft sei hier auf die starke Verflechtung zwischen Schlaf, HPA-Achse und immunologischen Prozessen verwiesen (Besedovsky et al., 2012), die jedoch in dieser Studie nicht adressiert wurde.

Weiter bleibt unklar, warum der oben beschriebene Zusammenhang von Aufwachzeit bzw. Schlafdauer und CAR bei Gesunden nicht für depressive Patienten nachzuweisen war. Ein Grund dafür, dass bei depressiven Patienten eine verlängerte Schlafdauer und v.a. ein späterer Aufwachzeitpunkt nicht von einer inhibitorischen Wirkung auf die CAR begleitet ist, könnte die enge Verzahnung von gestörter circadianer Rhythmizität und Neuromodulatoren (z.B. Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF) mit Schlaf und HPA-Achse sein.

Neben Studien zum besseren Verständnis der der CAR zugrundeliegenden Kontrollmechanismen insbesondere an Depressiven, sollten weitere Langzeitstudien an gesunden Personen durchgeführt werden, die Erkenntnisse zur Variabilität der CAR über einen längeren Zeitraum erbringen. In methodischer Hinsicht sollten bei zukünftigen Studien schon bei der Studienplanung die Expert-Consensus-Guidelines (Stalder et al., 2016) berücksichtigt werden, um die Validität der CAR zu gewährleisten. Dazu gehört insbesondere der Einsatz von objektiven Methoden zur Überprüfung von Aufwach- und Probenentnahmezeiten (z.B. durch Aktigraphie, PSG und elektronische Monitoring-

Systeme) und, um die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu verbessern, die Einhaltung eines Cut-off-Wert für den Datenausschluss von $\Delta t = 0 \pm 5$ Minuten für jede Cortisolprobe nach dem Aufwachen. Trotz der ausführlichen schriftlichen Instruktion der Probanden zur Speichelprobenentnahme kam es in dieser Studie zu hohen Ausschlussquoten. In Folgestudien sollte daher darauf geachtet werden, Non-Adhärenz so weit wie möglich zu minimieren. Dies könnte z.B. durch eine verbesserte Aufklärung über die Wichtigkeit der zeitgenauen Probenentnahmen bzw. Konsequenzen einer Protokollverletzung für die Studie geschehen (für weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Adhärenz siehe z.B. Adam und Kumari, 2009). Ein möglicherweise notwendiger Datenausschluss sollte darüber hinaus schon in der Planungsphase im Rahmen einer A-priori-Poweranalyse einer Studie berücksichtigt werden.

Aufgrund der hohen Variabilität der CAR sollten in weiteren Studien in stärkerem Maße psychosoziale Faktoren wie antizipativer Stress und weitere Faktoren wie z.B. eine zeitlich eng an die Speichelprobenentnahme gekoppelte Erfassung von Befindlichkeitsmaßen erfolgen, um mögliche konfundierende Einflüsse auf die CAR besser kontrollieren zu können. In Bezug auf depressive Patienten ist hierbei zuvorderst an eine Erfassung der aktuellen Stimmung und körperlichen Empfindungen zum Zeitpunkt der CAR-Messung zu denken, um eine bessere Aufklärung der Variabilität der CAR zu erzielen. Darüber hinaus könnte in zukünftigen Studien durch eine größere Homogenität innerhalb der Gruppe der depressiven Patienten in Hinblick auf die Medikation (z.B. unmediziert oder ausschließlich in Behandlung mit einem SSRI) deren Einfluss auf die CAR und den Schlaf besser kontrolliert werden.

Zusammenfassung

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten klinischen Merkmalen von depressiven Erkrankungen. Im Rahmen chronobiologischer Modelle werden Depressionen als circadiane Rhythmusstörungen gesehen, die neben Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus u.a. auch mit einer Dysfunktion der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-(HPA-)Achse einhergehen. Ziel dieser Studie war es, auf inter- wie auf intra-individueller Ebene den potentiell prädiktiven Zusammenhang der objektiven Schlafparameter Schlafdauer (TST) und Aufwachzeit (TOA) mit der Cortisol Awakening Response (CAR) als Index für die Aktivität der HPA-Achse zu untersuchen.

Über 10 Tage wurden bei 23 stationär-depressiven Patienten und 23 gesunden Kontrollen subjektive und objektive Schlafparameter (mittels Schlaftagebuch/Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) bzw. Aktigraphie) erhoben und an drei Messzeitpunkten (Tag 2/Werktag I, Tag 6/Wochenende und Tag 10/Werktag II) die CAR (über Speichelproben 0, 30, 45 und 60 Minuten nach dem Aufwachen) bestimmt (Area under the curve für Gesamtfläche (AUC_G) und Anstieg (AUC_I)). Depressive Patienten zeigten eine schlechtere subjektive Schlafqualität (PSQI, $p < .001$) und eine niedrigere Schlafeffizienz ($p = .017$) als gesunde Probanden. Im Vergleich zu den Werktagen fanden sich am Wochenende bei beiden Gruppen spätere Zubettgeh- und Aufwachzeiten ($p = .006$; $p < .001$). Die AUC_G war bei depressiven Patienten an beiden Werktagen tendenziell geringer als bei Gesunden ($p = .058$; $p = .053$). Bei gesunden Probanden sank die AUC_G von Werktag I zum Wochenende stark ab und stieg zum Werktag II wieder substantiell an ($p = .003$; $p = .007$). Zur Vorhersage von inter-individuellen Differenzen der CAR zeigte sich, dass bei Gesunden eine längere TST und eine spätere TOA mit einer geringeren CAR assoziiert waren, wiewohl dies mit mittlerer Effektstärke nur am Wochenende hervorging. Intra-individuell zeigte sich bei Gesunden, dass eine spätere TOA am Wochenende (im Vergleich zu beiden Werktagen) prädiktiv für eine geringere AUC_G war ($p < .05$; $p < .01$). Bei depressiven Patienten waren TST und TOA weder prädiktiv für inter-individuelle Differenzen noch für intra-individuelle Veränderungen der CAR.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sich insbesondere bei intra-individuellen Analysen ein prädiktiver Wert des der CAR unmittelbar vorausgehenden Nachtschlafs (v.a. der TOA) herausbildet. Dieser war spezifisch für gesunde Probanden, nicht aber für depressive Patienten. Die diesem Befund zugrundeliegenden Mechanismen bedürfen weiterer Forschung.

Summary

Sleep disorders are among the most common clinical features of depressive disorders. Within the framework of chrono-biological models, depression is seen as a circadian rhythm disturbance, which is associated with changes in the sleep-wake rhythm and, among other things, with a dysfunction in the activity of the hypothalamus-pituitary-(HPA) axis. The objective of this study was to investigate the potential predictive relationship between the objective sleep parameters sleep duration (TST) and wake-up time (TOA) with the cortisol awakening response (CAR) as an index for the activity of the HPA axis on an inter- and intra-individual level.

Over a period of 10 days, subjective and objective sleep parameters (by means of sleep diary/Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) or actigraphy) were collected from 23 hospitalized depressed patients and 23 healthy controls. At three measurement points (day 2/working day I, day 6/weekend and day 10/working day II) the CAR (by means of saliva samples 0, 30, 45 and 60 minutes after waking up) was determined (area under the curve for total area (AUC_G) and increase (AUC_I)).

Depressed patients showed a worse subjective sleep quality (PSQI, $p < .001$) and a lower sleep efficiency ($p = .017$) than healthy subjects. Compared to weekdays, both groups had later bedtime and wake-up times at the weekend ($p = .006$; $p < .001$). AUC_G tended to be lower in depressed patients on both weekdays than in healthy subjects ($p = .058$; $p = .053$). In healthy subjects, AUC_G decreased sharply from weekday I to the weekend and increased again substantially to weekday II ($p = .003$; $p = .007$). For the prediction of inter-individual differences in CAR, it was shown that in healthy subjects a longer TST and a later TOA were associated with a lower CAR, although this was only observed at the weekend with a medium effect strength. Intra-individually, it was shown in healthy subjects that a later TOA at the weekend (compared to both working days) was predictive of a lower AUC_G ($p < .05$; $p < .01$). In depressed patients, TST and TOA were neither predictive of inter-individual differences nor of intra-individual changes in CAR.

The results suggest that a predictive value of the night's sleep immediately preceding the CAR (especially TOA) is formed especially in intra-individual analyses. This was specific for healthy subjects, not for depressive patients. The mechanisms underlying this finding require further research.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of Variance
ARAS	Aufsteigendes retikuläres System
AUC	Area under the curve
AUC _G	Area under the curve with respect to ground
AUC _I	Area under the curve with respect to increase
BDI-II	Beck Depression Inventory (Version 2)
BMI	Body Mass Index
CAR	Cortisol Awakening Response
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
DEP	Depressive Patienten(gruppe)
DEX	Dexamethason
D-MEQ	Morningness-Eveningness Questionnaire (Deutsche Version)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKG	Elektrokardiogramm
EEG	Elektroenzephalographie/-gramm
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulogramm
GABA	gamma-Aminobutyric acid (γ -Aminobuttersäure)
GES	Gesamtstichprobe
GH	Growth Hormone (Somatropin)
GHRH	Growth-hormone-Releasinghormon (Somatoliberin)
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HPS	Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-Achse
ICD	International Classification of Diseases
KG	Kontrollgruppe
LC	Locus coeruleus
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
REM	Rapid Eye Movement
SCN	Suprachiasmatischer Nucleus
SLD	Nucleus sublaterodorsalis
SOL	Sleep Onset Latency
SE	Sleep Efficiency
SPT	Sleep Period Time
SSNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SWS	Slow Wave Sleep
TIB	Time in Bed
TOA	Time of Awakening
TST	Total Sleep Time
TWT	Total Wake Time
VLPO	Nucleus preopticus venterolateralis
WASO	Wake after Sleep Onset

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Übersicht über Studienteilnehmer und endgültige Stichprobe mit Darstellung der Ausschlusszeitpunkte und -gründe sowie der jeweiligen Anzahl von Personen.	37
Abbildung 2	Schlaf- und Aktivitätsprofil eines Patienten. Markierte Bereiche entsprechen den ausgewerteten Nächten vor Erhebung der Cortisol Awakening Response.	43
Abbildung 3	Objektive errechnete Schlafparameter eines Patienten.	43
Abbildung 4	Aktogramm eines Patienten. Markierte Bereiche entsprechen den ausgewerteten Nächten vor Erhebung der Cortisol Awakening Response.	44
Abbildung 5	Schematische Darstellung der CAR durch die $AUC_{(G/I)}$	47
Abbildung 6	Cortisol-Rohwerte (Mittelwert \pm Standardfehler, in nmol/l) von Patienten- und Kontrollgruppe an den Messzeitpunkten. Gruppengrößen abhängig von den Adhärenzraten an den einzelnen Tagen.	59
Abbildung 7	Scatterplots zu den linearen Zusammenhängen (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen Schlafdauer und den CAR-Indices A) AUC_G und B) AUC_I an den drei Messzeitpunkten Tag 2 (Werktag I), Tag 6 (Wochenende) und Tag 10 (Werktag II). Gruppengrößen abhängig von den Adhärenzraten an den einzelnen Tagen.	65
Abbildung 8	Scatterplots zu den linearen Zusammenhängen (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen Aufwachzeit und den CAR-Indices A) AUC_G und B) AUC_I an den drei Messzeitpunkten Tag 2 (Werktag I), Tag 6 (Wochenende) und Tag 10 (Werktag II). Gruppengrößen abhängig von den Adhärenzraten an den einzelnen Tagen.	66
Abbildung 9	Scatterplots zu den linearen Zusammenhängen (gruppenübergreifend/-spezifisch) zwischen den Veränderungsindices (absolute Differenzen zwischen Werk- und Wochenendtagen) der Schlafdauer und A) $\Delta-AUC_G$ sowie B) $\Delta-AUC_I$. Gruppengrößen abhängig von den Adhärenzraten an den einzelnen Tagen.	69
Abbildung 10	Scatterplots zu den linearen Zusammenhängen (gruppenübergreifend/-spezifisch) zwischen den Veränderungsindices (absolute Differenzen zwischen Werk- und Wochenendtagen) der Aufwachzeit und A) $\Delta-AUC_G$ sowie B) $\Delta-AUC_I$. Gruppengrößen abhängig von den Adhärenzraten an den einzelnen Tagen.	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diagnosekriterien einer depressiven Episode (nach ICD-10, vgl. Dilling et al., 2008)	7
Tabelle 2	Versuchsablauf, Variablen und Messzeitpunkte der Gesamtstudie	33
Tabelle 3	Übersicht über die für diese Studie untersuchten Variablen und deren Messzeitpunkte	39
Tabelle 4	Auswahl objektiver Schlafparameter (Definitionen angelehnt an Weeß, 2018)	45
Tabelle 5	Soziodemographische und klinische Charakteristika der Patienten- und Kontrollgruppe: Deskriptive Statistiken und inferenzstatistische Vergleiche zwischen den Gruppen	54
Tabelle 6	Deskriptive Statistiken und inferenzstatistischer Vergleich (<i>t</i> -Test für unabhängige Stichproben) für die subjektive Schlafqualität (PSQI) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe	55
Tabelle 7	Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die subjektive Erholbarkeit des Schlafs von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte	55
Tabelle 8	Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die Zubettgehzeit (hh:mm) von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte	56
Tabelle 9	Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die Einschlafzeit (hh:mm) von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte	56
Tabelle 10	Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die Schlafdauer (hh:mm) von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte	57
Tabelle 11	Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die Schlaffeffizienz (%) von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte	57
Tabelle 12	Deskriptive Statistiken und Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für die Aufwachzeiten (hh:mm) von Patienten- und Kontrollgruppe im Verlauf der Messzeitpunkte	58
Tabelle 13	Adhärenzraten von depressiven Patienten und gesunden Probanden über alle drei Messzeitpunkte (adhärent: Aufwachzeit-S1 $\Delta t \leq 5$ min)	59
Tabelle 14	Häufigkeiten und weitere deskriptiv-statistische Charakteristika in Bezug auf Adhärenz (Aufwachzeit-S1 $\Delta t \leq 5$ min) vs. Non-Adhärenz (Aufwachzeit-S1 $\Delta t > 5$ min) zu den Messzeitpunkten	59
Tabelle 15	Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (<i>t</i> -Test für unabhängige Stichproben) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe an Tag 2 (Werktag I)	60

Tabelle 16	Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für unabhängige Stichproben) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe an Tag 6 (Wochenende)	60
Tabelle 17	Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für unabhängige Stichproben) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe an Tag 10 (Werktag II)	61
Tabelle 18	Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für abhängige Stichproben) für die Gesamtstichprobe sowie gruppenspezifisch für Patienten- und Kontrollgruppe zwischen Tag 2 (Werktag I) und Tag 6 (Wochenende)	62
Tabelle 19	Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für abhängige Stichproben) für die Gesamtstichprobe sowie gruppenspezifisch für Patienten- und Kontrollgruppe zwischen Tag 6 (Wochenende) und Tag 10 (Werktag II)	62
Tabelle 20	Deskriptive Statistiken der CAR-Indices AUC_I und AUC_G (nmol/l x Min) und inferenzstatistischer Vergleich (t -Test für abhängige Stichproben) für die Gesamtstichprobe sowie gruppenspezifisch für Patienten- und Kontrollgruppe zwischen Tag 2 (Werktag I) und Tag 10 (Werktag II)	63

Tabellen im Anhang A.6

Tabelle A.6-1 Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen nicht-schlafgezogenen Variablen und Indices der CAR (AUC_G und AUC_I in nmol/l x Min) an Tag 2 (Werktag I)	145
Tabelle A.6-2 Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen nicht-schlafgezogenen Variablen und Indices der CAR (AUC_G und AUC_I in nmol/l x Min) an Tag 6 (Wochenende)	146
Tabelle A.6-3 Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen nicht-schlafgezogenen Variablen und Indices der CAR (AUC_G und AUC_I in nmol/l x Min) an Tag 10 (Werktag II)	146
Tabelle A.6-4 Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen objektiver Zubettgehzeit (hh:mm), SOL (hh:mm), Schlafeffizienz (%) sowie subjektiver Erholsamkeit (Rating im Schlaftagebuch) und den CAR-Indices AUC_G und AUC_I (nmol/l x Min) an Tag 2 (Werktag I)	147
Tabelle A.6-5 Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen objektiver Zubettgehzeit (hh:mm), SOL (hh:mm), Schlafeffizienz (%) sowie subjektiver Erholsamkeit (Rating im Schlaftagebuch) und den CAR-Indices AUC_G und AUC_I (nmol/l x Min) an Tag 6 (Wochenende)	147
Tabelle A.6-6 Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen objektiver Zubettgehzeit (hh:mm), SOL (hh:mm), Schlafeffizienz (%) sowie subjektiver Erholsamkeit (Rating im Schlaftagebuch) und den CAR-Indices AUC_G und AUC_I (nmol/l x Min) an Tag 10 (Werktag II)	148

Literaturverzeichnis

- Ackenheil, M., Stotz-Ingenlath, G., Dietz-Bauer, R., Vossen, A. (1999). *M.I.N.I. Mini international neuropsychiatric interview, German version 5.0.0 DSM IV*. München: Psychiatrische Universitätsklinik München.
- Adam, E., Hawkey, L., Kudielka, B., Cacioppo, J. (2006). Day-to-day dynamics of experience-control in a population-based sample of older adults. *PNAS* 103(45), 17058–17063.
- Adam, E., Kumari, M. (2009). Assessing the salivary cortisol in large-scale, epidemiological research. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1423–1436.
- Adan, A., Archer, S., Hidalgo, M., di Milia, L., Natale, V., Randler, C. (2012). Circadian typology: A comprehensive review. *Chronobiol Int* 29(9), 1153–1175.
- Antonijevic, I., Murck, H., Frieboes, R-M., Uhr, M., Steiger, A. (2003). On the role of menopause for sleep-endocrine alterations associated with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 28, 401–418.
- Antonijevic, I., Murck, H., Frieboes, R-M., Steiger, A. (2000). Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls – Part II: Hormone secretion. *Sleep Res Online* 3, 15–21.
- Arroll, B., Macgillivray, S., Ogston, S., Reid, I., Sullivan, F., Williams, B., Crombie, I. (2005). Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: A meta-analysis. *Ann Fam Med* 3, 449–456.
- Armitage, R., Trivedi, M., Hoffmann, R., Rush, A. (1997). Relationship between objective and subjective sleep measures in depressed patients and healthy controls. *Depress Anxiety* 5, 97–102.
- Au, J., Reece, J. (2017). The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis. *J Affect Disord* 218, 93–104.
- Aubry, J.-M., Jermann, F., Gex-Fabry, M., Bockhorn, L., van der Linden, M., Gervasoni, N., Bertschy, G., Rossier, M., Bondolfi, G. (2010). The cortisol awakening response in patients remitted from depression. *J Psychiatr Res* 44, 1199–1204.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Brooks, A., Riemann, D., Hohagen, F. (2002). Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh sleep quality index in primary insomnia. *J Psychosom Res* 53, 737–740.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Hohagen, F. (2004). Sleep disturbances are correlated with decreased awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 29, 1184–1191.
- Badrick, E., Kirschbaum, C., Kumari, M. (2007). The relationship between smoking status and cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 92(3), 819–824.
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 135, 10–19.

- Baglioni, C., Regen, W., Teghen, A., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., Riemann, D. (2013). Sleep changes in the disorder of insomnia: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 18, 195–213.
- Bailey, S., Heitkemper, M. (1991). Morningness-eveningness and early-morning salivary cortisol levels. *Biol Psychol* 32, 181–192.
- Balbo M., Leproult R., Van Cauter E. (2010). Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol*, vol. 2010, Article ID 759234, 16 pages, DOI: 10.1155/2010/759234.
- Beck, A., Steer, R., Brown, G. (1996). *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)*. San Antonio, TX: Harcourt Ass Inc.
- Benca, R., Obermeyer, W., Thisted R., Gillin, J. (1992). Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49(8), 651–668.
- Berger, M., van Calker, D., Brakemeier, E.-L., Schramm, E. (2012). Affektive Störungen. In: M. Berger (Hrsg.), *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*, 421–512. 4. Aufl. München: Urban und Fischer.
- Besedovsky, L., Lange, T., Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflugers Arch – Eur J Physiol* 463, 121–137. DOI: 10.1007/s00424-011-1044-0.
- Bhagwagar, Z., Hafizi, S., Cowen, P. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology* 182, 54–57.
- Biddle, D., Robil, R., Hermens, D., Hickie, I., Glozier, N. (2015). Accuracy of self-reported sleep parameters compared with actigraphy in young people with mental ill-health. *Sleep Health* 1, 214–220.
- Blackwell, T., Redline, S., Ancoli-Israel, S., Schneider, J., Surovec, S., Johnson, N., Cauley, J., Stone, K. (2008). Comparison of sleep parameters from actigraphy and polysomnography in older women: The SOF study. *Sleep* 31(2), 283–291.
- Bliwise, D. (2011). Normal Aging. In: M. Kryger, T. Roth, W. Dement (Hrsg.), *Principles and practice of sleep medicine. Part I/ Section 1*, 27–41. 5th edn. St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
- Borkenau, P., Ostendorf, F. (2008). *NEO-Fünf-Faktoren Inventar nach Costa und McCrae (NEO-FFI)*. 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe.
- Bortz, J., Schuster, C. (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 7., vollst. aktual. u. erw. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Broderick, J., Arnold, D., Kudielka, B., Kirschbaum, C. (2004). Salivary cortisol sampling compliance: comparison of patients and healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 29, 636–650.
- Bunney, W., Davis, J. (1965). Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry* 13(6), 483–494.
- Burton, C., McKinstry, B., Tatar, A., Serrano-Blanco, A., Pagliari, C., Wolters, M. (2013). Activity monitoring in patients with depression: A systematic review. *J Affect Disord* 145(1), 21–28.
- Buysse, D., Reynolds, C., Monk, T., Berman, S., Kupfer, D. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28, 193–213.

- Buysse, D., Ancoli-Israel, S., Edinger, J., Lichstein, K., Morin, C. (2006). Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep* 29(9), 1155–1173.
- Cabanel, N., Kundermann, B., Olschinski, C., Müller, M. (2015). Subjektive Schlafqualität in psychiatrischem Krankenhaus. *Somnologie* 19, 186–192.
- Cajochen, C., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A. (2003). Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 15, 1–6.
- Champaneri, S., Xu, X., Carnethon, M., Bertoni, A., Seeman, T., DeSantis, A., Roux, A., Shrager, S., Hill Golden, S. (2013). Diurnal salivary cortisol in association with body mass index and waist circumference: The multiethnic study of atherosclerosis. *Obesity* 21, E56-E63. DOI: 10.1002/oby.20047.
- Chan, J., Lam, S., Li, S., Yu, M., Chan, N., Zhang, J., Wing, Y-K. (2014). Eveningness and insomnia: Independent risk factors of nonremission in major depressive disorder. *Sleep* 37(5), 911–917.
- Chen, M., Burley, H., Gotlib, I. (2012). Reduced sleep quality in healthy girls at risk for depression. *J Sleep Res* 21, 68–72.
- Cipriani, A., Furukawa, T., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L., Ogawa, Y. et al. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 391, 1357–1366.
- Clements, A., Richard Parker, C. (1998). The relationship between salivary cortisol concentrations in frozen versus mailed samples. *Psychoneuroendocrinology* 23, 613–616.
- Clow, A. Thorn, L., Evans, P., Hucklebridge, F., (2004). The awakening cortisol response: Methodological issues and significance. *Stress* 7, 29–37.
- Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., Thorn, L. (2010). The cortisol awakening response: More than a measure of HPA axis function. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 97–103.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Conradi, H., Ormel, J., de Jonge P. (2011). Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: A 3-year prospective study. *Psychol Med* 41(6), 1165–1174.
- Dedovic, K., Engert, V., Duchesne, A., Lue, S., Andrews, J., Efanov, S., Beaudry, T., Pruessner, J. (2010). Cortisol awakening response and hippocampal volume: Vulnerability for major depressive disorder? *Biol Psychiatry* 68, 847–853.
- Dedovic, K., Ngiam, J. (2015). The cortisol awakening response and major depression: Examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11, 1181–1189.
- de Kloet, C., Vermetten E., Heijnen, C., Geuze, E., Lentjes, E., Westenberg, H. (2007). Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 32, 215–226.

- DeSantis, A., Adam, E., Mendelsohn, K., Doane, L. (2010). Concordance between self-reported and objective wakeup times in ambulatory salivary cortisol. *Int J Behav Med* 17, 74–78. DOI: 10.1007/s12529-009-9053-5.
- Dettenborn, L., Rosenloecher, F., Kirschbaum, C. (2007). No effects of repeated forced wakings during three consecutive nights on morning cortisol awakening responses (CAR): A preliminary study. *Psychoneuroendocrinology* 32, 915–921.
- Deuschle, M., Hamann, B., Meichel, C., Krumm, B., Lederbogen, F., Kniest, A., Colla, M., Heuser, I. (2003) Antidepressive treatment with Amitriptyline and Paroxetine: Effects on saliva cortisol concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 23(2), 201–205.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) (2015). *S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression – Langfassung*, 2. Auflage. Version 5. 2015 [Zugriff: 15.07.2020]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, W. (2008). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. ICD-10. Bern: Huber.
- Dobing, S., Frolova, N., McAlister, F., Ringrose, J. (2016). Sleep quality and factors influencing self-reported sleep duration and quality in the General Internal Medicine inpatient population. *PLoS ONE* 11(6), e0156735.
- Dockray, S., Bhattacharyya, M., Molloy, G., Steptoe, A. (2008). The cortisol awakening response in relation to objective and subjective measures of waking in the morning. *Psychoneuroendocrinology* 33, 77–82.
- Dombrowski, A., Mulsant, B., Houck, P., Mazumdar, S., Lenze, E., Andreescu, C., Cyranowski, J., Reynolds, C. (2007). Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J Affect Disord* 103, 77–82.
- Edwards, S., Evans, P., Hucklebridge, F., Clow, A. (2001). Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology* 26, 613–622.
- Elder, G., Wetherell, M., Barclay, N., Ellis, J. (2014). The cortisol awakening response – applications and implications for sleep medicine. *Sleep Med Rev* 18, 215–224.
- Elder, G., Barclay, N., Wetherell, M., Ellis, J. (2018). Anticipated next-day demand affects the magnitude of the cortisol awakening response, but not subjective or objective sleep. *J Sleep Res* 27, 47–55. DOI: 10.1111/jsr.12569.
- Espana, R., Scammell, T. (2011). Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep* 34(7), 845–858.
- Faul, F., Erfelder, E., Lang, A-G., Bucher, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 39, 175–191.
- Figueiro, M., Hammer, R., Bierman, A., Rea, M. (2012). Comparison of three practical field devices used to measure personal light exposures and activity levels. *Light Res Technol* 45, 421–434.
- Figueiro, M., Rea, M. (2012). Short-wavelength light enhances cortisol awakening response in sleep-restricted adolescents. *Int J Endocrinol* 16(301935), 1–7.

- Franzen, P., Buysse, D. (2008). Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci* 10(4), 473–481.
- Falkai, P., Wittchen, H-U. (2015). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®*. Göttingen: Hogrefe.
- Fries, E., Dettenborn, L., Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *Int J Psychophysiol* 72, 67–73.
- Giles, D., Biggs, M., Rush, A., Roffwarg, H. (1988). Risk factors in families of unipolar depression. I. Psychiatric illness and reduced REM latency. *J Affect Disord* 14(1), 51–59.
- Golden, S., Sánchez, B., DeSantis, A., Wu, M., Castro, C., Seeman, T., Tadros, S., Shrager, S., Diez Roux, A. (2014). Salivary cortisol protocol adherence and reliability by socio-demographic features: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 43, 30-40.
- Gorny S., Allen R., Krausmann D., Cammarata J., Earley C. (1997). A parametric and sleep hysteresis approach to assessing sleep and wake from wrist activity meter with enhanced frequency range. In: Paper presented at the 11th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies. San Francisco, CA.
- Griefahn, B., Künemund, C., Bröde, P., Mehnert, P. (2001). Zur Validität der deutschen Version des Morningness-Eveningness Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie* 5(2), 71–80.
- Griefahn, B., Robens, S. (2008). The cortisol awakening response: A pilot study on the effects of shift work, morningness and sleep duration. *Psychoneuroendocrinology* 33, 981–988.
- Griefahn, B., Robens, S. (2011). Cortisol awakening response – Are sampling delays of 15 minutes acceptable? *Psychoneuroendocrinology* 82, 202–205.
- Haeney, J., Phillips, A., Carroll, D. (2010). Ageing, depression, anxiety, social support and the diurnal rhythm and awakening response of salivary cortisol. *Int J Psychophysiol* 78, 201–208.
- Hajak, G., Rüther, E. (2008). Schlafstörungen. In: H.-J. Möller et al. (Hrsg.), *Psychiatrie und Psychotherapie*, 1973–2007. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Hajak, G., Landgrebe, M. (2010). Depression als zirkadiane Rhythmusstörung. Wenn die Uhr das Verhalten steuert. *NeuroTransmitter* 9, 26–32.
- Hargens, T., Kaleth, A., Edwards, E., Butner, K. (2013). Association between sleep disorders, obesity and exercise: A review. *Nat Sci Sleep* 5, 27–35.
- Harvey, A., Murray, G., Chandler, R., Soehner, A. (2011). Sleep disturbance as transdiagnostic: Consideration of neurobiological mechanisms. *Clin Psychol Rev* 31, 225–235.
- Hashimoto, K. (2009). Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev* 61, 105–123.

- Hatzinger, M., Hemmeter, U., Brand, S., Ising, M., Holsboer-Trachsler, E. (2004). Electroencephalographic sleep profiles in treatment course and long-term outcome of major depression: Association with DEX/CRH-test response. *J Psychiatr Res* 38, 453–465.
- Hatzinger, M. (2005). Schlafstörungen aus psychiatrischer Sicht. Sleep in psychiatry. *Praxis* 94, 1389–1392.
- Hatzinger, M., Keller, F., Kühner, C. (2006). *BDI-II. Beck Depressions-Inventar, 2. Revision*. Frankfurt/M: Harcourt Test Services.
- Heitmann, J., Cassel, W., Ploch, T., Canisius, S., Kasper, K., Apelt, S. (2011). Messung von Schlafdauer und Schlafqualität. *Bundesgesundheitsblatt* 54, 1276–1283.
- Hellhammer, J., Fries, E., Schweisthal, O., Schlotz, W., Stone, A., Hagemann, D. (2007). Several daily measurements are necessary to reliability assess the cortisol rise after awakening: State- and trait components. *Psychoneuroendocrinology* 32(1), 80–86.
- Heuser, I., Yassouridis, A., Holsboer, F. (1994). The combined Dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28(4), 341–356.
- Hickie, I., Naismith, S., Robillard, R., Scott, E., Hermens, D. (2013). Manipulating the sleep-wave cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC Medicine* 11(79), 1–27.
- Hidalgo, M., Caumo, W., Posser, M., Coccaro, S., Camozzato, A., Chaves, M. (2009). Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 63, 283–290.
- Holsboer, F., Barden, N. (1996). Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev* 17(2), 187–205.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23(5), 477–501.
- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: Implications for therapy. *J Affect Disord* 62, 77–91.
- Hori, H., Koga, N., Hidese, S., et al. (2016). 24-h-activity rhythm and sleep in depressed outpatients. *J Psychiatr Res* 77, 27–34.
- Horne, J., Östberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 4, 97–110.
- Horne, R. (2006). Compliance, adherence, and concordance: Implications for asthma treatment. *Chest* 130(1 Supp), 65S–72S.
- Huang, Y-L., Liu, R-Y., Wang, Q-S., van Someren, E., Xu, H., Zhou, J-N. (2002). Age-associated differences in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiol Behav* 76(4–5), 597–603.
- Huber, T., Issa, K., Schik, G., Wolf, O. (2006). The cortisol awakening response is blunted in psychotherapy inpatients suffering from depression. *Psychoneuroendocrinology* 31, 900–904.

- Jackowska, M., Dockray, S., Hendrickx, H., Steptoe, A. (2011). Psychosocial factors and sleep efficiency: Discrepancies between subjective and objective evaluation of sleep. *Psychosom Med* 73, 810–816.
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., et al. (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 85, 77–87.
- Janke, W., Hüppe, M., Kallus, W., Schmidt-Atzert, L. (1988). *Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern*. BSKE-EA. Würzburg: Institut für Psychologie.
- Janowsky, D., el-Yousef, M., Davis, J., Sekerke, J. (1972). A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 2, 632–635.
- Jarrett D., Coble P., Kupfer D. (1983). Reduced cortisol latency in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 40, 506–11.
- Jean-Louis, G., Mendowicz, M., von Gizycki, H., Zizi, F., Nunes, J. (1999). Assessment of physical activity and sleep by actigraphy: Examination of gender differences. *J Womens Health Gend Based Med* 8(8), 1113–1117.
- Joffe, H., Soares, C., Thurston, R., White, D., Cohen, L., Hall, J. (2009). Depression is associated with greater objectively and subjectively measured sleep in women with vasomotor symptoms. *Menopause* 16(4), 671–679.
- Kanner, A., Coyne, J., Schaefer, C., Lazarus, R. (1981). Comparison of two modes of stress measurement: Daily hassles and uplifts versus major life events. *J Behav Med* 4(1), 1–39.
- Kaplan, K., Harvey, A. (2009). Hypersomnia across mood disorders: A review and synthesis. *Sleep Med Rev* 13(4), 275–285.
- Kirschbaum, C., Hellhammer, D. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19(4), 313–333.
- Klaus, K., Butler, K., Gutierrez, H., Durrant, S., Pennington, K. (2018). Interactive effects of early life stress and CACNA1C genotype on cortisol awakening response. *Biol Psychol* 136, 22–28.
- Koorevaar, A., Comijs, H., Dhondt, A., van Marwijk, H., van der Mast, R., Naarding, P., Oude Voshaar, R., Stek, M. (2013). Big Five personality and depression diagnosis, severity and age of onset in older adults. *J Affect Disord* 151, 178–185.
- Korszun, A., Young, E., Engleberg, N., Brucksch, C., Greden, J., Crofford, L. (2002). Use of actigraphy for monitoring sleep and activity levels in patients with fibromyalgia and depression. *J Psychosom Res* 52(6), 439–442.
- Kryger, M., Roth, T., Dement, W. (Hrsg.) (2011). *Principles and practice of sleep medicine*. 5th edn. St.Louis, MA: Elsevier Saunders.
- Krystal, A. (2006). Sleep and psychiatric disorders: Future directions. *Psychiatr Clin N Am* 29, 1115–1130.
- Kudielka, B., Broderick, J., Kirschbaum, C. (2003). Compliance with saliva sampling protocols: Electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosom Med* 65, 313–319.

- Kudielka, B., Kirschbaum, C. (2003). Awakening cortisol response are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 28, 35–47.
- Kudielka, B., Federenko, I., Hellhammer, D., Wüst, S. (2006). Morningness and eveningness: The free cortisol rise after awakening in “early birds” and “night owls”. *Biol Psychol* 72(2), 141–146.
- Kudielka, B., Gierens, A., Hellhammer, D., Wüst, S., Schlotz, W. (2012). Salivary cortisol in ambulatory assessment – some dos, some don’ts and some open questions. *Psychosom Med* 74, 418–431.
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Nervenarzt* 78, 651–656.
- Kumari, M., Badrick, E., Ferrie, J., Perski, A., Marmot, M., Chandola, T. (2009). Self-reported sleep duration and sleep disturbance are independently associated with cortisol secretion in the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab* 94(12), 4801–4809.
- Kundermann, B., Strate, P., Hemmeter-Spernal, J., Huber, M., Krieg, J-C., Lautenbacher, S. (2009). Mid-term effects on serial sleep deprivation therapy implemented in cognitive-behavioral treatment on the neuroendocrine response to clomipramine in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 43, 711–720.
- Kung, P.-Y., Chou, K.-R., Lin, K.-C., Hsu, H.-W., Chung, M.-H. (2015). Sleep disturbances in patients with major depressive disorder: Incongruences between sleep log and actigraphy. *Arch Psychiatr Nurs* 29, 39–42.
- Kunz-Ebrecht, S., Kirschbaum, C., Marmot, M., Steptoe, A. (2004). Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology* 29, 516–528.
- Kupper, N., de Geus, E., van den Berg, M., Kirschbaum, C., Boomsma, D., Willemsen, G. (2005). Familial influences on basal salivary cortisol in an adult population. *Psychoneuroendocrinology* 30, 857–868.
- Kushida, C., Chang, A., Gadkary, C., Guilleminault, C., Carrillo, O., Dement, W. (2001). Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disorders patients. *Sleep Med* 2, 389–396.
- Laakmann, G., Hennig, J., Baghal, T., Schüle, C. (2004). Mirtazapine acutely inhibits salivary cortisol concentrations in depressed patients. *Ann NY Acad Sci* 1032, 279–282. DOI: 10.1196/annals.1314.038.
- Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K., de Jonge, P., Beekman, A., Pennix, B. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry* 18, 692–699.
- Landry, G., Best, J., Liu-Ambrose, T. (2015). Measuring sleep quality in older adults: A comparison using subjective and objective methods. *Front Aging Neurosci* 7(166), 1–10. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00166.
- Lasikiewicz, N., Hendrickx, H., Talbot, D., Dye, L. (2008). Exploration of basal diurnal salivary cortisol profiles in middle-aged adults: Association with sleep quality and metabolic parameters. *Psychoneuroendocrinology* 33, 143–151.

- Lauderdale, D., Knutson, K., Yan, L., Liu, K., Rathouz, P. (2008). Self-reported and measured sleep duration. How similar are they? *Epidemiology* 19(6), 838–845.
- Law, R., Hucklebridge, F., Thorn, L., Evans, P., Clow, A. (2013). State variation in the cortisol awakening response. *Stress* 16(5), 483–492.
- Lichstein, K., Stone, K., Donaldson, J., Nau, S., Soeffing, J., Murray, D., Lester, K., Aguillard, R. (2006). Actigraphy validation with insomnia. *Sleep* 29(2), 232–239.
- Lieb, K., Rexhausen, J., Kahl, K., Schweiger, U., Philipsen, A., Hellhammer, D., Bohus, M. (2004). Increased diurnal salivary cortisol in women with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 38, 559–565.
- Lu, J., Sherman, D., Devor, M., Saper, C. (2006). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 441, 589–594.
- Luppi, P.-H., Gervasoni, D., Verret, L., Goutagny, R., Peyron, C., Salvert, D., Leger, L., Fort, P. (2007). Paradoxical (REM) sleep genesis: The switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol* 100, 271–283.
- Luscher, B., Shen, Q., Sahir, N. (2011). The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 16, 383–406.
- Manthey, L., Leeds, C., Giltay, E., Van Veen, T., Vreeburg, S., Penninx, B., Zitman, F. (2011). Antidepressant use and salivary cortisol in depressive and anxiety disorders. *Eur Neuropsychopharm* 21, 691–699.
- Mayers, A., Baldwin, D. (2005). Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol* 20, 533–559.
- Mayers, A., van Hoeff, J., Baldwin, D. (2003). Quantifying subjective assessment of sleep and life-quality in antidepressant-treated depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 18, 21–27.
- McCarley, R., Hobson, J. (1975). Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: A structural and mathematical model. *Science* 189(4196), 58–60.
- Melzack, R. (1987). The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 30(2), 191–197.
- Mendelson, W., Gilin, J., Wyatt R. (1977). *Human sleep and its disorders*. New York: Plenum Press.
- Merikanto, I., Kronholm, E., Peltonen, M., Laatikainen, T., Lahti, T., Partonen, T. (2012). Regulation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. *Chronobiol Int* 29(3), 311–317.
- Merikanto, I., Lahti, T., Kronholm, E., Peltonen, M., Laatikainen, T., Vartiainen, E., Salomaa, V., Partonen, T. (2013). Evening types are prone to depression. *Chronobiol Int* 30(5), 719–725.
- Meyer, K., Sprott, H., Mannion, A. (2008). Cross-cultural adaption, reliability and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *J Psychosom Res* 64(5), 469–478.
- Michopoulos, I., Zervas, I., Pantelis, C., et al. (2008). Neuropsychological and hypothalamic-pituitary-axis function in female patients with melancholic and non-melancholic depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258, 217–225.
- Miller, N., Shattuck, L., Matsangas, P. (2010). Longitudinal study of sleep patterns of United States Military Academy Cadets. *Sleep* 33(12), 1623–1631.

- Miller, R., Stalder, T., Jarczok, M., Almeida, D., Badrick, E., Bartels, M., Boomsma, D., Coe, C., Dekker, M., Donzella, B., Fischer, J., Gunnar, M., Kumari, M., Lederbogen, F., Power, C., Ryff, C., Subramanian, S., Tiemeier, H., Watamura, S., Kirschbaum, C. (2016). The CIRCORT database: Reference ranges and seasonal changes in diurnal salivary cortisol derived from meta-dataset comprised of 15 field studies. *Psychoneuroendocrinology* 73, 16–23.
- Mollayeva, T., Thurairajah, P., Burton, K., Mollayeva, S., Shapiro, C., Colantonio, A. (2016). The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 25, 52–73.
- Montoliu, T., Hidalgo, V., Salvador, A. (2020). Personality and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in older men and women. *Front Psychol* 11(983), 1–10. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.00983.
- Morgenthaler, T., Alessi, C., Friedmann, L. et al. (2007). Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: An update for 2007. *Sleep* 30(4), 519–529.
- Motivala, S., Levin, M., Oxman, M., Irwin, M. (2006). Impairments in health functioning and sleep quality in older adults with a history of depression. *J Am Geriatr Soc* 54, 1184–1191.
- Nierenberg, A., Husain, M., Trivedi M., Fava, M., Warden, D., Wisniewski, S., Miyahara, S., Rush, A. (2010). Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: A STAR*D report. *Psychol Med* 40(1), 41–50.
- Nikisch, G., Mathe, A., Czernik, A., Thiele, J., Bohner, J., Eap, C., Agren, H., Baumann, P. (2005). Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: Relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response. *Psychopharmacology* 181, 751–760.
- Nutt, D., Wilson, S., Paterson, L. (2008). Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 10(3), 329–336.
- Okun, M., Krafty, R., Buysse, D., Monk, T., Reynolds, C., Begley, A., Hall, M. (2010). What constitutes too long of a delay? Determining the cortisol awakening response (CAR) using self-reported and PSG-assessed wake time. *Psychoneuroendocrinology* 35(3), 460–468.
- Palagini, L., Baglioni, C., Ciapparelli, A., Gemignani, A., Riemann, D. (2013). REM sleep dysregulation in depression: State of the art. *Sleep Med Rev* 17, 377–390.
- Pariante, C., Lightman, S. (2008). The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 31(9), 464–468.
- Petersen, H., Kecklund, G., D’Onofrio, P., Axelsson, J., Akerstedt, T. (2017). Thank god it’s Friday – sleep improved. *J Sleep Res* 26(5), 567–571.
- Petrowski, K., Schmalbach, B., Niedling, M., Stalder, T. (2019). The effect of post-awakening light exposure on the cortisol awakening response in healthy male individuals. *Psychoneuroendocrinology* 108, 28–34.

- Pollmächer, T., Lauer, C. (1992). Physiologie von Schlaf und Schlafregulation. In: M. Berger (Hrsg.). *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*, 1–44. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Pollmächer, T. (2017). Schlafstörungen. In: H.-J. Möller et al. (Hrsg.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*, 2281–2322. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Pruessner, J., Wolf, O., Hellhammer, D., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F., Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 61(26), 2539–2549.
- Pruessner, J., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28, 916–931.
- Radvila, A., Adler, R., Galeazzi, R., Vorkauf, H. (1987). The development of a German language (Berne) pain questionnaire and its application in a situation causing acute pain. *Pain* 28(2), 185–195.
- Randler, C., Schaal, S. (2010). Morningness – eveningness, habitual sleep-wake variables and cortisol level. *Biol Psychol* 85, 14–18.
- Rao, U., Hammen, C., Poland, R. (2009). Risk markers for depression in adolescents: Sleep and HPA measures. *Neuropsychopharmacology* 34, 1936–1945.
- Reitan, R., Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Reyner, A., Horne, J. (1995). Gender- and age-related differences in sleep determined by home-recorded sleep logs and actimetry from 400 adults. *Sleep* 18(2), 127–134.
- Rhebergen, D., Korten, N., Penninx, B., Stek, M., van der Mast, R., Oude Voshaar, R., Comijs, H. (2015). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in older persons with and without a depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 51, 341–350.
- Riemann, D., Backhaus J. (1996). *Behandlung von Schlafstörungen*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Riemann, D., Berger, M., Voderholzer, U. (2001). Sleep and depression – results from psychobiological studies: An overview. *Biol Psychol* 57, 67–103.
- Riemann, D., Kühnel, A., Freyer, T., Hornyak, M., Voderholzer, U. (2005). Schlaf, Depression und insomnische Beschwerden. *Verhaltenstherapie* 15, 234–243.
- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Hornyak, M., Berger, M., Voderholzer, V. (2012). Schlafstörungen. In: M. Berger (Hrsg.), *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*, 661–684. 4. Aufl. München: Urban und Fischer.
- Riemann, D., Baglioni, C., Feige, B., Spiegelhalder, K. (2014). Insomnien – Stand der Forschung. *Nervenarzt* 85, 43–49.
- Rique, G., Fernandes Filho, G., Ferreira, A., de Sousa-Munoz, R. (2014). Relationship between chronotype and quality of sleep in medical students at the Federal University of Paraíba, Brazil. *Sleep Science* 7, 96–102.

- Robillard, R., Hermens, D., Naismith, S., et al. (2015). Ambulatory sleep-wake patterns and variability in young people with emerging mental disorders. *J Psychiatry Neurosci* 40(1), 28-37.
- Roenneberg, T., Kantermann T., Juda M., Vetter C., Allebrandt K. (2013). Light and the circadian clock. In: A. Kramer, M. Merrow (Hrsg.), *Circadian Clocks* (Handbook of experimental pharmacology 217), 311–333. Berlin, Heidelberg: Springer. DOI: 10.1007/978-3-642-25950-0_13.
- Roepke, S., Duffy, J. (2010). Differential impact of chronotype on weekday and weekend sleep timing and duration. *Nat Sci Sleep* 2, 213–220.
- Rozenendaal, B., Kim, S., Wolf, O., Kim, M., Sung, K.-K., Lee, S. (2012). The cortisol awakening response is blunted and correlates with clinical status and depressive mood. *Psychoneuroendocrinology* 37, 20–26.
- Rotenberg, V., Indursky, P., Kayumov, L., Sirota, P., Melamed, Y. (2000). The relationship between subjective sleep estimation and objective sleep variables in depressed patients. *Int J Psychophysiol* 37 (3), 291–297.
- Ruhe, H., Khaenkhon, S., Ottnhof, K., Koeter, M., Mocking, R., Schene, A. (2015). Longitudinal effects of the SSRI paroxetine on salivary cortisol in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 52, 261–271.
- Rumble, M, White, K., Benca, R. (2015). Sleep disturbances in mood disorders. *Psychiatr Clin N Am* 38, 743–759.
- Rupprecht, R. (2017). Psychoendokrinologische Grundlagen psychischer Erkrankungen. In: H.-J. Möller et al. (Hrsg.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*, 279–290. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Sadeh, A., Hauri, J., Kripke, D., Lavie, P. (1995). The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep* 18(4), 288–302.
- Sadeh, A. (2011). The role and validity of actigraphy in sleep medicine: An update. *Sleep Med Rev* 15, 259–267.
- Santiago, G., de Menezes Galvao, A., de Almeida, R., Mota-Rolim, S., Palhano-Fontes, F., Maia-de-Oliveira, J., de Araujo, D., Lobao-Soares, B., Galvao-Coelho, N. (2020). Changes in cortisol but not in brain-derived neurotrophic factor modulate the association between sleep disturbances and major depression. *Front Behav Neurosci* 14(44), 1–12.
- Saper, C., Scammell, T., Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437, 1257–1263.
- Scharnholtz, B., Weber-Hamann, B., Lederbogen, F., Schilling, C., Gilles, M., Onken, V., Frankhauser, P., Kopf, D., Deuschle, M. (2010). Antidepressant treatment with mirtazapine, but not venlafaxine, lowers cortisol concentrations in saliva: A randomised open trial. *Psychiatry Res* 177, 109–113.
- Scheer, F., Buijs, R. (1999). Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 3395–3398.
- Schildkraut, J. (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122, 509–522.

- Schlottz, W., Hellhammer, J., Schulz, P., Stone, A. (2004). Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. *Psychosom Med* 66, 207–214.
- Schüle, C., Baghai, T., Riemann, R. (2007). Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Pathophysiologie der Depression. *Nervenarzt* 78(Suppl 3), 531–530.
- Selvi, Y., Aydin, A., Gulec, M., Boysan, M., Besiroglu, L., Ozdemir, P., Kilic, S. (2012). Comparison of dream anxiety and subjective sleep quality between chronotypes. *Sleep Biol Rhythms* 10, 14–22.
- Singleton, R., Wolfson, A. (2009). Alcohol consumption, sleep, and academic performance among college students. *J Stud Alcohol Drugs* 70(3), 355–363.
- Smyth, N., Clow, A., Thorn, L., Hucklebridge, F., Evans, P. (2013). Delays of 5-15 min between awakening and the start of saliva sampling matter in assessment of the cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology* 38, 1476–1483.
- Smyth, N., Thorn, L., Hucklebridge, F., Evans, P., Clow, A. (2015). Detailed time course of the cortisol awakening response in healthy participants. *Psychoneuroendocrinology* 62, 200–203.
- Spiegelhalder, K., Regen, W., Nanovska, S., Baglioni, C., Riemann, D. (2013). Comorbid sleep disorders in neuropsychiatric disorders across life cycle. *Curr Psychiatry Rep* 15, 364.
- Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S., Trakht, I., Spence, D., Hardeland, R., Poeggeler, B., Cardinali, D. (2009). Pathophysiology of depression: Role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res* 165, 201–214.
- Stalder, T., Hucklebridge, F., Evans, P., Clow, A. (2009). Use of a single case study design to examine state variation in the cortisol awakening response: Relationship with time of awakening. *Psychoneuroendocrinology* 34, 607–614.
- Stalder, T., Evans, P., Hucklebridge, F., Clow, A. (2010a). Associations between psychosocial variables and the cortisol awakening response in a single case study. *Psychoneuroendocrinology* 35, 209–214.
- Stalder, T., Evans, P., Hucklebridge, F., Clow, A. (2010b). State associations with the cortisol awakening response in healthy females. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1245–1252.
- Stalder, T., Kirschbaum, C., Kudielka, B., et al. (2016). Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology* 63, 414–432.
- Steiger, A. (2002). Neuroendokrinologie der Depression. In: G. Laux (Hrsg.), *Depression 2000*, 29–36. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Steiger, A. (2007). Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatr Res* 41, 537–552.
- Steiger, A. (2013). Schlafendokrinologie. *Schlaf* 4, 202–206.
- Stetler, C., Miller, G. (2005). Blunted cortisol response to awakening in mild to moderate depression: Regulatory influences of sleep patterns and social contacts. *J Abnorm Psychol* 114(4), 697–705.
- Stevens, J. (1999). *Intermediate Statistics. A Modern Approach*. London: Erlbaum.

- Storch, E., Roberti, J., Roth, D. (2004). Factor structure, concurrent validity, and internal consistency of the Beck Depression Inventory – second edition in a sample of college students. *Depress Anxiety* 18, 187–189.
- Stone, K., Ancoli-Israel, S. (2011). Actigraphy. In: M. Kryger, T. Roth, W. Dement (Hrsg.). *Principles and practice of sleep medicine. Part II/ Section 19*, 1668–1675. 5th edn. St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
- Sullivan, M., Bishop, S., Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess* 7, 524–532.
- Taillard, J., Philip, P., Chastang, J., Diefenbach, K., Bioulac, B. (2001). Is self-reported morbidity related to the circadian clock? *J Biol Rhythms* 16(2), 183–190.
- Therrien, F., Drapeau, V., Jalonde, J., Lupien, S., Beaulieu, S., Tremblay, A., Richard, D. (2007). Awakening cortisol response in lean, obese and reduced obese individuals: Effect of gender and fat distribution. *Obesity* 15(2), 377–385.
- Thorn, L., Hucklebridge, F., Esgate, A., Evans, P., Clow, E. (2004). The effect of dawn simulation on the cortisol response to awakening in healthy participants. *Psychoneuroendocrinology* 29, 925–930.
- Thorn, L., Hucklebridge, F., Evans, P., Clow, E. (2006). Suspected non-adherence and weekend versus week day differences in the awakening cortisol response. *Psychoneuroendocrinology* 31, 1009–1018.
- Thorn, L., Evans, P., Cannon, A., Hucklebridge, F., Evans, P., Clow, E. (2011). Seasonal differences in the diurnal pattern of cortisol in healthy participants and those with self-assessed seasonal affective disorder. *Psychoneuroendocrinology* 36, 816–823.
- Two Roger, S., David, S., Vitiello, M., Lenz, M., McTiernan, A. (2005). Factors associated with objective (actigraphic) and subjective sleep quality in young adult women. *J Psychosom Res* 59, 11–19.
- Unbehaun, T., Jähne, A., Riemann, D. (2013). Der Zusammenhang zwischen Sucht und Schlaf: Grundlagen der Schlafregulation. *Sucht* 59(1), 17–23.
- Van de Water, A., Holmes, A., Hurley, D. (2011). Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography – a systematic review. *J Sleep Res* 20, 183–200.
- Van den Berg, J., Van Rooij, F., Vos, H., Tulen, J., Hofman, A., Miedema, H., Knuistingh Neven, A., Tiemeier, H. (2008). Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. *J Sleep Res* 17, 295–302.
- Van Santen, A., Vreeburg, S., Willem van der Does, A., Spinhoven, P., Zitman, F., Penninx, B. (2011). Psychological traits and the cortisol awakening response: Results from the Netherlands study of depression and anxiety. *Psychoneuroendocrinology* 36, 240–248.
- Vargas, I., Mayer, S., Lopez-Duran, N. (2017). The cortisol awakening response and depressive symptomatology: The moderating role of sleep and gender. *Stress and Health* 33(3), 199–210.

- Vitale, J., Roveda, E., Montaruli, A., Galasso, L., Weydahl, A., Caumo, A., Carandente, F. (2015). Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: Differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiol Int* 32(3), 405–415.
- Vgontzas, A., Mastorakost, G., Bixier, E., Kales, A., Gold, P., Chrousos, G. (1999). Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: Potential clinical implications. *Clin Endocrinol* 51, 205–215.
- Voderholzer, U., Al-Shajlawi, A., Weske, G., Feige, B., Riemann, D. (2003). Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety* 17, 162–172.
- von Känel, R. (2011). Normaler und gestörter Schlaf. In U. Ehlert, R. von Känel (Hrsg.), *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*, 247–266. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Vreeburg, S., Hoogendijk, W., van Pelt, J., et al. (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. Results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 66(6), 617–626.
- Wallerius, S., Rosmond, R., Ljung, T., Holm, G., Björntorp, P. (2003). Rise in the morning saliva cortisol is associated with abdominal obesity in men: A preliminary report. *J Endocrinol Invest* 26(7), 616–619.
- Wang, Y.-P., Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression-Inventory-II: A comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr* 35(4), 416–431.
- Weeß, H.-G. (2018). Diagnostische Methoden. In: B. Stuck, J. Maurer, A. Schlarb, M. Schredl, H.-G. Weeß, *Praxis der Schlafmedizin*, 23–85. 3., vollst. ak. u. erw. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Wessa, M., Rohleder, N., Kirschbaum, C., Flor, H. (2006). Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 31, 209–215.
- Wetherell, M., Lovell, B., Smith, M. (2015). The effects of an anticipated challenge on diurnal cortisol secretion. *Stress* 18(1), 42–48.
- Whembolua, G.-L., Granger, D., Singer, S., Kivlighan, K., Marguin, J. (2006). Bacteria in the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. *Horm Behav* 49, 478–483.
- Williams, E., Magid, K., Steptoe, A. (2005). The impact of waking and concurrent subjective stress on the cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 30, 139–148.
- Wirz-Justice, A., Cajochen, C. (2011). Zirkadiane Rhythmen und Depression: chronobiologische Behandlungsmöglichkeiten. *Schweiz Med Forum* 11(32–33), 536–541.
- Wittchen, H.-U., Fydrich, T. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Manual zum SKID-II*. Göttingen: Hogrefe.
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F. (2006). Epidemiologie. In: G. Stoppe, A. Bramesfeld, F.-W. Schwartz (Hrsg.), *Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven*, 15–37. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Rehm, J., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21, 655–679.

- Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., Ronneberg, T. (2006). Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 23(1-2), 497–509.
- Wolfram, M., Bellingrath, S., Kudielka, B. (2011). The cortisol awakening response (CAR) across the female menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 36, 905–912.
- Wüst, S., Wolf, J., Hellhammer, D., Federenko, I., Schommer, N., Kirschbaum, C. (2000). The cortisol awakening response – normal values and confounds. *Noise health* 2, 79–88.
- Zhang, J., Lam, S.-P., Li, S., Ma, R., Kong, A., Chan, M., Ho, C.-S., Li, A., Wing, Y.-K. (2014). A community-based study on the association between insomnia and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Sex and pubertal influences. *J Clin Endocrinol Metab* 99(6), 2277–2287.
- Zobel, A., Kunzel, H., Sonntag, A., Holsboer, F. (2000). Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: The first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 34, 171–181.

Anhang

A.1 – Infoblatt Patienten

**Patienten-Information und -Einwilligung
zur Durchführung einer Studie
mit volljährigen einwilligungsfähigen Patienten***

Studienzentren Vitos Klinikum Gießen-Marburg
(Vitos Kliniken für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Gießen und Marburg
Licher Straße 106, 35394 Gießen/Cappeler Str. 98, 35039 Marburg)

Studienleiter Prof. Dr. Dr. Matthias J. Müller
Ärztlicher Direktor, Vitos Klinikum Gießen-Marburg

Schlaf, circadiane Rhythmizität, Befinden und Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit Affekt- und Affektregulationsstörungen und gesunden Kontrollen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Studien an Patienten sind notwendig, um Erkenntnisse über Erkrankungen, deren Entstehen, deren Einflüsse auf Verstärkung und Linderung von Beschwerden zu gewinnen oder zu erweitern. Die wissenschaftliche Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Studie wird am Vitos Klinikum Gießen-Marburg (Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Gießen, Vitos Klinik für Psychosomatik Gießen und Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Marburg) durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 160 Personen daran teilnehmen, davon 120 Personen mit bestimmten psychischen Erkrankungen und 40 Vergleichspersonen ohne diese psychischen Erkrankungen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch das Vitos Klinikum Gießen-Marburg.

* **Version 3 vom 31.07.2015**

Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung stets die weibliche Bezeichnung mit ein.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden nur dann in diese Studie einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus der Studie ausscheiden möchten, entstehen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen den Ablauf und die Ziele der Studie aufzeigen. Danach wird ein Arzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie erhalten anschließend ausreichend Bedenkzeit, um über Ihre Teilnahme an der Studie zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bislang weiß man von Ihrer Erkrankung, dass dabei neben Hauptbeschwerden (oftmals depressive oder auch angespannte Stimmung, schnelle Wechsel der Stimmungslage, zeitweise lebensüberdrüssige Gedanken, Lustlosigkeit und Müdigkeit, Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder sich zu entscheiden etc.) sehr häufig auch Veränderungen des Schlaf-Wach-Verhaltens (z.B. Ein- und Durchschlafstörungen, aber auch vermehrte Nachtaktivität bzw. verminderte Aktivität am Tag) und des Schmerzerlebens (oft vermehrte Schmerzbeschwerden, z.T. aber auch das verminderte Wahrnehmen von Schmerzen) vorkommen. Wichtige Einflüsse darauf sind alltägliche Belastungen („Stress“), die sich nicht nur psychisch (z.B. als Ärger, Anspannung oder Angst), sondern auch körperlich äußern (Freisetzung von Stresshormonen, erhöhte Herzfrequenz, vermehrtes Schwitzen etc.). Wir wissen zwar mittlerweile, dass Stress bei der Entwicklung und Fortdauer auch Ihrer Erkrankung eine Rolle spielt, jedoch ist noch unklar, ob und wie Stress mit Veränderungen des Schlafs bzw. der Schlaf-Wach-Rhythmik und des Schmerzerlebens bei psychischen Erkrankungen zusammenhängen. Auch ist noch weitgehend unklar, ob sich die beschriebenen Auffälligkeiten des Schlaf-Wach-Verhaltens und des Schmerzerlebens bei Patienten mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen und einer Gruppe von psychisch gesunden Personen unterscheiden. Um diese Fragen beantworten zu können, sind Untersuchungen der Schlaf-Wach-Rhythmik, des Schmerzerlebens und des Befindens sowie die systematische Erfassung von alltäglichen Belastungs- bzw. Stressfaktoren und der körperlichen Begleiterscheinungen von Stress notwendig. Damit verbindet sich auch die Hoffnung, einzelne Symptome auch Ihrer Erkrankung zukünftig besser behandeln zu können.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Sie sind Patient/in des Vitos Klinikum Gießen-Marburg, sodass bei Ihnen bereits eine ausführliche ärztliche Untersuchung inklusive Erhebung Ihrer Krankengeschichte vorgenommen und auch eine Diagnose oder mehrere Diagnosen einer psychischen Erkrankung gestellt wurden. Im Rahmen der Studie ist zur Diagnosesicherung eine zusätzliche **standardisierte (ca. 30 minütige) Befragung** erforderlich. Auch muss aus wissenschaftlichen Gründen für die Teilnahme an der Studie gewährleistet sein, dass bei Ihnen nur eine bestimmte psychische Erkrankung (I. Borderline-Persönlichkeitsstörung, gekennzeichnet u.a. durch starke Stimmungswechsel mit Reizbarkeit und Wut, selbstverletzendem Verhalten, II. Depression mit bevorzugt Beschwerden der verminderten Freudfähigkeit, Antriebs- und Interessenverlust, oder III. einer Schizophrenie, die sich sehr vielgestaltig äußern kann, z.B. in Form von ungewöhnliche Denk- oder Wahrnehmungsinhalten, Veränderungen der Sprache, Konzentrationsschwierigkeiten etc.) vorliegt bzw. zumindest im Vordergrund Ihrer Behandlung steht. Ebenso müssen relevante und aktuelle psychische (z.B. Abhängigkeit) oder bestimmte körperliche (z.B. neurologische oder internistische) Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Sofern diese Voraussetzungen erfüllt sind und Sie – nach ausführlicher Aufklärung über Ziele und Inhalte der Studie – Ihre Teilnahmebereitschaft schriftlich erklärt haben, werden bei Ihnen vorab folgende Untersuchungen durchgeführt:

Die Bearbeitung von **Fragebögen zu Persönlichkeit** (z.B. mehr oder weniger ängstlich/nervös zu sein, gern oder ungerne gesellige Anlässe wahrzunehmen etc.) und dem sogenannten **Chronotyp** (Ihre „innere Uhr“ betreffend, d.h. ob Sie eher ein Morgen- oder Abendtyp sind). Ebenso erfolgt eine **Befragung über Ihre Schlafqualität** der vergangenen 2 Wochen (z.B. Ein- oder Durchschlafstörungen) und **wie Sie gedanklich damit umgehen, wenn Sie Schmerzen haben**. Die Fragebogen werden nur einmal vorgelegt und beanspruchen zusammen genommen ca. 30 Minuten.

Danach werden über einen Zeitraum von 9 Tagen weitere Untersuchungen vorgenommen, die vor allem Ihren Schlaf-Wach-Rhythmus betreffen und daher an bestimmte Tageszeiten gebunden sind (morgens zwischen 7.00 und 9.00 Uhr, abends zwischen 18.00 und 20.00 Uhr und unmittelbar vor dem Zubettgehen). Die Untersuchungen sind im Einzelnen:

- a) Aktigraphie:** Sie bekommen von uns einen sogenannten Aktigraphen ausgehändigt, der Ihre Körperbewegung am Tag und in der Nacht aufzeichnet und damit die Erstellung eines Aktivitäts-/Ruhe-Profiles über 24 Stunden erlaubt. Das Gerät hat das Aussehen einer Armbanduhr und ist auch so zu tragen, am besten an der nicht-dominanten Hand (d.h. bei Rechtshändern links). Sie sollten sich während der Messzeit nicht anders verhalten als sonst auch; beim Waschen oder Duschen muss der Aktigraph abgelegt werden. Ausgenommen davon tragen Sie den Aktigraphen möglichst ununterbrochen für die nächsten 10 Tage. Hiermit sind keine weiteren Anforderungen verbunden, jedoch ist für die Datenauswertung wichtig, dass Sie bestimmte Zeiten im Zusammenhang mit Ihrem Nachtschlaf (Zubettgehen, Aufwachen) über den kompletten Zeitraum auf einem Bogen protokollieren (Dauer: 1 Min.).
- b) Fragebogen zu aktueller Befindlichkeit und Schmerzbeschwerden:** Sie werden immer wieder (morgens und abends, insgesamt 18-mal) gefragt, wie stark bestimmte Gefühle ausgeprägt sind (z.B. Ärger, Angst, Müdigkeit), zum anderen sollen mögliche Schmerzbeschwerden angegeben und bewertet werden. Beide Fragebögen werden zusammen ausgegeben und werden nacheinander bearbeitet (Dauer: 10 Min.).
- c) Temperatur-Schmerzempfindlichkeit:** Zur Überprüfung Ihrer individuellen Empfindlichkeit auf Kälte- und Hitzereize wird bei Ihnen über eine Manschette (Innenseite am linken Unterarm) eine sogenannte Thermode angebracht, d.h. eine streichholzschachtelgroße Metallfläche, die sich über einen angeschlossenen Wasserkreislauf in ihrer Temperatur entweder nach unten („kälter“) oder nach oben („wärmer“) regulieren lässt. Im Ausgangszustand beträgt die Thermoden-Temperatur 32°C („neutral“). Ausgehend von dieser Temperatur erfolgt die Bestimmung von 4 Schwellenwerten: (Entdeckungsschwellen und Schmerzschwellen jeweils für kalt und warm: Temperatur geht langsam und kontinuierlich nach unten/oben, sobald sie verspüren, dass es eben merklich kälter/wärmer bzw. dass es schmerzhaft kalt/heiß geworden ist, geben Sie dies per Mausclick an und die Thermode wird ausgeschaltet). Eine solche Untersuchung dauert 15 Minuten und findet im Verlauf der Studie insgesamt 4-mal statt (jeweils an einem Abend und dem darauffolgenden Morgen).
- d) Druckschmerzempfindlichkeit:** Mit Hilfe eines sogenannten Druckalgometers wird am Daumenballen ein langsam ansteigender Druck ausgeübt, der per Handzeichen bei eben merklich eintretendem Schmerz sofort beendet wird. Diese Untersuchung dauert 5 Minuten und wird – im Anschluss an die Befindlichkeits- und

Schmerzfragebögen – an 5 Abenden und den jeweils darauffolgenden Morgen bestimmt.

- e) Geistige Leistungsfähigkeit:** An einem Abend und dem darauffolgenden Morgen werden Ihnen je zwei Aufgaben gestellt, bei denen Konzentration und geistige Schnelligkeit gefordert sind (Dauer insgesamt 10 Min.).
- f) Stresstagebuch:** Kurz vor dem Zubettgehen sind Fragen zu bearbeiten, die sich auf das Ausmaß Ihrer am Tag erlebten Belastungen (z.B. Streit mit jemand anderem etc.) beziehen. Die Bearbeitung dauert jeweils 5 Minuten. Der Bogen ist jeden Tag kurz vor dem Zubettgehen auszufüllen.
- g) Stressmaße im Speichel:** Die Bestimmung von zwei verschiedenen biologischen Stressmaßen (Cortisol und α -Amylase) erfolgt über Speichelproben. Hierfür müssen Sie über 45 bis 90 Sekunden ein Wattestäbchen im Mund behalten. Das Wattestäbchen wird dann in ein Plastikröhrchen gegeben, verschlossen und tiefgefroren. Es finden über den gesamten Zeitraum an 5 Abenden jeweils eine (kurz vor dem Zubettgehen) und an den darauffolgenden Morgen jeweils 4 Speichelproben (unmittelbar nach dem Aufwachen sowie 30, 45 und 60 Minuten später) statt. Es fallen somit insgesamt 25 Speichelproben an. Für die Durchführung einer Speichprobe sind ca. 2-5 Minuten einzuplanen. Zwei der ersten 5 Speichelproben (d.h. eine Probe am ersten Abend kurz vor dem Zubettgehen und die erste Probe am darauf folgenden Morgen) dienen der zusätzlichen Bestimmung sogenannter Zytokine (Eiweiße, denen eine wichtige Rolle für das Immunsystem zukommt) und des Wachstumsfaktors BDNF (ein Eiweiß, das an Regeneration und Wachstum von Nervenzellen beteiligt ist).

Sofern Sie an der Studie teilnehmen, werden über einen Zeitraum von 10 Tagen die oben beschriebenen Untersuchungen mit einer Gesamtdauer von ca. 515 Minuten vorgenommen. Somit besteht für Sie ein zusätzlicher zeitlicher Aufwand von im Durchschnitt knapp einer Stunde pro Tag.

Medikamente (auch rezeptfreie) und andere Behandlungen, von denen Ihr Arzt nichts weiß, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen bzw. erhalten. Auch Ihr Arzt muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt während der Studie erhalten, informiert werden.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie den persönlichen Gesundheitsnutzen haben, dass zusätzliche und bislang noch nicht bekannte Befunde sowie individuelle Besonderheiten Ihrer Erkrankung (z.B. Ein- und Durchschlafstörungen, tageszeitabhängige Schmerzsymptome) erfasst werden, die für Ihr Wohlbefinden und die weitere Behandlung wichtig sind. Sofern dies der Fall sein sollte, werden wir Sie hierüber unverzüglich informieren und ggf. auch weitere Behandlungsmöglichkeiten anbieten (z.B. psychotherapeutische Maßnahmen bei Schlafstörungen oder zur Schmerzbewältigung). Ebenso können die Ergebnisse der Studie möglicherweise dazu beitragen, zukünftig bestimmte psychische Störungen besser beurteilen zu können.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Mit der Teilnahme an der Studie sind keine zusätzlichen gesundheitlichen Risiken verbunden. Ein kurzzeitiges unangenehmes Empfinden (Schmerz) tritt zwangsläufig im Rahmen der Schmerzschwellenbestimmungen auf. Sobald Sie während dieser Untersuchung einen ebenmerklichen Schmerz wahrnehmen, signalisieren Sie dies per Mausclick bzw. Handzeichen, so dass die Temperatur- bzw. Druckstimulation unmittelbar abgebrochen wird. Schädigungen an Gewebe oder Haut treten hierbei nicht auf.

5. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Mit der Teilnahme an der Studie sind keine Veränderungen in den Behandlungsmaßnahmen verbunden, auch werden Ihnen dadurch keine anderen Behandlungsmöglichkeiten vorenthalten.

6. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

Sie dürfen nicht an der Studie teilnehmen, wenn für Sie (mindestens) eine/s der folgenden Erkrankungen/Merkmale zutrifft:

- Vorliegen von bestimmten anderen psychischen Störungen innerhalb des letzten ½ Jahres, so etwa A) aus dem Bereich einer körperlich-begründbaren psychischen Störung (z.B. infolge eines Schädel-Hirn-Traumas, einer entzündlichen Erkrankung des Gehirns), B) einer Abhängigkeitserkrankung (ausgenommen Nikotinabhängigkeit) und anderen Verhaltens- oder Persönlichkeitsstörungen (hierunter Essstörungen, Störungen der Impulskontrolle wie Kleptomanie, Trichotillomanie etc.)

- Vorliegen einer hormonellen Erkrankung, z.B. eine Über- oder Unterfunktion der Nebennierenrinde oder der Schilddrüse
- Vorliegen von neurologischen Erkrankungen, die mit einem veränderten Körperempfinden von Temperatur oder Druck einhergehen
- Vorliegen einer organischen Schlafstörung (z.B. Schlafapnoe)
- Aktuelle oder höchstens 3 Monate zurückliegende Behandlung mit Steroiden (ausgenommen Kontrazeptiva bei Frauen) oder Schwangerschaft
- Schichtarbeit oder Zeitzonewechsel mit Jetlag innerhalb der letzten 4 Wochen

Diese Erkrankungen oder Merkmale können einen großen Einfluss auf die in der Studie erhobenen Maße (Schlaf-Wach-Zyklus, Schmerzempfinden, Stresshormone etc.) ausüben, so dass der wissenschaftliche Wert der Studie maßgeblich eingeschränkt würde.

7. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten, auch erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung.

8. Bin ich während der Teilnahme an der Studie versichert?

Bei der Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Vitos Klinikum Gießen-Marburg versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen. Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Name und Anschrift der Versicherung: GVV-Versicherungen
Aachener Str. 952-958, 50933 Köln

Telefon: 0221/4893-222

Fax: 0221/4893-57 222

Versicherungsnummer: 1674/513618

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Arzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Arzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Arzt. Bei der Aufklärung der Ursache oder

des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern. Während der Dauer der Studie dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Arzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Arzt unverzüglich unterrichten. Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen. Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zum Ort der Untersuchung nicht unfallversichert sind.

9. Werden mir neue Erkenntnisse während der Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf die Studie bekannt werden und die für Sie wesentlich sein können, informiert.

10. Wer entscheidet, ob ich aus der Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Es ist möglich, dass Ihr behandelnder Arzt oder der für die Studie Verantwortliche unter gewissen Umständen entscheidet, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie einen Einfluss auf diese Entscheidung haben. Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- die gesamte Studie wird abgebrochen.

11. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und von uns in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass nur ein Buchstaben- oder Nummerncode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres, verwendet wird, aber keine Angaben von Namen oder Initialen.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die dieser Patienteninformation angehängt ist.

12. Was geschieht mit meinen Speichelproben?

Wir erheben von Ihnen insgesamt 25 Speichelproben. Diese werden zunächst von uns tiefgekühlt aufbewahrt, bevor sie dann an ein hierfür spezialisiertes Labor zur weiteren Aufbereitung weiterverschickt werden. Die Speichelproben dienen ausschließlich der Bestimmung eines stressbezogenen Hormons (Cortisol) des Enzyms α -Amylase, von Zytokinen und des Wachstumsfaktors BDNF. Diese Analysen werden ausschließlich für diese Studie verwendet. Restmaterial wird bei Abschluss der Studie vernichtet. Ihre Speichelprobe ist ebenso pseudonymisiert, d.h. mit einem Code auf dem Plastikröhrchen versehen, der die Speichelprobe einer bestimmten (aber nach außen hin anonym verbleibenden) Person und einem bestimmten Erhebungszeitpunkt (z.B. 4. Tag, morgens, 30 min. nach Aufwachen) zuordnet. In dieser pseudonymisierten Form erhalten wir auch die Auswertung Ihrer Speichelproben (Konzentrationen von Cortisol- und α -Amylase über die 25 Messzeitpunkte, Konzentrationen von Zytokinen und BDNF aus den beiden ersten Speichelproben).

13. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**Beratungsgespräche an Ihrem Studienzentrum**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit Ihrem aufklärenden Arzt.

Studienzentrum/Klinik:

Arzt:

Titel der Studie:

*Schlaf, circadiane Rhythmizität, Befinden und Schmerzwahrnehmung bei
Patienten mit Affekt- und Affektregulationsstörungen
und gesunden Kontrollen*

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Arzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Arzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern des Vitos Klinikums Gießen-Marburg (*Licher Straße 106 in 35394 Gießen und Cappeler Straße 98 in 35039 Marburg*) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle (Labor zur Analyse der Speichelproben) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Arzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

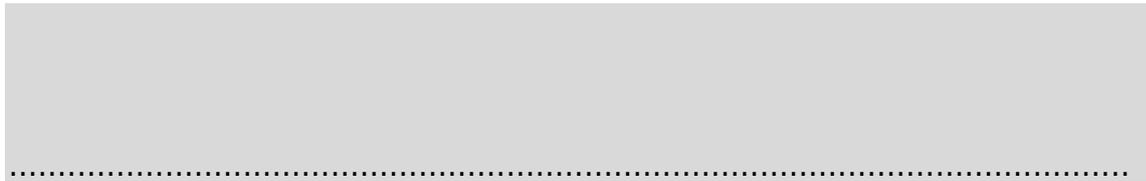
.....
Name

über meine Teilnahme an der Studie informiert wird.

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Studienzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Arztes/der Ärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Arztes/der Ärztin**

A.2 – Infoblatt Probanden

**Patienten-Information und -Einwilligung
zur Durchführung einer Studie
mit volljährigen einwilligungsfähigen Probanden***

Studienzentren Vitos Klinikum Gießen-Marburg
(Vitos Kliniken für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Gießen und Marburg
Licher Straße 106, 35394 Gießen/Cappeler Str. 98, 35039 Marburg)

Studienleiter Prof. Dr. Dr. Matthias J. Müller
Ärztlicher Direktor, Vitos Klinikum Gießen-Marburg

**Schlaf, circadiane Rhythmizität, Befinden und
Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit Affekt- und
Affektregulationsstörungen und gesunden Kontrollen**

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Wissenschaftliche Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über Erkrankungen, deren Entstehen, deren Einflüsse auf Verstärkung und Linderung von Beschwerden zu gewinnen oder zu erweitern. Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Studie wird am Vitos Klinikum Gießen-Marburg (Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Gießen, Vitos Klinik für Psychosomatik Gießen und Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Marburg) durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 160 Personen daran teilnehmen, davon 120 Personen mit bestimmten psychischen Erkrankungen und 40 Vergleichspersonen ohne diese psychischen Erkrankungen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch das Vitos Klinikum Gießen-Marburg.

Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären.

* **Version 3 vom 31.07.2015**

Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung stets die weibliche Bezeichnung mit ein.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen den Ablauf und die Ziele der Studie aufzeigen. Danach wird ein Arzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie erhalten anschließend ausreichend Bedenkzeit, um über Ihre Teilnahme an der Studie zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Von einer Vielzahl von psychischen Erkrankungen weiß man, dass neben Hauptbeschwerden (oftmals deprimierte oder auch angespannte Stimmung, schnelle Wechsel der Stimmungslage, zeitweise lebensüberdrüssige Gedanken, Lustlosigkeit und Müdigkeit, Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder sich zu entscheiden etc.) sehr häufig auch Veränderungen des Schlaf-Wach-Verhaltens (z.B. Ein- und Durchschlafstörungen, aber auch vermehrte Nachtaktivität bzw. verminderte Aktivität am Tag) und des Schmerzerlebens (oft vermehrte Schmerzbeschwerden, z.T. aber auch das verminderte Wahrnehmen von Schmerzen) vorkommen. Wichtige Einflüsse darauf sind alltägliche Belastungen („Stress“), die sich nicht nur psychisch (z.B. als Ärger, Anspannung oder Angst), sondern auch körperlich äußern (Freisetzung von Stresshormonen, erhöhte Herzfrequenz, vermehrtes Schwitzen etc.). Wir wissen zwar mittlerweile, dass Stress bei der Entwicklung und Fortdauer dieser Erkrankungen eine Rolle spielt, jedoch ist noch unklar, ob und wie Stress mit Veränderungen des Schlafs bzw. der Schlaf-Wach-Rhythmik und des Schmerzerlebens bei psychischen Erkrankungen zusammenhängen. Auch ist noch weitgehend unklar, ob sich die beschriebenen Auffälligkeiten des Schlaf-Wach-Verhaltens und des Schmerzerlebens bei Patienten mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen und einer Gruppe von psychisch gesunden Personen unterscheiden. Aus wissenschaftlichen Gründen ist es wichtig, in die Studie auch gesunde Probanden miteinzubeziehen, um krankheitsrelevante Unterschiede herausarbeiten zu können. Um diese Fragen beantworten zu können, sind Untersuchungen der Schlaf-Wach-Rhythmik, des Schmerzerlebens und des Befindens sowie die systematische Erfassung von alltäglichen Belastungs- bzw. Stress-faktoren und der körperlichen Begleiterscheinungen von Stress notwendig. Damit verbindet sich auch die Hoffnung, einzelne Symptome von bestimmten psychischen Erkrankungen zukünftig besser behandeln zu können.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Aus wissenschaftlichen Gründen muss für die Teilnahme an der Studie vorausgesetzt sein, dass bei Ihnen gegenwärtig keine relevante psychische oder

eine bestimmte körperliche (z.B. neurologische oder bestimmte internistische) Erkrankung vorliegt, sodass zu diesem Zwecke **eine standardisierte (ca. 30 minütigen) Befragung** erforderlich ist.

Sofern diese Voraussetzungen erfüllt sind und Sie – nach ausführlicher Aufklärung über Ziele und Inhalte der Studie – Ihre Teilnahmebereitschaft schriftlich erklärt haben, werden bei Ihnen vorab folgende Untersuchungen durchgeführt:

Die Bearbeitung von **Fragebögen zu Persönlichkeit** (z.B. mehr oder weniger ängstlich/nervös zu sein, gern oder ungerne gesellige Anlässe wahrzunehmen etc.) und dem sogenannten **Chronotyp** (Ihre „innere Uhr“ betreffend, d.h. ob Sie eher ein Morgen- oder Abendtyp sind). Ebenso erfolgt eine **Befragung über Ihre Schlafqualität** der vergangenen 2 Wochen (z.B. Ein- oder Durchschlafstörungen) und **wie Sie gedanklich damit umgehen, wenn Sie Schmerzen haben**. Diese 4 Fragebogen werden nur einmal vorgelegt und beanspruchen zusammengenommen ca. 30 Minuten.

Danach werden über einen Zeitraum von 9 Tagen weitere Untersuchungen vorgenommen, die vor allem Ihren Schlaf-Wach-Rhythmus betreffen und daher an bestimmte Tageszeiten gebunden sind (morgens zwischen 7.00 und 9.00 Uhr, abends zwischen 18.00 und 20.00 Uhr, und unmittelbar vor dem Zubettgehen). Die Untersuchungen sind im Einzelnen:

a) Aktigraphie: Sie bekommen von uns einen sogenannten Aktigraphen ausgehändigt, der Ihre Körperbewegung am Tag und in der Nacht aufzeichnet und damit die Erstellung eines Aktivitäts-/Ruhe-Profiles über 24 Stunden erlaubt. Das Gerät hat das Aussehen einer Armbanduhr und ist auch so zu tragen, am besten an der nicht-dominanten Hand (d.h. bei Rechtshändern links). Sie sollten sich während der Messzeit nicht anders verhalten als sonst auch; beim Waschen oder Duschen muss der Aktigraph abgelegt werden. Ausgenommen davon tragen Sie den Aktigraphen möglichst ununterbrochen für die nächsten 10 Tage. Hiermit sind keine weiteren Anforderungen verbunden, jedoch ist für die Datenauswertung wichtig, dass Sie bestimmte Zeiten im Zusammenhang mit Ihrem Nachtschlaf (Zubettgehen, Aufwachen) über den kompletten Zeitraum auf einem Bogen protokollieren (Dauer: 1 Min.).

b) Fragebogen zu aktueller Befindlichkeit und Schmerzbeschwerden: Sie werden immer wieder (morgens und abends, insgesamt 18-mal) gefragt, wie stark bestimmte Gefühle ausgeprägt sind (z.B. Ärger, Angst, Müdigkeit), zum anderen sollen mögliche Schmerzbeschwerden angegeben und bewertet werden.

Beide Fragebögen werden zusammen ausgegeben und werden nacheinander bearbeitet (Dauer: 10 Min.).

c) Temperatur-Schmerzempfindlichkeit: Zur Überprüfung Ihrer individuellen Empfindlichkeit auf Kälte- und Hitzeereize wird bei Ihnen über eine Manschette (Innenseite am linken Unterarm) eine sogenannte Thermode angebracht, d.h. eine streichholzsachtelgroße Metallfläche, die sich über einen angeschlossenen Wasserkreislauf in ihrer Temperatur entweder nach unten („kälter“) oder nach oben („wärmer“) regulieren lässt. Im Ausgangszustand beträgt die Thermoden-Temperatur 32°C („neutral“). Ausgehend von dieser Temperatur erfolgt die Bestimmung von 4 Schwellenwerten: (Entdeckungsschwellen und Schmerzschwellen jeweils für kalt und warm: Temperatur geht langsam und kontinuierlich nach unten/oben, sobald sie verspüren, dass es eben merklich kälter/wärmer bzw. dass es schmerzhaft kalt/heiß geworden ist, geben Sie dies per Mausclick an und die Thermode wird ausgeschaltet). Eine solche Untersuchung dauert 15 Minuten und findet im Verlauf der Studie insgesamt 4-mal statt (jeweils an einem Abend und dem darauffolgenden Morgen).

d) Druckschmerzempfindlichkeit: Mit Hilfe eines sogenannten Druckalgometers wird am Daumenballen ein langsam ansteigender Druck ausgeübt, der per Handzeichen bei eben merklich eintretendem Schmerz sofort beendet wird. Diese Untersuchung dauert 5 Minuten und wird – im Anschluss an die Befindlichkeits- und Schmerzfragebögen – an 5 Abenden und den jeweils darauffolgenden Morgen bestimmt.

e) Geistige Leistungsfähigkeit: An einem Abend und dem darauffolgenden Morgen werden Ihnen je zwei Aufgaben gestellt, bei denen Konzentration und geistige Schnelligkeit gefordert sind (Dauer insgesamt 10 Min.).

f) Stresstagebuch: Kurz vor dem Zubettgehen sind Fragen zu bearbeiten, die sich auf das Ausmaß Ihrer am Tag erlebten Belastungen (z.B. Streit mit jemand anderem etc.) beziehen. Die Bearbeitung dauert jeweils 5 Minuten. Der Bogen ist jeden Tag kurz vor dem Zubettgehen auszufüllen.

g) Stressmaße im Speichel: Die Bestimmung von zwei verschiedenen biologischen Stressmaßen (Cortisol und α -Amylase) erfolgt über Speichelproben. Hierfür müssen Sie über 45 bis 90 Sekunden ein Wattestäbchen im Mund behalten. Das Wattestäbchen wird dann in ein Plastikröhrchen gegeben, verschlossen und tiefgefroren. Es finden über den gesamten Zeitraum an 5 Abenden jeweils eine (kurz vor dem Zubettgehen) und an den darauffolgenden Morgen jeweils 4 Speichelproben (unmittelbar nach dem Aufwachen sowie 30, 45 und 60 Minuten später) statt. Es fallen somit insgesamt 25 Speichelproben an. Für die Durchführung

einer Speichprobe sind ca. 2-5 Minuten einzuplanen. Zwei der ersten 5 Speichelproben (d.h. eine Probe am ersten Abend kurz vor dem Zubettgehen und die erste Probe am darauf folgenden Morgen) dienen der zusätzlichen Bestimmung sogenannter Zytokine (Eiweiße, denen eine wichtige Rolle für das Immunsystem zukommt) und des Wachstumsfaktors BDNF (ein Eiweiß, das an Regeneration und Wachstum von Nervenzellen beteiligt ist).

Sofern Sie an der Studie teilnehmen, werden über einen Zeitraum von 10 Tagen die oben beschriebenen Untersuchungen mit einer Gesamtdauer von ca. 515 Minuten vorgenommen. Somit besteht für Sie ein zusätzlicher zeitlicher Aufwand von im Durchschnitt knapp einer Stunde pro Tag.

Veränderungen in Ihrem Gesundheitsstatus und/oder Inanspruchnahme von medizinischer Behandlung (z.B. Einnahme von Medikamenten) müssen dem Arzt mitgeteilt werden.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Möglicherweise können die Ergebnisse der Studie dazu beitragen, bestimmte psychische Störungen besser beurteilen zu können.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Mit der Teilnahme an der Studie sind keine zusätzlichen gesundheitlichen Risiken verbunden. Ein kurzzeitiges unangenehmes Empfinden (Schmerz) tritt zwangsläufig im Rahmen der Schmerzschwellenbestimmungen auf. Sobald Sie während dieser Untersuchung einen ebenmerklichen Schmerz wahrnehmen, signalisieren Sie dies per Mausclick bzw. Handzeichen, so dass die Temperatur- bzw. Druckstimulation unmittelbar abgebrochen wird. Schädigungen an Gewebe oder Haut treten hierbei nicht auf.

5. Wer darf an dieser wissenschaftlichen Studie nicht teilnehmen?

Sie dürfen nicht an der Studie teilnehmen, wenn für Sie (mindestens) eine/s der folgenden Erkrankungen/Merkmale zutrifft:

- Vorliegen einer aktuellen und/oder früheren psychischen Störung (ausgenommen Nikotinabhängigkeit)
- Vorliegen einer hormonellen Erkrankung, z.B. eine Über- oder Unterfunktion der Nebennierenrinde oder der Schilddrüse
- Vorliegen von neurologischen Erkrankungen, die mit einem veränderten Körperempfinden von Temperatur oder Druck einhergehen
- Vorliegen einer organischen Schlafstörung (z.B. Schlafapnoe)
- Aktuelle oder höchstens 3 Monate zurückliegende Behandlung mit Steroiden (ausgenommen Kontrazeptiva bei Frauen) oder Schwangerschaft
- Schichtarbeit oder Zeitonenwechsel mit Jetlag innerhalb der letzten 4 Wochen

Diese Erkrankungen oder Merkmale können einen großen Einfluss auf die in der Studie erhobenen Maße (Schlaf-Wach-Zyklus, Schmerzempfinden, Stresshormone etc.) ausüben, so dass der wissenschaftliche Wert der Studie maßgeblich eingeschränkt würde.

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten, auch erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung.

7. Bin ich während der wissenschaftlichen Studie versichert?

Bei der Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Vitos Klinikums Gießen-Marburg versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen. Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Name und Anschrift der Versicherung: GVV-Versicherungen
Aachener Str. 952-958, 50933 Köln

Telefon: 0221/4893-222

Fax: 0221/4893-57 222

Versicherungsnummer: 1674/513618

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Arzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Arzt Sie dabei unterstützt,

erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Arzt. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern. Während der Dauer der Studie dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Arzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Arzt unverzüglich unterrichten. Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen. Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zum Ort der Untersuchung nicht unfallversichert sind.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der wissenschaftlichen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf die Studie bekannt werden und die für Sie wesentlich sein können, informiert.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der wissenschaftlichen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Es ist möglich, dass Ihr behandelnder Arzt oder der für die Studie Verantwortliche unter gewissen Umständen entscheidet, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie einen Einfluss auf diese Entscheidung haben. Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- die gesamte Studie wird abgebrochen.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden persönliche Informationen von Ihnen erhoben und von uns in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass nur ein Buchstaben- oder Nummerncode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres, verwendet wird, aber keine Angaben von Namen oder Initialen.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung im Anschluss an diese Probandeninformation.

11. Was geschieht mit meinen Speichelproben?

Wir erheben von Ihnen insgesamt 25 Speichelproben. Diese werden zunächst von uns tiefgekühlt aufbewahrt, bevor sie dann an ein hierfür spezialisiertes Labor zur weiteren Aufbereitung weiterverschickt werden. Die Speichelproben dienen ausschließlich der Bestimmung eines stressbezogenen Hormons (Cortisol) des Enzyms α -Amylase, von Zytokinen und des Wachstumsfaktors BDNF. Diese Analysen werden ausschließlich für diese Studie verwendet. Restmaterial wird bei Abschluss der Studie vernichtet. Ihre Speichelprobe ist ebenso pseudonymisiert, d.h. mit einem Code auf dem Plastikröhrchen versehen, der die Speichelprobe einer bestimmten (aber nach außen hin anonym verbleibenden) Person und einem bestimmten Erhebungszeitpunkt (z.B. 4. Tag, morgens, 30 min. nach Aufwachen) zuordnet. In dieser pseudonymisierten Form erhalten wir auch die Auswertung Ihrer Speichelproben (Konzentrationen von Cortisol- und α -Amylase über die 25 Messzeitpunkte, Konzentrationen von Zytokinen und BDNF aus den beiden ersten Speichelproben).

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**Beratungsgespräche an Ihrem Studienzentrum**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit Ihrem aufklärenden Arzt.

Studienzentrum/Klinik:

Arzt:

Titel der Studie:

*Schlaf, circadiane Rhythmizität, Befinden und Schmerzwahrnehmung bei
Patienten mit Affekt- und Affektregulationsstörungen
und gesunden Kontrollen*

Einwilligungserklärung

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Arzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Arzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Probanden oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir irgendwelche Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern des Vitos Klinikums Gießen-Marburg (*Licher Straße 106 in 35394 Gießen und Cappeler Straße 98 in 35039 Marburg*) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle (Labor zur Analyse der Speichelproben) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Arzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der Studie informiert wird.

A.3 – Checkliste

Checkliste

Ein- und Ausschlusskriterien, weitere klinische und soziodemographische Daten und Medikation

Patienten-ID:

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ja	Nein
Depressive Störungen: depressive Episode (ICD-10: F32), rezidivierende depressive Störung (ICD-10: F33), Dysthymie (ICD-10: F34.1), Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion (ICD-10: F 43.2).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emotional-instabile Persönlichkeitsstörung (ICD-10: F60.3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spektrum der schizophrenen Störungen (ICD-10: F2 einschließlich ICD-10: F25)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alter: 18-50 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entweder unmediziert oder unter stabiler Medikation (seit mindestens 5 Tagen unveränderte Medikation, d.h. „steady state“)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einwilligungsfähigkeit und freiwillige Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keine relevante andere körperliche Erkrankung oder Medikationseinnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte ankreuzen!

Ausschlusskriterien	Ja	Nein
Vorliegen einer Störung innerhalb des letzten ½ Jahres aus dem Spektrum ICD-10: F0, F1 (ausgenommen F17), F5-F7.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorliegen einer endokrinen Erkrankung (insbesondere Nebennierenfunktionsstörungen, Hyper- oder Hypothyreose)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorliegen einer neurologischen Erkrankung mit schweren Störungen der Somatosensorik (z.B. Polyneuropathie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorliegen einer organischen Schlafstörung (z.B. Schlafapnoe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aktuelle oder höchstens 3 Monate zurückliegende Steroidbehandlung (außer Kontrazeptiva bei Frauen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwangerschaft (Ausschluss durch Screening bei Frauen im gebärfähigen Alter)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorliegen einer höchstens 4 Wochen vorausgehenden bedeutsamen Veränderung der Schlaf-Wach-Rhythmicität, die nicht in der psychischen Störung begründet war (Schichtarbeit oder Zeitzonewechsel mit Jetlag)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Studie: Schlaf, circadiane Rhythmicität, Befinden und Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit Affekt- und Affektregulationsstörungen und gesunden Kontrollen

Checkliste

Ein- und Ausschlusskriterien, weitere klinische und soziodemographische Daten und Medikation

Klinische und soziodemographische VariablenA) Alter Jahre B) Geschlecht w m C) Diagnose(n) ICD-10: 1. F (= Psychiatrische Hauptdiagnose)2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.

[nur ICD-10 Nr. eintragen, hier auch somatische Erkrankungen, ICD-10 G, H...]

D) Psychopathometrie – Aufnahmewoche (Qualitätsindikatoren)

- Sofern ICD-10 F3/4 oder F6: BDI-II Punkte- Sofern ICD-10 F2: PANSS-k Σ Skala Positiv Σ Skala Negativ Σ Skala Allgemeinpsychopathologie Σ Skala Gesamt E) Körpergröße: , Meter F) Gewicht (Aufnahmewoche): KgG) Raucher nein ja (Ø / Tag während der letzten 7 Tage)H) Bildung: Hauptschule Mittlere Reife
 (Fach-) Hochschulreife Hochschulabschluss Studie: Schlaf, circadiane Rhythmizität, Befinden und Schmerzwahrnehmung
bei Patienten mit Affekt- und Affektregulationsstörungen und gesunden Kontrollen

A.4 – Schlaftagebuch

Informationsblatt zur Aktigraphie und Schlafprotokoll

Schlafprotokollbogen Pat.-ID: _____

Nacht Nr.	Von	auf	Abends zu Bett gegangen	Morgens aufgestanden um	Wie erholsam war Ihr Schlaf in dieser Nacht? (Bitte für die jeweilige Nacht die Zahl ankreuzen)
1	Montag (Tag 0)	Dienstag (Tag 1)	: : Uhr	: : Uhr	1 sehr 2 ziemlich 3 mittelmäßig 4 kaum 5 gar nicht
2	Dienstag Tag (1)	Mittwoch (Tag 2)	: : Uhr	: : Uhr	1 sehr 2 ziemlich 3 mittelmäßig 4 kaum 5 gar nicht
3	Mittwoch (Tag 2)	Donnerstag (Tag 3)	: : Uhr	: : Uhr	1 sehr 2 ziemlich 3 mittelmäßig 4 kaum 5 gar nicht
4	Donnerstag (Tag 3)	Freitag (Tag 4)	: : Uhr	: : Uhr	1 sehr 2 ziemlich 3 mittelmäßig 4 kaum 5 gar nicht
5	Freitag (Tag 4)	Samstag (Tag 5)	: : Uhr	: : Uhr	1 sehr 2 ziemlich 3 mittelmäßig 4 kaum 5 gar nicht
6	Samstag (Tag 5)	Sonntag (Tag 6)	: : Uhr	: : Uhr	1 sehr 2 ziemlich 3 mittelmäßig 4 kaum 5 gar nicht
7	Sonntag (Tag 6)	Montag (Tag 7)	: : Uhr	: : Uhr	1 sehr 2 ziemlich 3 mittelmäßig 4 kaum 5 gar nicht
8	Montag (Tag 7)	Dienstag (Tag 8)	: : Uhr	: : Uhr	1 sehr 2 ziemlich 3 mittelmäßig 4 kaum 5 gar nicht
9	Dienstag (Tag 8)	Mittwoch (Tag 9)	: : Uhr	: : Uhr	1 sehr 2 ziemlich 3 mittelmäßig 4 kaum 5 gar nicht
10	Mittwoch (Tag 9)	Donnerstag (Tag 10)	: : Uhr	: : Uhr	1 sehr 2 ziemlich 3 mittelmäßig 4 kaum 5 gar nicht

Bitte tragen Sie auf der nächsten Seite für den jeweiligen Tag ein, zu welchen Zeiten Sie den Aktigraphen ablegten.

Studie: Schlaf, circadiane Rhythmicität, Befinden und Schmerz Wahrnehmung
bei Patienten mit Affekt- und Affektregulationsstörungen und gesunden Kontrollen

A.5 – Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

(Quelle: Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM); Fachinformationen, Fragebögen, *Pittsburgh Schlafqualitätsindex* (PSQI, Buysse et al. 1989); <https://www.dgsm.de/downloads/fachinformationen/frageboegen/psqi.pdf> [Zugriffsdatum 03.11.2018])

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

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

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

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

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

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

- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

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

- c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

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

2

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

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

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

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

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

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

g) ... weil Ihnen zu warm war?

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

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

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

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

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

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

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

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

3

7. **Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

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

8. **Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

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

9. **Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?**

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. **Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?**

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) **Lautes Schnarchen**

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

b) **Lange Atempausen während des Schlafes**

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

c) **Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes**

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

4

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

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

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: weiblich
 männlich

Beruf:
 Schüler/Student(in)
 Arbeiter(in)

Rentner(in)
 selbständig
 Angestellte(r)
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)

A.6 – Ergebnisse

Zusammenhänge zwischen nicht-schlafbezogenen Variablen und der Cortisol Awakening Response

Tabelle A.6-1

Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen nicht-schlafbezogenen Variablen und Indices der CAR (AUC_G und AUC_I in nmol/l x Min) an Tag 2 (Werktag I)

Variable	AUC _G Tag 2			AUC _I Tag 2		
	GES n = 30	DEP n = 14	KG n = 16	GES n = 30	DEP n = 14	KG n = 16
Geschlecht: w/m [#]	-.020	.444	-.341	.061	.263	-.041
Alter (Jahre)	-.021	-.485	.138	-.033	-.386	.355
BDI-II		-.475			-.579*	
MEQ-Summenscore	.073	-.016	-.064	-.076	.037	-.293
BMI	.128	.275	.031	.049	.392	-.205
Rauchen: nein/ja [#]	-.125	-.089	-.091	-.175	-.284	-.027
Pharmakotherapie: nein/ja [#]		.065			-.031	
Antizipativer Stress: nein/ja ^{#,1}	.266	.180	.293	.241	.223	.224

Anmerkungen. Abkürzungen: GES = Gesamtstichprobe, DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, m = männlich, w = weiblich, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

¹ Häufigkeit der Angabe über antizipativen Stress [nein/ja] für Tag 2: KG: 8/15, DEP: 12/11.

[#] Punktbiseriale Korrelation.

* $p < .05$.

Tabelle A.6-2

Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen nicht-schlafgezogenen Variablen und Indices der CAR (AUC_G und AUC_I in $\text{nmol/l} \times \text{Min}$) an Tag 6 (Wochenende)

Variable	AUC_G Tag 6			AUC_I Tag 6		
	GES $n = 33$	DEP $n = 16$	KG $n = 17$	GES $n = 33$	DEP $n = 16$	KG $n = 17$
Geschlecht: w/m [#]	-.003	.298	-.367	-.360	.035	-.219
Alter (Jahre)	-.368*	-.331	-.406	-.372*	-.481	-.216
BDI-II		-.286			-.273	
MEQ-Summenscore	.179	.214	.109	.051	.096	-.041
BMI	-.148	-.095	-.178	.075	.225	-.010
Rauchen: nein/ja [#]	-.026	.175	-.266	.096	-.225	.085
Pharmakotherapie: nein/ja [#]		.095			-.050	
Antizipativer Stress: nein/ja ^{#,1}	-.120	-.290	.056	-.108	-.297	.016

Anmerkungen. Abkürzungen: GES = Gesamtstichprobe, DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, m = männlich, w = weiblich, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

¹ Häufigkeit der Angabe über antizipativen Stress [nein / ja] für Tag 6: KG: 15/8, DEP: 16/7.

[#] Punktbiseriale Korrelation.

* $p < .05$.

Tabelle A.6-3

Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und -spezifisch) zwischen nicht-schlafgezogenen Variablen und Indices der CAR (AUC_G und AUC_I in $\text{nmol/l} \times \text{Min}$) an Tag 10 (Werktag II)

Variable	AUC_G Tag 10			AUC_I Tag 10		
	GES $n = 34$	DEP $n = 17$	KG $n = 17$	GES $n = 34$	DEP $n = 17$	KG $n = 17$
Geschlecht: w/m [#]	.073	.372	.073	-.056	.173	-.056
Alter (Jahre)	-.250	-.356	-.250	-.155	-.383	-.155
BDI-II		-.388			-.450	
MEQ-Summenscore	.186	.137	.186	-.032	-.020	.032
BMI	-.228	-.183	-.228	-.031	.157	-.031
Rauchen: nein/ja [#]	-.073	.096	-.073	-.149	-.089	-.149
Pharmakotherapie: nein/ja [#]		.097			.039	
Antizipativer Stress: nein/ja ^{#,1}	-.310	-.294	-.310	-.308	-.405	-.308

Anmerkungen. Abkürzungen: GES = Gesamtstichprobe, DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, m = männlich, w = weiblich, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

¹ Häufigkeit der Angabe über antizipativen Stress [nein / ja] für Tag 10: KG: 18/5, DEP: 13/10.

[#] Punktbiseriale Korrelation.

* $p < .05$.

Prädiktion inter-individueller Differenzen in der Cortisol Awakening Response durch sekundäre subjektive und objektive Schlafparameter

Tabelle A.6-4

Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und –spezifisch) zwischen objektiver Zubettgehzeit (hh:mm), SOL (hh:mm), Schlaffeffizienz (%) sowie subjektiver Erholsamkeit (Rating im Schlaftagebuch) und den CAR-Indices AUC_G und AUC_I (nmol/l x Min) an Tag 2 (Werktag I)

Sekundäre Schlafparameter	AUC_G Tag 2			AUC_I Tag 2		
	GES <i>n</i> = 34	DEP <i>n</i> = 17	KG <i>n</i> = 17	GES <i>n</i> = 34	DEP <i>n</i> = 17	KG <i>n</i> = 17
Zubettgehzeit (Tag 1)	-.020	-.121	.072	-.031	-.423	.435
Einschlaflatenz (Tag 1/Tag 2)	-.170	-.124	.027	.207	.097	.519*
Schlaffeffizienz (Tag 1/Tag 2)	.053	.137	-.395	-.002	.294	-.570*
Subjektive Erholsamkeit (Tag 1/Tag 2)	.096	.009	.494	.350	.202	.614*

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

* $p < .05$.

Tabelle A.6-5

Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und –spezifisch) zwischen objektiver Zubettgehzeit (hh:mm), SOL (hh:mm), Schlaffeffizienz (%) sowie subjektiver Erholsamkeit (Rating im Schlaftagebuch) und den CAR-Indices AUC_G und AUC_I (nmol/l x Min) an Tag 6 (Wochenende)

Sekundäre Schlafparameter	AUC_G Tag 6			AUC_I Tag 6		
	GES <i>n</i> = 33	DEP <i>n</i> = 16	KG <i>n</i> = 17	GES <i>n</i> = 33	DEP <i>n</i> = 16	KG <i>n</i> = 17
Zubettgehzeit (Tag 5)	-.175	-.528*	.105	-.021	.118	-.088
Einschlaflatenz (Tag 5/Tag 6)	-.097	-.291	.079	.038	.084	.033
Schlaffeffizienz (Tag 5/Tag 6)	.322	.465	.153	.039	-.020	.063
Subjektive Erholsamkeit (Tag 5/Tag 6)	-.231	-.198	-.316	-.008	.168	-.080

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

* $p < .05$.

Tabelle A.6-6

Lineare Zusammenhänge (gruppenübergreifend und –spezifisch) zwischen objektiver Zubettgehzeit (hh:mm), SOL (hh:mm), Schlaffeffizienz (%) sowie subjektiver Erholsamkeit (Rating im Schlaftagebuch) und den CAR-Indices AUC_G und AUC_I (nmol/l x Min) an Tag 10 (Werktag II)

Sekundäre Schlafparameter	AUC _G Tag 10			AUC _I Tag 10		
	GES n = 34	DEP n = 17	KG n = 17	GES n = 34	DEP n = 17	KG n = 17
Zubettgehzeit (Tag 9)	-.038	-.090	-.024	-.049	.043	-.113
Einschlaflatenz (Tag 9/Tag 10)	-.140	-.287	.023	-.053	-.190	.078
Schlaffeffizienz (Tag 9/Tag 10)	.015	-.150	-.128	.030	-.068	-.073
Subjektive Erholsamkeit (Tag 9/Tag 10)	-.014	.198	-.001	.023	.319	-.065

Anmerkungen. Abkürzungen: DEP = Patientengruppe, KG = Kontrollgruppe, AUC_G = Area under the curve with respect to ground, AUC_I = Area under the curve with respect to increase.

Publikationsverzeichnis

- Brückmann, K., Henning, J., Müller, M., Fockenberg, S., Schmidt, A-M., Cabanel, N., Kundermann, B. (2020). Influence of chronotype on daily mood fluctuations: Pilot study in patients with depression. *BJ Psych Open* 6 (e17), 1–3. DOI: 10.1192/bjo.2019.103.
- Cabanel, N., Schmidt, A-M., Fockenberg, S., Brückmann, K., Haag A., Müller M., Kundermann, B. (2019). Circadian evening preference and poor sleep independently affect attentional-executive functions in patients with depression. (Eingereicht bei *Psychiatry Research*).
- Cabanel, N., Fockenberg, S., Schmidt, A-M., Brückmann, K., Müller, M., Kundermann, B. (2018). Cortisol-Aufwachreaktion bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollen: Vergleich von Werktagen und Wochenendtagen unter Berücksichtigung subjektiver Schlafparameter. *Somnologie* 22(Suppl 1), S39 (Poster im Rahmen der 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V., Nürnberg).
- Kundermann, B., Fockenberg, S., Schmidt, A-M., Brückmann, K., Müller, M., Cabanel, N. (2018). Zur Beziehung von Chronotyp und Schlafqualität mit attentional-exekutiven Funktionsleistungen stationär depressiver Patienten und gesunden Kontrollpersonen. *Somnologie* 22(Suppl 1), S18 (Kurzvortrag im Rahmen der 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V., Nürnberg).

Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Ohne die Unterstützung einiger Personen und insbesondere der Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Gießen bzw. ohne die Bereitschaft der Patienten und Probanden zur Mitwirkung an der Studie wäre ein Gelingen dieser Dissertation nicht möglich gewesen. Ihnen allen möchte ich an dieser Stelle gerne danken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst Prof. Dr. Michael Franz, der sich freundlicherweise dazu bereit erklärte, diese Arbeit als Gutachter zu betreuen und sie damit erst ermöglichte. Ohne seine Unterstützung und seinen Einsatz hätte sie in dieser Form nicht realisiert werden können, dafür möchte ich mich hier sehr herzlich bedanken.

Dr. Bernd Kundermann, der die Arbeit über den gesamten Zeitraum hinweg mit großem Engagement begleitet und unterstützt hat, möchte ich meinen speziellen Dank aussprechen. Durch seine umfassende Betreuung und wertvollen fachlichen Hinweise hat er wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen. Ebenso danke ich Dr. Anja Haag für ihre Hilfe und ihre vielen konstruktiven Anregungen.

Ein weiterer Dank geht an Dr. Nicole Cabanel, die maßgeblich an der Patienten- und Probandenakquise beteiligt war. Auch danke ich Konstantin Brückmann und Stanislava Fockenbergl für die Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung der Studie, der Datenerhebung und der Dateneingabe.

Abschließend bedanke ich mich bei allen Patienten und Probanden für ihre Teilnahme an dieser Studie.

Ravensburg, im August 2020

Anne-Marthe Schmidt