Thema

Geschlechtsspezifische Unterschiede der schlafendokrinen Regulation und deren Bedeutung für die Pathophysiologie der Major Depression

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Psychiatrie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Frau Dr. Irina Antonijevic

geboren am 06. März 1965 in München

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. J. W. Dudenhausen

eingereicht am: Juni / 2003

öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag am: 21. Juni 2004

Gutachter: 1. Professor E. Rüther, Universität Göttingen

2. Professor K. Wiedemann, Universität Hamburg

Zusammenfassung

Die schlafendokrine Regulation wird massgeblich beeinflusst durch Hirnareale, die auch für die Pathophysiologie psychiatrischer, und insbesondere affektiver Störungen, eine wichtige Rolle spielen. Dazu zählen neben dem Hypothalamus, und insbesondere dem paraventrikulären Kerngebiet (PVN), auch limbische Areale wie der Hippokampus und die Amygdala, der präfrontale Kortex sowie die afferenten Kerngebiete im Hirnstamm, insbesondere der Locus coeruleus (LC) und die Raphe Kerne.

Der Schlaf und die nächtliche Hormonsekretion können als dynamische Prozesse begriffen werden, die gekennzeichnet sind durch eine fein abgestimmte Abfolge neuronaler Aktivitäten in bestimmten Kerngebieten im Verlauf einer Nacht. Somit ermöglichen polysomnographische und endokrine Untersuchungen Aussagen über mögliche Funktionsänderungen im Zusammenspiel dieser verschiedenen Kerngebiete und leisten daher einen wichtigen Beitrag für die (neuro-) psychiatrische Forschung.

In der folgenden Arbeit haben wir insbesondere die dynamischen Aspekte der Schlafarchitektur und die nächtliche Hormonsekretion als Parameter verwendet, um verschiedene Einflussfaktoren auf die schlafendokrine Regulation zu untersuchen. Dabei war es mein Ziel, neben der Diagnose Major Depression auch eine Interaktion zwischen Geschlecht, Alter und Symptomatologie der Depression zu untersuchen. Wir haben dargestellt, dass das Geschlecht einen massgeblichen Einfluss auf diejenigen Schlafparameter ausübt, die bisher als charakteristische Merkmale einer Major Depression angesehen wurden. Weiterhin konnten wir zeigen, dass das Alter (bzw. die Menopause bei Frauen) die schlafendokrinen Veränderungen im Rahmen einer Major Depression geschlechtsspezifisch moduliert. Auch beobachteten wir, dass die klinischen Merkmale einer Major Depression durch geschlechtsspezifische Faktoren beeinflusst werden, wie auch neuere Studien nahelegen.

Insbesondere stellen wir die Hypothese auf, dass sogenannte atypische Symptome der Depression bei jüngeren Frauen gehäuft vorkommen und in einer Unteraktivität der HPA Achse (vielleicht als Ausdruck einer genetischen Untererregbarkeit), der afferenten, aktivierenden Serotoninneurone und der Amygdala Kerne begründet liegen. An dieser Konstellation könnte auch eine chronische, aber moderate inflammatorische Immunreaktion beteiligt sein. Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit nicht atypischer Depression Zeichen einer Überaktivität der HPA Achse und der Amygdala Kerne auf, die sich im Sinne eines Teufelskreises gegenseitig verstärken und afferente katecholaminerge Neurone einbeziehen können. Die Möglichkeit, dass eine durch inflammatorische Zytokine hervorgerufene Sensibilisierung der HPA Aktivität zu dieser

Entwicklung beiträgt scheint plausibel und sollte in zukünftigen Studien überprüft werden. Die unmittelbare Relevanz dieser Überlegungen und Befunde wird unterstrichen durch geschlechtsspezifische Behandlungserfolge bei Patienten mit Major Depression und durch unsere Befunde einer geschlechtsspezifischen Beeinflussung der schlafendokrinen Regulation durch Peptidhormone.

Schliesslich haben wir in einer Gruppe von Patientinnen mit Multipler Sklerose (MS) gezeigt, dass unabhängig von den Symptomen einer Major Depression, die hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden depressions-typische Veränderungen der schlafendokrinen Regulation induzieren kann. Da diese Patientinnen neben der akuten Glukokortikoidgabe auch eine akute inflammatorische Reaktion (akuter MS Schub) aufwiesen, stellt sich die Frage nach einer Interaktion zwischen der inflammatorischen Reaktion und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA) Achse. Einerseits können immunologische Prozesse den Schlaf beeinflussen, und andererseits gibt es zunehmend Hinweise für einen Zusammenhang zwischen affektiven Symptomen und Immunreaktionen. Da das Geschlecht Immunreaktionen wesentlich beeinflusst, könnten die geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der klinischen Symptome und der schlafendokrinen Veränderungen im Rahmen einer Major Depression Ausdruck unterschiedlicher zugrundeliegender immunologischer Mechanismen sein. Unterschiede in der Pathophysiologie depressiver Störungen eröffnen die Möglichkeit, die Therapie depressiver Patienten spezifischer auf die zugrundeliegenden Pathomechanismen auszurichten. Dadurch könnten erstens die Behandlung optimiert und zweitens neue spezifischere Behandlungsstrategien für Patienten mit affektiven Störungen entwickelt werden.

Schlagwörter:

Schlaf-Elektroenzephalogramm (Schlaf-EEG), Major Depression, HPA Achse, Geschlechtsunterschiede, Alter, Menopause, Glukokortikoide, Kortikosteroide, atypische Depression, Serotonin, Multiple Sklerose, Inflammation

Schlaf-EEG, Major Depression, Geschlechtsunterschiede, Serotonin

Abstract

The sleep-endocrine regulation is critically influenced by brain areas, which also play an important role for the pathophysiology of psychiatric, and particularly affective disorders. These include the hypothalamus, and particularly the paraventricular nucleus (PVN), but also limbic areas such as the hippocampus and the amygdala, the prefrontal cortex as well as afferent brainstem nuclei, in particular the locus coeruleus (LC) and the raphe nuclei.

Sleep and nocturnal hormone secretion can be viewed as dynamic processes, which are characterised by a fine-tuned pattern of neuronal activity in certain brain nuclei in the course of a night. Thus, polysomnographic and endocrine investigations give us insight into possible functional changes in the interplay of these different nuclei and hence provide an important contribution to the field of (neuro-) psychiatric research.

In the following piece of work we have used in particular parameters which highlight the dynamic aspects of the sleep-architecture and hormone secretion to examine the various modulators of sleep-endocrine regulation. My aim was to investigate, besides the effect of the diagnosis of major depression, also the interaction of gender, ageing and clinical features of major depression. We have demonstrated that gender has a critical influence on sleep-endocrine changes, which so far have been considered typical of major depression. Also, we could show that ageing (respectively the menopause in women) affects sleep-endocrine changes in patients with major depression in a gender-specific manner. Furthermore, we noted that the clinical features of major depression are also influenced by gender-specific factors, as suggested by recent studies.

In particular, we put forward the hypothesis that so-called atypical features of depression are common in young female patients and reflect hypoactivity of the HPA axis (possibly due to a genetic hyposensitivity to stimulation), the afferent activating serotonin neurones and the amygdala nuclei. A chronic but moderate inflammatory immune reaction could also play a role in this situation. Conversely, patients with non-atypical depression show signs of overactivity of the HPA axis and the amygdala nuclei, which can be mutually reinforced, leading to a vicious circle and which can include afferent catecholaminergic neurones. The possibility that priming of the HPA axis with inflammatory cytokines contributes to this development seems plausible and should be examined in future studies. The immediate relevance of these considerations and data is highlighted by gender-specific treatment responses among patients with major depression and our own data demonstrating gender-specific modulation of sleep-endocrine regulation by peptide hormones.

Finally, we have shown in a group of female patients with multiple sclerosis (MS) that high doses of glucocorticoids can induce depression-like changes of sleep-endocrine regulation, independently of clinical symptoms of depression. As these patients were treated with high doses of glucocorticoids and suffered from an acute inflammatory reaction (acute MS relapse), the question arises about an interaction between the inflammatory reaction and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical (HPA) axis. On the one hand immunological processes can affect sleep and on the other hand there is a growing number of studies suggesting an association between affective symptoms and immune reactions. As gender critically influences immune reactions, the gender-specific differences in clinical features and sleep-endocrine changes in patients with major depression could reflect underlying differences in immunological mechanisms. Differences regarding the pathophysiology of major depression open up the possibility to adjust treatments more specifically to the underlying pathophysiology. Thereby, one could firstly optimise the therapy and secondly develop new and more specific treatment strategies for patients with affective disorders.

Keywords:

Sleep-electroencephalography (sleep EEG), major depression, HPA axis, gender differences, ageing, menopause, glucocortcoids, corticosteroids, atypical depression, serotonin, multiple sclerosis, inflammation

Sleep-EEG, major depression, gender differences, serotonin

Inhaltsverzeichnis

1	**Einführung in die schlafendokrine Regulation**	**14**
1.1	Schlaf – ein dynamisches Verhalten	14
1.2	Schlaf und Depression	14
1.3	Das Schlaf EEG – Grundlage der Untersuchung der Schlafregulation	16
1.3.1	Das Schlaf EEG	16
1.3.2	Die Schlafregulation	20
1.4	Die schlafendokrine Regulation	28
1.4.1	Bisherige Untersuchungen zur Rolle von Alter und Geschlecht für die schlafendokrine Regulation bei gesunden Kontrollpersonen	30
1.5	Schlafendokrine Veränderungen bei Patienten mit Major Depression	35
1.5.1	Veränderungen der Schlafregulation bei Patienten mit Major Depression	35
1.5.2	Neuroendokrine Veränderungen bei Patienten mit Major Depression	37
1.5.3	Bisherige Untersuchungen zur Rolle von Alter und Geschlecht für die schlafendokrine Regulation bei Patienten mit Major Depression	39
2	**Methodologie**	**42**
2.1	Ethische Aspekte	42
2.1.1	Patienten und Probanden	42
2.2	Studiendesign	43
2.3	Behandlungen	45
2.3.1	CRH	45
2.3.2	GHRH	45
2.3.3	Kortikosteroide	45
2.4	Schlaf-EEG Untersuchung	45
2.5	Hormonmessungen	47
2.6	Statistische Methoden	47
3	**Die verminderte Ansprechbarkeit der Hypophyse während des Tiefschlafes für CRH wird nicht imitiert durch die Gabe von GHRH**	**49**
3.1	Einleitung	49
3.2	Studiendesign	50
3.3	Ergebnisse	50
3.4	Diskussion	51

4 Die schlafendokrine Regulation bei jungen, gesunden Menschen - Hinweise für geschlechtsspezifische Unterschiede 53
4.1 Einleitung 53
4.2 Studiendesign 53
4.3 Ergebnisse 54
4.3.1 Nächtliche Hormonsekretion 54
4.3.2 Schlaf-EEG Analysen 55
4.4 Diskussion 58

5 Effekte einer Östrogen-Behandlung auf das Schlaf EEG postmenopausaler Frauen 60
5.1 Einleitung 60
5.2 Studiendesign 60
5.3 Ergebnisse 61
5.4 Diskussion 63

6 Über den Einfluss der Menopause auf schlafendokrine Veränderungen im Rahmen einer Major Depression 66
6.1 Einleitung 66
6.2 Studiendesign 67
6.3 Ergebnisse 67
6.4 Diskussion 69

7 Geschlechtsspezifische Unterschiede der schlafendokrinen Regulation bei Patienten mit Major Depression 73
7.1 Einleitung 73
7.2 Studiendesign 74
7.3 Ergebnisse 75
7.3.1 Nächtliche Hormonsekretion 75
7.3.2 Schlaf-EEG Analysen 76
7.4 Diskussion 79

8 Schlafendokrine Befunde bei Patienten mit Major Depression in Abhängigkeit von klinischen Merkmalen – atypische vs nicht typische Symptome 83
8.1 Einleitung 83
8.2 Studiendesign 84

8.3 Ergebnisse 85
8.4 Diskussion 88

9 Depressions-typische Veränderungen der Schlafarchitektur bei Patientinnen mit Multiple Sklerose unter hochdosierter Kortikoid Gabe 92
9.1 Einleitung 92
9.2 Studiendesign 93
9.3 Ergebnisse 94
9.4 Diskussion 97

10 Zusammenfassung und abschliessende Diskussion 100
10.1 Geschlechtsunterschiede der schlafendokrinen Regulation bei jungen Kontrollen 100
10.2 Die klinische Relevanz einer geschlechtsspezifischen schlafendokrinen Regulation 101
10.3 Pathophysiologische Überlegungen zur Geschlechtsspezifität der schlafendokrinen Regulation bei Patienten mit Major Depression 104
10.4 Über die mögliche Rolle inflammatorischer Reaktionen für schlafendokrine Veränderungen bei Patienten mit Major Depression 112
10.5 Zusammenfassende Schlussfolgerung 114

Widmung

Diese Arbeit möchte ich all den Freunden und Kollegen widmen, die mir gezeigt haben, dass Wissenschaft eine immer aufregende und häufig unwägbare Suche nach Verständnis und Erkenntnis ist.

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AVP	Vasopressin
CRH	Corticotropin Releasing Hormone (Corticotropin freisetzendes Hormon)
‘delta sleep ratio‘	Delta Schlaf Quotient (Quotient aus Delta Power im ersten und zweiten Schlafzyklus)
DR	Dorsaler Raphe-Kern
DSM	‘Diagnostic and Statistical Manual‘ Klassifikation psychiatrischer Störungen der ‘American Psychiatric Assosiation‘
‘DS ratio‘	Quotient von Delta zu Sigma EEG Aktivität
E2	17-Beta Östradiol
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon (Gonadotropin)
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure (Gamma-aminobutyric acid)
GH	Wachstumshormon (growth hormone)
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone (Wachstumshormon freisetzendes Hormon)
GR	Glukokortikoid Rezeptor(en)
EEG	Elektroenzephalographie
ERT	Östrogen-Ersatztherapie (Estrogen Replacement Therapy)
HAMD	Hamilton Depressions-Skala
HPA Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical) Achse
Hz	Hertz (1 Hertz = 1 Ereignis pro Sekunde)
ICD	‘International Classification of Diseases‘ (der Weltgesundheitsorgansiation WHO)
icv	Intracerebroventriculär
IL	Interleukin (z.B. IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10)
LC	Locus coeruleus
LH	Luteinisierendes Hormon (Gonadotropin)
MAOI	Monoamine Oxidase Hemmer (monoamine oxidase inhibitor)
MR	Mineralokortikoid Rezeptor(en)
MS	Multiple Sklerose

NO	Stickstoffmonooxid (Nitric Oxide)
NREM	Nicht REM Schlaf (Schlafstadien II, III oder IV)
PVN	Paraventrikulärer Kern des Hypothalamus
REM Schlaf	Rapid-eye-movement Schlaf
SPT	Sleep period time = Schlafperioden-Dauer
SSRI	Selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
SWS	Slow wave sleep = Tiefschlaf
TCA	Trizyklische Antidepressiva (tricyclic antidepressants)
TNFα	Tumor-Nekrosis-Faktor alpha
TST	Total sleep time = Gesamtschlafzeit (SPT minus intermittierende Wachzeiten)
vs	‘im Vergleich zu‘ (versa)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Vorwort

Es gibt verschiedene Hinweise dafür, dass eine Major Depression (ebenso wie andere psychiatrische Störungen) nicht nur das Gehirn betrifft, sondern vielmehr die Veränderungen den gesamten Körper betreffen. Diese Erkenntnisse sind wichtig, da sie die Notwendigkeit aufzeigen auch und gerade psychiatrische Störungen als komplexe Krankheitsbilder zu begreifen, denen (neuro-) biologische Veränderungen zugrunde liegen, und entsprechend zu behandeln.

Anderseits können solche Befunde dazu beitragen, die leider immer noch weitverbreitete Meinung zu revidieren, dass psychiatrische Erkrankungen allein durch Stärkung der Willenskraft der Patienten ausreichend zu behandeln seien. Auch wenn psychotherapeutische Ansätze sehr wichtig und teilweise unverzichtbar sind, so ist doch bei einer großen Zahl psychiatrischer Patienten eine medikamentöse Intervention geboten, die den komplexen Veränderungen im Körper, und damit auch im Gehirn, bei psychiatrischen Störungen Rechnung trägt. So kann eine depressive Störung veschiedenste Körperfunktionen beeinträchtigen (Gold and Charney 2002). Das Gehirn gilt weiterhin als ein zentraler Ort, an dem sich die zur depressiven Störung führende Pathophysiologie manifestiert. Es wird jedoch klar, dass eine enge Vernetzung zwischen Hirn und Körperfunktionen besteht, und daher auch periphere Veränderungen eine Depression begleiten und auch zu der beobachteten erhöhten Morbidität und Mortalität führen können. Insbesondere seien der erhöhte Sympathikotonus und die vermehrte pro-inflammatorische Zytokinsekretion erwähnt (Gold and Charney 2002).

Dabei erscheint mir insbesondere die Einbeziehung immunologischer Veränderungen bei Patienten mit Major Depression interessant, da einerseits eine vermehrte Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine bei Patienten mit Major Depression und eine Reduktion dieser Zytokine unter antidepressiver Therapie beschrieben wurden (Kubera et al. 2001; Leonard 2001; Mikova et al. 2001; Weizman et al. 1994), und andererseits unter immunologischen Therapien z.B. mit Interferon-alpha bei Patienten mit Hepatitis C, eine Assoziation zwischen der unter Therapie beobachteten pro-inflammatorischen Zytokinsekretion und depressiven Symptomen beobachtet wurde (Bonaccorso et al. 2001). Diese Befunde werden durch immunologische Untersuchungen an Krebspatienten mit und ohne depressive Symptomatik unterstützt und ergänzt (Musselman et al. 2001).

Die Möglichkeit, dass immunologische Veränderungen für die Pathophysiologie depressiver Störungen eine Rolle spielen, erscheint besonders interessant im Hinblick auf das vermehrte Auftreten depressiver Störungen bei Erkrankungen wie Multiple Sklerose,

die mit einem relativen Überwiegen der pro- im Vergleich zur anti-inflammatorischen Zytokinsekretion einhergehen und Frauen häufiger betreffen als Männer (Whitacre et al. 1999; Whitacre 2001). Die Rolle der gonadalen Steroide für diese geschlechtsspezifischen immunologischen Reaktionen wurde in verschiedenen tierexperimentelle Studien gezeigt (Bebo et al. 1998; Bebo et al. 1999; Kim et al. 1999; Kim and Voskuhl 1999; Voskuhl and Palaszynski 2001). Somit könnte eine geschlechtsspefizifische Immunregulation zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Patienten mit Major Depression beitragen.

1 Einführung in die schlafendokrine Regulation

1.1 Schlaf – ein dynamisches Verhalten

Schlaf wurde bis weit in das 20. Jahrhundert als passiver Zustand angesehen. Dabei war es erstmalig bereits im Jahre 1937 gelungen die menschliche Gehirnaktivität während des Schlafes elektroenzephalographisch aufzuzeichnen und somit zu belegen, dass Schlaf keineswegs nur ein passiver Ruhezustand ist (Loomis et al. 2002).

Jedoch erst in den letzten Jahrzehnten begann sich die Erkenntnis durchzusetzen, dass Schlaf ein aktiver Verhaltenszustand ist, der gekennzeichnet ist durch eine fein abgestimmte neuronale Aktivität in bestimmten Hirnarealen. Damit wird auch die besondere Stellung deutlich, die der Schlaf bei der Untersuchung von Erkrankungen des zentralen Nervensystem (ZNS) haben könnte (und zunehmend hat). Insbesondere ermöglicht das Schlaf-Elektroenzephalogramm (EEG) die Gehirnaktivität und somit objektive Parameter des Schlafverhaltens aufzuzeichnen. Zudem bietet der Schlaf als Verhalten, und somit Ausdruck spezifischer neuronaler Aktivitätsmuster, den Vorteil leichter standardisierbar zu sein als viele Verhaltensmuster während des Wachzustands.

Zusätzlich haben in den letzten Jahren kombinierte Untersuchungen des Schlaf EEG und der nächtlichen Hormonsekretion die Wichtigkeit der schlafendokrinen Regulation für kognitive und emotionale Prozesse gezeigt. So bemerkte Jaspers in seiner Allgemeinen Psychopathologie von 1923: „Merkwürdig und unbezweifelbar ist das pünktliche Erwachen zu einem vorgesetzten Termin („Kopfuhr“)“ [(Jaspers 1973), Seite 196]. Interessanterweise zeigte eine kürzlich erschienene schlafendokrine Studie, dass die Antizipation zu einem bestimmten Zeitpunkt aufzuwachen zu einer Freisetzung des Adrenokortikotropen Hormons (ACTH) aus der Hypophyse bereits vor dem Aufwachen führt (Born et al. 1999). Diese Befunde unterstreichen die Möglichkeit, dass schlafendokrine Untersuchungen beitragen können kognitive bewusste, aber auch unbewusste Prozesse besser zu verstehen und dadurch gerade die psychiatrische Forschung zu bereichern.

1.2 Schlaf und Depression

Anders als die Träume, die vor allem auch im letzten Jahrhundert durch psychoanalytische Verfahren an Bedeutung gewannen, spielte die Neurophysiologie des Schlafes an sich bis vor wenigen Jahrzehnten eine untergeordnete Rolle, obwohl Schlafstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen sowohl häufig auftreten als auch häufig von den Patienten berichtet werden. So schrieb schon Manfred Bleuler: „Schlafstörungen begleiten die akuten Geisteskrankheiten fast regelmäßig, die

chronischen häufig, und können sowohl zerebral, als auch toxisch und emotionell bedingt sein.“ [(Bleuer and Bleuler 1983), Seite 104]. Da jedoch die subjektive Einschätzung der Schlafgüte nicht gut korreliert mit objektiven Befunden des Schlafes, bietet das EEG des Schlafes eine gute Möglichkeit, neurophysiologische Korrelate von ZNS Erkrankungen (zu denen insbesondere auch psychiatrische Störungen zu zählen sind) aufzudecken. Diese wiederum können zur Aufklärung der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen beitragen und insbesondere helfen, Untergruppen bestimmter Störungsbilder aufzudecken. Diese Vermutung wurde schon von Jaspers 1923 in seiner Allgemeinen Psychopathologie geäussert: „Die Arten der Schlaflosigkeit sind sehr mannigfache. Es ist zu vermuten, dass auch die Ursachen viele sind.“ [(Jaspers 1973), Seite 198].

In einer Meta-Analyse kamen Benca und Kollegen zu der Schlussfolgerung, dass insbesondere Störungen der Schlafeffizienz bei verschiedensten psychiatrischen Störungen vorliegen, während Veränderungen des REM (Rapid-Eye-Movement) Schlafes vorwiegend bei Patienten mit affektiven Störungen zu beobachten sind [(Benca et al. 1992) und Tabelle 1].

Tabelle 1: Schlafveränderungen bei psychiatrischen Diagnosen im Vgl. zu Gesunden

Diagnose	TST Gesamt Schlaf-zeit	SE Schlaf-effizienz	SL Ein-schlaf-Latenz	SWS Tief-schlaf	REML REM-Latenz	REMD REM Dichte	REM REM Schlaf
Affektive Störung	—	—	+	—	—	+	+
Alkoholkrankheit	∅	∅	+	∅	∅	∅	∅
Angststörung	—	—	+	=	=	=	=
Borderline Störung	—	—	+	=	=	=	=
Schizophrenie	∅	∅	∅	∅	—	∅	∅

[modifiziert nach (Benca et al. 1992)]

+ Verlängerung/Anstieg, — Verkürzung/Abfall, = keine Veränderung, ∅ nicht untersucht

Verschiedene neuere Arbeiten, einschliesslich der in den nachfolgenden Kapiteln dargestellten eigenen Arbeiten, haben gezeigt, dass es neben den Veränderungen der REM Schlaf Parameter bei Patienten mit Major Depression auch deutliche Veränderungen des non-REM (NREM) Schlafes gibt. Diese Neubewertung der NREM Veränderungen, auch im Hinblick auf die prognostische Einschätzung depressiver Patienten wird zunehmend anerkannt (Armitage et al. 2001; Kupfer et al. 1990; Stefos et

al. 1998). Weiterhin weisen die neueren Befunde auch auf die Wichtigkeit hin, Schlafveränderungen im Kontext der 24-Stunden zirkadianen Rhythmik zu betrachten (Dijk and Czeisler 1995a; Dijk and Czeisler 1995b; Dijk and Duffy 1999; Dijk et al. 2000). Zusätzlich unterstreichen diese Untersuchungen die Relevanz der Einflussgrößen Alter, Geschlecht und klinische Phänomenologie der Depression, die bisher immer noch häufig vernachlässigt werden (Kupfer 1995). In den nachfolgenden Kapiteln werden Studien beschrieben, die diese Einflussgrößen bei Patienten mit Major Depression im Vergleich zu Gesunden untersuchten, mit dem Ziel das Verständnis der verschiedenen zugrundeliegenden Pathomechanismen besser zu verstehen.

1.3 Das Schlaf EEG – Grundlage der Untersuchung der Schlafregulation

1.3.1 Das Schlaf EEG

Bereits vor vielen Jahren wurde im Lehrbuch der Psychiatrie von Bleuler angemerkt [(Bleuer and Bleuler 1983); Hess, Seite 107]: „Die Elektroencephalographie (EEG) [...] dient der Diagnose organischer Hirnaffektionen. Für die Psychiatrie hat sie ihre Hauptbedeutung in den Grenzgebieten mit der Neurologie. Die heutigen Fortentwicklungen der Methode, die die elektronische Datenverarbeitung einbeziehen, beginnen aber auch bei psychischen Störungen Anwendung zu finden.“ Und es wurde weiter angemerkt: „Die Untersuchung des Nachtschlafes mit Registrierung des EEG und weiterer Körperfunktionen hat in der Psychiatrie eine breite Anwendung gefunden.“ [(Bleuer and Bleuler 1983); Hess, Seite 107]

Obwohl letzteres in dieser Allgemeingültigkeit bezweifelt werden darf, so nimmt die Schlafendokrinologie vor allem in der Erforschung der Pathophysiologie der Depression heute eine wichtige Stellung ein. Auch wurde und wird versucht, prognostische Schlussfolgerungen und damit therapeutische Richtlinien aus dem Schlaf EEG bei Patienten mit Major Depression abzuleiten (Armitage et al. 2001; Kupfer 1995; Murck et al. 2003).

Anhand des Schlaf EEG werden fünf Schlafstadien vom Wachzustand unterschieden (siehe Abbildung 1 und Tabelle 2). In Unterscheidung zum REM Schlaf, der gekennzeichnet ist durch schnelle Augenbewegungen (Rapid-Eye-Movements; siehe auch Tabelle 2), die dem Stadium seinen Namen gegeben haben, werden die Schlafstadien II, III und IV auch unter dem Oberbegriff NREM Schlaf zusammengefasst.

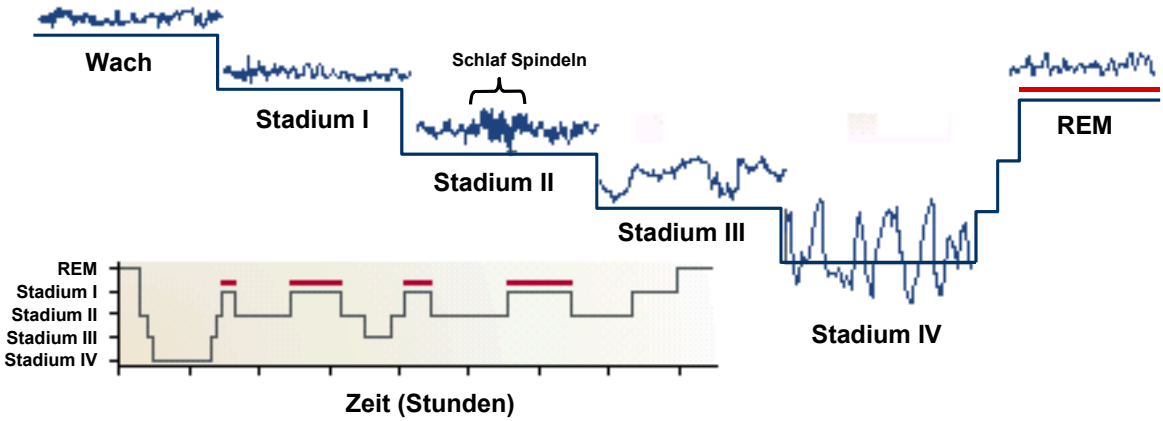


Abbildung 1: Hypnogramm eines jungen gesunden Mannes
modifiziert nach Pace-Schott & Hobson, Nat Rev Neurosci 2002

In Säugetieren werden zwei Arten des Schlafes anhand von EEG Merkmalen unterschieden: REM und NREM Schlaf. Während REM Schlaf charakterisiert ist durch wach-ähnliche, nieder-amplitudige, hoch-frequente Wellen sowie die namengebenden Augenbewegungen und einen sehr niedrigen Muskeltonus, unterteilt man den NREM Schlaf in 4 Schlafstadien anhand der Schlaftiefe, also der Zunahme hoch-amplitudiger, nieder-frequenter Wellen. In den Schlafstadien III und IV dominieren hoch-amplitudige Delta Wellen, während Schlafstadium II charakterisiert ist durch Schlafspindeln und K-Komplexe.
Ein gesunder Mensch durchläuft im Verlauf einer Nacht drei bis fünf NREM-REM Zyklen. Während zu Beginn der Nacht NREM Schlaf durch viel langsam-wellige Delta Aktivität gekennzeichnet ist, nimmt im Verlauf der Nacht der Anteil an Schlafstadium II deutlich zu. Auch die REM Phasen werden im Verlauf der Nacht länger. Da jedoch die Gesamtdauer eines NREM-REM Zyklus weitgehend konstant bleibt, wird vermutet, dass ein innerer Oszillator diese Zyklizität steuert. Diese Differenzierung des Schlafes wird als Ausdruck einer hohen Differenzierung der Hirnfunktionen gesehen, die im früheren Erwachsenenalter ihren Höhepunkt erreicht.

Tabelle 2: Einteilung der Schlafstadien und ihre Definition

Wach	Im entspannten Wachzustand und bei geschlossenen Augen dominiert Alpha Aktivität, die mit nieder-amplitudigen Beta Wellen durchsetzt ist. Der Muskeltonus ist hoch und schnelle Augenbewegungen sind zu beobachten.
Stadium I	Übergangsstadium zwischen Wachzustand und Schlaf. Der Muskeltonus ist gegenüber dem Wachzustand vermindert. Mit zunehmender Schläfrigkeit nimmt die Frequenz der Hirnaktivität langsam ab.
Stadium II	Charakterisiert durch intermittierendes Auftreten von Schlafspindeln (Gruppen von Wellen im Frequenzbereich von etwa 12-16 Hz und einer Mindestdauer von 0.5 sec) und K-Komplexen (hoch-amplitudige, biphasische Wellen; siehe und Abbildung 2). Die Hintergrundaktivität des EEG wird von Theta Wellen dominiert. Der Muskeltonus ist niedrig, es finden im allgemeinen keine Augenbewegungen statt.
Stadium III und IV	Gekennzeichnet durch vermehrtes Auftreten hoch-amplitudiger, langsamer Delta Wellen. Machen diese 20-30% einer 30 sec Epoche aus, wird dies als Stadium III gewertet, bei über 50% als Stadium IV. Der Muskeltonus ist niedrig und es sind keine Augenbewegungen zu beobachten. Stadium III und IV werden auch als Tiefschlaf zusammengefasst.
REM Schlaf	Das EEG ist nieder-amplitudig und zeigt ein dem Stadium I ähnliches, mischfrequentes Bild. Häufig treten kurz vor oder zu Beginn des REM Schlafes nach ihrem Aussehen benannte ‘Sägezahn‘-Wellen auf. Charakteristisch für dieses Stadium sind jedoch die in Gruppen auftretenden schnellen, konjugierten Augenbewegungen (Rapid-Eye-Movements = REM), die dem Stadium den Namen gegeben haben. Der Muskeltonus ist sehr niedrig.

Während des normalen Nachtschlafes erfolgen mehrfache Wechsel zwischen NREM und REM Schlaf. Ein Schlafzyklus umfasst eine Periode von NREM gefolgt von REM Schlaf, wobei im Verlauf der Nacht die Dauer des Tiefschlafes, also der Anteil von Stadium III oder IV, abnimmt und die REM Dauer zunimmt (siehe Abbildung 1).

Bei Neugeborenen macht der REM Schlaf etwa 50% des Gesamtschlafes aus und fällt innerhalb des ersten Lebensjahrzehnts auf etwa 25% ab, erreicht im jungen Erwachsenenalter etwa 20% und bleibt auf diesem Niveau bis ins Alter (Hobson and Pace-Schott 2002; Williams et al. 1974). Dies unterstreicht die heute etablierte Hypothese, dass der REM Schlaf wichtig ist für kognitive Prozesse (Hobson and Pace-Schott 2002). Dagegen erreicht die zyklische Struktur des Schlafes den Höhepunkt ihrer Entwicklung im mittleren Erwachsenenalter, um dann wieder abzunehmen. Es wurde auch postuliert, dass die Differenzierung des menschlichen Schlafes einher geht mit einer Differenzierung des Gehirns und somit die Schlafarchitektur ein Ausdruck komplexer Hirnfunktionen sei (Hobson and Pace-Schott 2002; Pace-Schott and Hobson 2002).

Neuere Untersuchungen belegen, dass auch NREM Schlaf, und besonders Stadium II und Schlafspindeln, eine wichtige Rolle für die kognitive Leistungsfähigkeit spielen (Gais et al. 2002; Salzarulo et al. 1997; Schulz and Salzarulo 1997; Schwartz et al. 2002; Stickgold et al. 2000; Stickgold et al. 2002; Walker et al. 2002). Obwohl die kognitiven Prozesse während des REM und NREM Schlafes bisher unvollständig aufgeklärt sind, so scheint der Hippokampus für beide eine zentrale Rolle zu spielen. Im NREM Schlaf finden sich im Hippokampus synchronisierte sogenannte 'sharp waves' und schnelle kleine Wellen, die den kortikalen Schlafspindeln entsprechen (Hobson and Pace-Schott 2002), während sich REM Schlaf durch synchronisierte Theta Aktivität im Hippokampus auszeichnet (Pace-Schott and Hobson 2002). Dadurch wird nahe gelegt, dass die computerisierte Frequenzanalyse des Schlaf EEG eine bessere Differenzierung der EEG Wellen ermöglicht, und damit die Hypothesengenerierung bezüglich der an den Frequenzmustern beteiligten neuronalen Hirnarealen fördert (siehe Abbildung 2). Diese Hypothesen gilt es dann anhand explorativer Schlaf-EEG Analysen zu überprüfen.

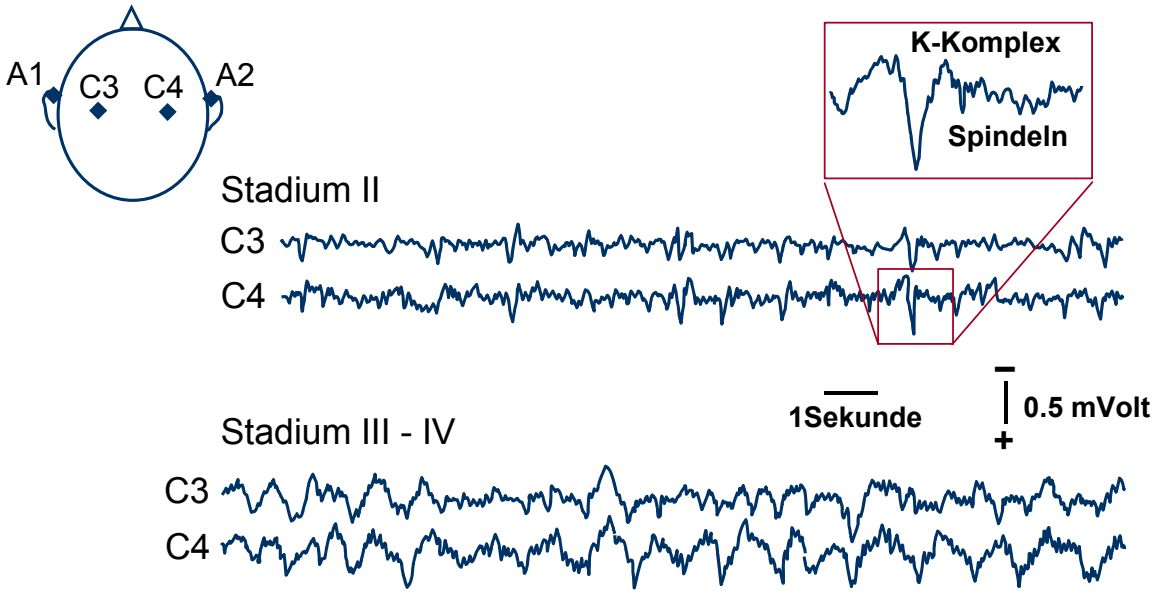


Abbildung 2: Spektralanalytische Charakteristika der verschiedenen Schlafstadien modifiziert nach Pace-Schott & Hobson, Nat Rev Neurosci 2002

Typischerweise wird das Schlaf EEG abgeleitet über zentral am Schädel angebrachte Elektroden (C3 und C4), gegebenenfalls auch über parietale Elektroden (P3 und P4), und den entsprechenden Referenzelektroden (A1 und A2) am Mastoid. Die typischen Charakteristika der NREM Schlafstadien sind insbesondere K-Komplexe und Schlafspindeln im Stadium II und hoch-amplitudige, langsam-wellige Delta Aktivität in den Stadien III und IV.

Einige Untersuchungen haben Hinweise dafür ergeben, dass die typische Abnahme von Tiefschlaf und der langsam-welligen Delta-EEG Aktivität vom ersten zum zweiten Schlafzyklus bei Patienten mit Major Depression vermindert oder sogar ein Anstieg zu verzeichnen ist [(Antonijevic et al. 2003; Kupfer et al. 1990) und Kapitel 5, 6, 8 und 9]. Diese Befunde unterstreichen die Notwendigkeit, den Schlaf und das Schlaf EEG als einen dynamischen Prozess zu betrachten, in dem es nicht nur auf die Gesamtmenge eines bestimmten Schlafstadiums ankommt, sondern auch um die Verteilung der verschiedenen Schlafstadien im Verlauf der Nacht. Darauf aufbauend können Vermutungen angestellt werden über zugrundeliegende Störungen.

1.3.2 Die Schlafregulation

Betrachtet man die Hirnareale, die heute als massgeblich für die Schlafarchitektur angesehen werden (siehe Abbildung 3), erkennt man, dass den an der Schlafregulation beteiligten Hirnarealen auch eine wichtige Bedeutung für die Pathophysiologie vieler psychiatrischer Erkrankungen, und insbesondere der Major Depression, zugeschrieben wird (Drevets 1999; Mayberg 2002; Mayberg et al. 2002). Insbesondere zeigen Untersuchungen, dass limbische Strukturen einschliesslich der Amygdala Kerngebiete und des Hippokampus sowohl während des REM als auch des NREM Schlafes aktiviert sind und eine wichtige Funktion einnehmen für das emotionale und assoziative Gedächtnis (Nofzinger et al. 2002; Stickgold 2001; Wagner et al. 2001).

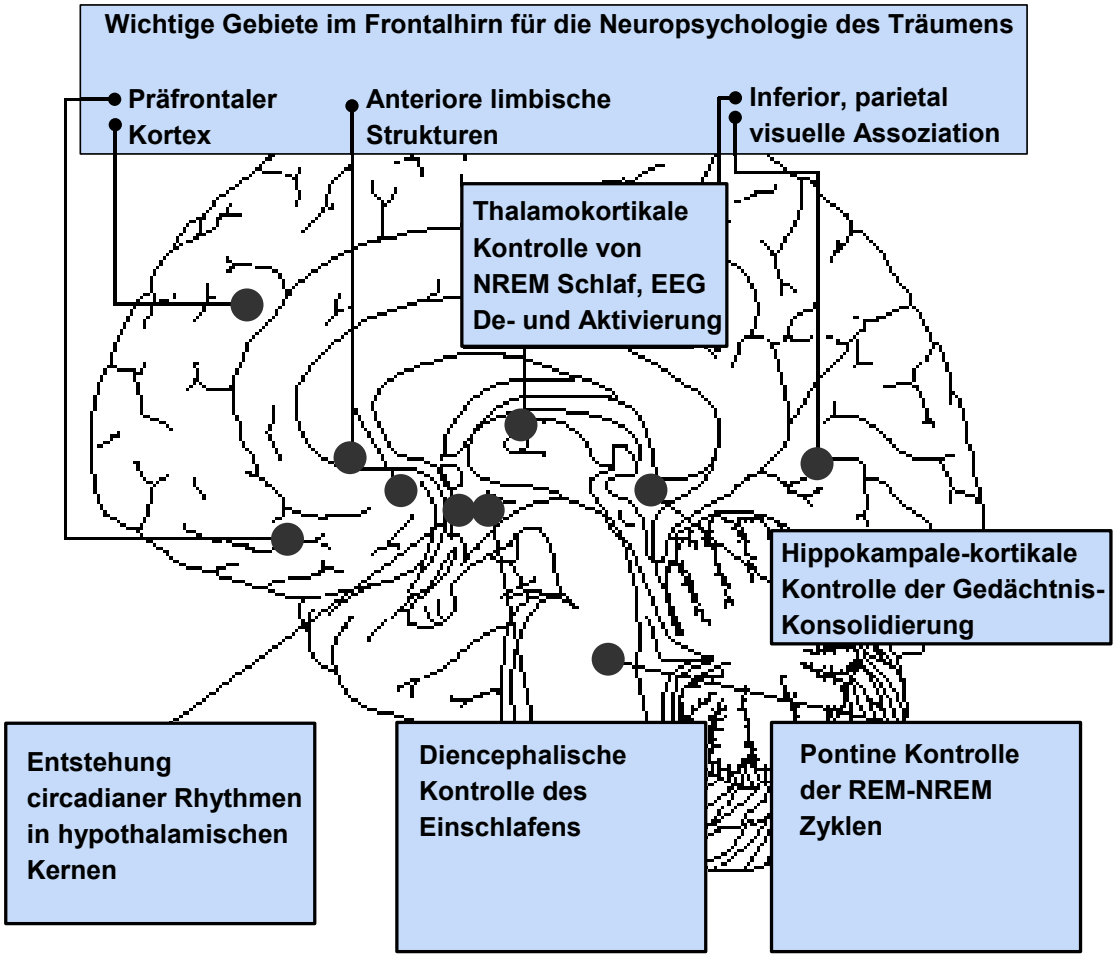


Abbildung 3: Zerebrale Kerngebiete, die an der schlafendokrinen Regulation beteiligt sind modifiziert nach Pace-Schott & Hobson, Nat Rev Neurosci 2002

Ähnlich verhält es sich mit Neurotransmitter Regelkreisen, vor allem denjenigen im Hirnstamm, die einerseits für die Schlafregulation wichtig sind (z.B. REM-on und REM-off Neurone) und andererseits wichtige Afferenzen sind für limbische Hirnareale wie den Hypothalamus, den Hippokampus und die Amygdala, deren Funktionsänderung zu den depressiven Symptomen beizutragen scheint (Brady 1994; Gold and Chrousos 2002; Holsboer and Barden 1996; Nibuya et al. 1996). Auch scheint es wahrscheinlich, dass diese klassischen Neurotransmitter Kreise im Hirnstamm Wirkort für viele Psychopharmaka, und insbesondere Antidepressiva, sind (Brady 1994; Gold and Chrousos 2002).

Das ursprünglich von Hobson und McCarley (Hobson et al. 1975; McCarley and Hobson 1975) entwickelte Modell der NREM-REM Regulation ging von einer reziproken Interaktion aminerger und cholinerger Neurone im mesopontinen Hirnstammgebiet aus. Das Modell beschrieb eine tonische Aktivität pontiner aminerger Neurone während der Wachphase, die das cholinerge pontine System hemmte. Die Autoren postulierten mit

Beginn des NREM Schlafs eine abnehmende aminerge Hemmung, und dadurch eine Zunahme der cholinergen Aktivität, bis zu ihrem Höhepunkt bei REM Schlaf Beginn. Danach, so das Modell, werden durch die prominente Acetylcholin-Freisetzung zunehmend aminerge Neurone aktiviert, was den REM terminiert. Diese Interaktion führt dazu, dass während des REM Schlafes aminerge Neurone weitgehend inaktiv sind, im Tiefschlaf eine geringe Aktivität und mit abnehmender Schlaftiefe der NREM Stadien eine zunehmende Aktivierung bis zum Wachzustand zu beobachten ist (Aston-Jones and Bloom 1981; Aston-Jones et al. 2001). Neuere Daten unterstützen generell dieses Modell, legen jedoch nahe, dass weitere intermediäre Synapsen beteiligt sind, sowohl auf dem Niveau der pontinen aminergen REM-off Neurone, als auch an den cholinergen mesopontinen REM-on Neuronen. So fördert die lokale Freisetzung des Neurotransmitters GABA durch Hemmung neuronaler Aktivität sowohl des noradrenergen Locus coeruleus (LC) als auch des serotonergen Dorsal Raphe (DR) Kerns wiederum die Aktivität mesopontiner cholinerge REM-on Neurone (Hobson and Pace-Schott 2002; Pace-Schott and Hobson 2002).

Auch zeigen neuere Erkenntnisse, dass neben GABA viele weitere, teilweise klassische, Neurotransmitter, wie Dopamin, Glutamat, Histamin und Stickstoffmonooxid (NO) und auch peptiderge Transmitter, wie Galanin, vasointestinales Peptid, aber auch ‘Corticotropin Releasing Hormone‘ (CRH) und ‘Growth Hormone Releasing Hormone‘ (GHRH), und neuerdings auch Orexine, an verschiedenen Wirkorten in die Schlafregulation, und insbesondere die NREM-REM Steuerung, eingreifen (Pace-Schott and Hobson 2002). Insbesondere konnte die Wichtigkeit für die Schlafregulation der hypothalamischen Releasing Hormone GHRH und CRH in viele verschiedenen Studien an Tieren und Menschen belegt werden [(Ehlers et al. 1986; Holsboer et al. 1988; Kerkhofs et al. 1996; Kupfer et al. 1991; Kupfer et al. 1992; Obál Jr. et al. 1990; Steiger and Holsboer 1997) und Abbildung 4]. So zeigten tierexperimentelle Untersuchungen nach intracerebroventriculärer (icv) Gabe von CRH eine Abnahme der langsam-welligen EEG Aktivität und eine Zunahme des Wachverhaltens, während GHRH langsam-wellige Delta Aktivität förderte und die Dauer von REM Schlaf und Wachzeiten reduzierte (Chang and Opp 2001; Ehlers et al. 1986; Obál Jr. et al. 1988; Obál Jr. et al. 1991; Opp and Imeri 2001). Die Effekte von GHRH konnten durch spezifische Antikörper oder auch Somatostatin verhindert werden (Beranek et al. 1996; Obál Jr. et al. 1992). Da die icv Gabe nicht notwendigerweise zu einer hypophysären Hormonfreisetzung führte, und der Effekt von GHRH auch nach Entfernung der Hypophyse zu beobachten war (Ehlers et al. 1986; Obál Jr. et al. 1996), liegt die Vermutung nahe, dass GHRH und CRH über zentrale Wirkorte den Schlaf modulieren.

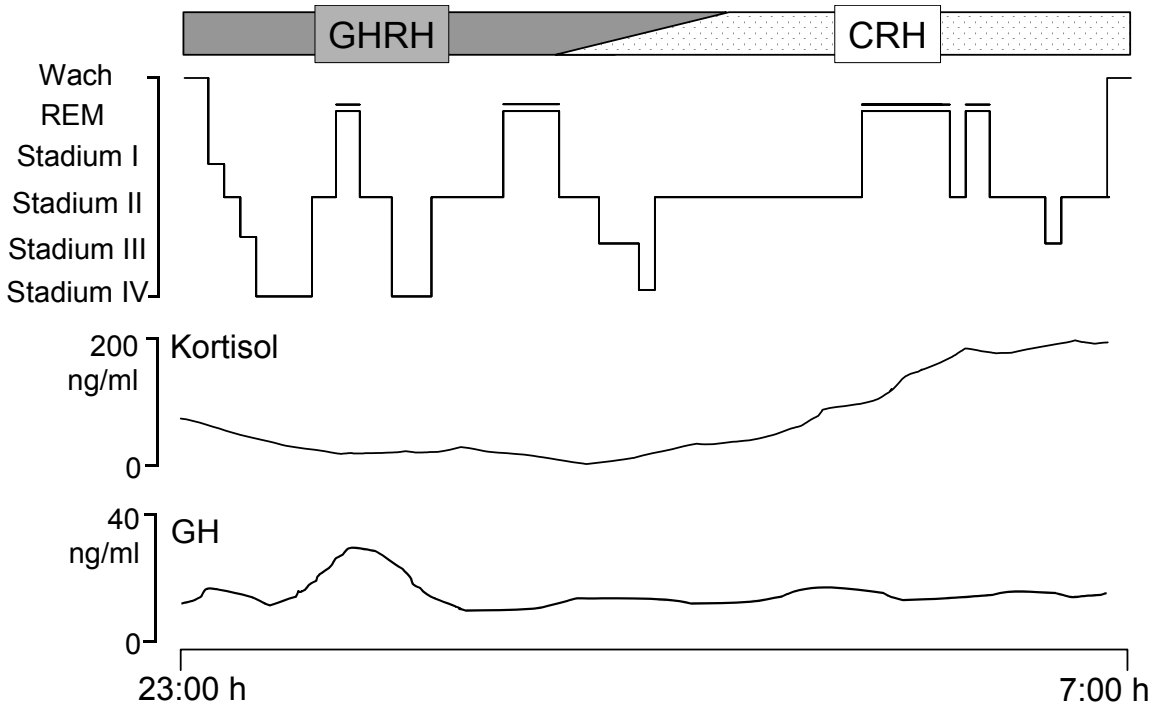


Abbildung 4: GHRH / CRH und die schlafendokrine Regulation

Untersuchungen an Menschen mit peripherer Verabreichung dieser Peptidhormone konnten die tierexperimentellen Befunde weitgehend bestätigen: So förderte GHRH Tiefschlaf und die Schlafkontinuität, während CRH Tiefschlaf verminderte, aber die Dauer der Schlafstadien I und II verlängerte (Antonijevic et al. 1999a; Frieboes et al. 1997; Holsboer et al. 1988; Kerkhofs et al. 1996; Kupfer et al. 1991; Kupfer et al. 1992; Marshall et al. 1996; Steiger et al. 1992; Steiger and Holsboer 1997). Diese Ergebnisse werfen die Frage nach dem möglichen Wirkort dieser Peptidhormone auf. Hypothalamische GHRH und CRH Neurone projizieren zur *eminentia mediana* (Larsen et al. 1991), die zu den circumventriculären Organen gehört, die keine dichte Bluthirnschranke besitzen (Weindl 1973). Weiterhin sind in der *eminentia mediana* Rezeptoren für GHRH und CRH beschrieben worden (Takahashi et al. 1995; Wong et al. 1994). Da die *eminentia mediana* Teil eines weitverzweigten Netzwerkes ist, das den Hypothalamus mit frontalen Strukturen, pontinen Kerngebieten und dem Thalamus verbindet (Chronwall 1985; Larsen et al. 1991), wäre es gut vorstellbar, dass die schlafregulatorischen Effekte von GHRH und CRH nach peripherer Gabe über Neurone in der *eminentia mediana* vermittelt werden.

Es gibt Hinweise dafür, dass Zytokine involviert sind in die Effekte von CRH und GHRH auf die Schlafregulation. So wurde für pro-inflammatorische Zytokine wie IL-1, vor allem in niedriger Konzentration, neben der Stimulation von Tiefschlaf und NREM Schlaf auch eine

GHRH-vermittelte GH Freisetzung beschrieben (Chang and Opp 2000; Krueger and Obál Jr. 1993). Hingegen verminderte CRH die schlafendokrinen Effekte von IL-1 (Opp et al. 1989). Weiterhin wurde eine Reduktion von NREM Schlaf durch das anti-inflammatorische Zytokin IL-10 beschrieben (Kushikata et al. 1999; Opp et al. 1995), das einerseits IL-1 hemmt und andererseits die hypothalamische CRH Sekretion stimuliert (Smith et al. 1999). Somit scheinen pro-inflammatorische Zytokine, unter Einbeziehung von GHRH, Schlaf zu fördern, während anti-inflammatorische Zytokine über eine Stimulierung der CRH Sekretion gegenteilige Effekte ausüben können. Die Schlafförderung durch pro-inflammatorische Zytokine scheint jedoch vor allem bei gering bis mäßig erhöhten Konzentrationen aufzutreten (Lancel et al. 1996b; Mullington et al. 2000; Pollmächer et al. 2002). Hingegen hemmen höhere Konzentrationen NREM Schlaf und fördern die CRH Sekretion (Opp et al. 1989; Payne et al. 1993). Zusammengenommen eröffnen diese Befunde die Möglichkeit, dass eine mäßige Immunstimulation die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA) Achse hemmt und die GHRH Sekretion fördert. Hingegen scheint eine deutliche Immunstimulation zu einer verstärkten HPA Aktivität, einschliesslich einer vermehrten CRH Sekretion, zu führen, die wiederum Störungen der Schlafkontinuität und des Tiefschlafs nach sich ziehen kann.

Neben dem Hypothalamus, den limbischen Projektionsarealen und den afferenten, vorwiegend katecholaminergen Hirnstamm Neuronen spielen auch der Thalamus und die thalamokortikalen Projektionsbahnen eine zentrale Rolle in der Schlafregulation, vor allem des NREM Schlafs [(Steriade et al. 1991; Steriade 1994) und Abbildung 5]. NREM Schlaf entsteht unter dem Einfluss sowohl homöostatischer als auch zirkadianer Prozesse, die einerseits die langsam-wellige Delta Aktivität und andererseits die höher-frequenten Spindeln modulieren (Dijk and Czeisler 1995a; Dijk and Czeisler 1995b; Dijk and Lockley 2002; Pace-Schott and Hobson 2002).

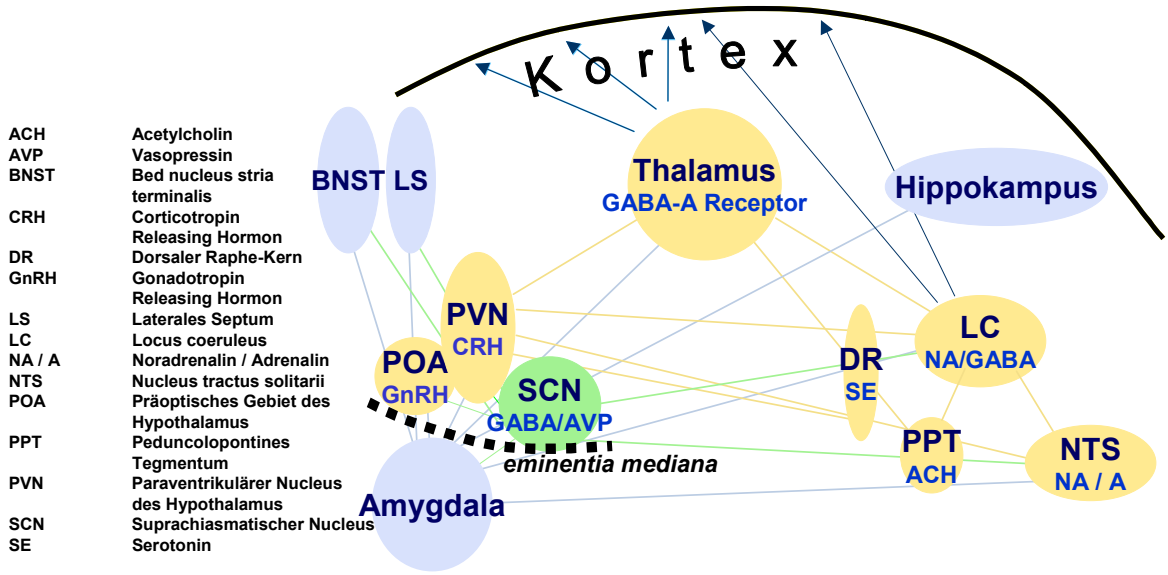


Abbildung 5: Netzwerk wichtiger an der Schlafregulation beteiligter Kerngebiete

Dijk und Kollegen haben insbesondere die Beziehung zwischen Delta Aktivität und Schlafspindeln untersucht (siehe Abbildung 6). Spindeln sind hoch-frequente Wellen niedriger Amplitude. Deren Analyse macht entweder ein Mustererkennungs-Programm notwendig, kann aber auch indirekt über eine Analyse der Power im Spindel-Frequenzbereich erfolgen (Dijk 1995; Dijk and Czeisler 1995a; Lancel et al. 1992). Während die langsam-wellige, hoch-amplitudige Delta Aktivität im Schlaf EEG einher geht mit einer starken Hyperpolarisation thalamischer Nervenzellen, die vermittelt wird durch an GABA-B Rezeptoren gekoppelte Kalium-Kanäle, ist für das Auftreten von Spindelaktivität eine maßgeblich durch GABA-A Rezeptoren vermittelte geringere Hyper-polarisierung thalamischer Kerngebiete wichtig (Golomb et al. 1994; Juhasz et al. 1994). Somit schliessen sich Delta und Spindel bzw. Sigma Aktivität gegenseitig aus, sind jedoch Ausdruck eines bestimmten Hyperpolarisationsgrades mit fließenden Übergängen (Nunez et al. 1992; Wang and Rinzel 1993).

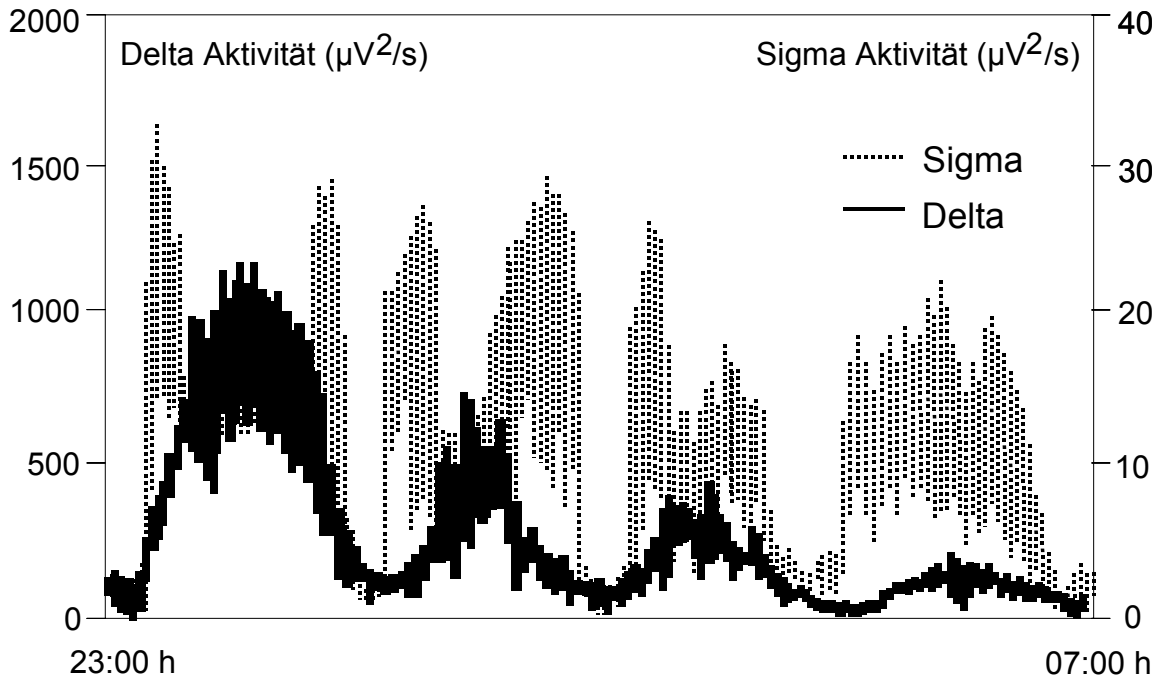


Abbildung 6: Delta und Sigma Aktivität des Schlafes einer gesunden jungen Kontrollperson

Diese enge Verbindung zwischen Delta und Sigma bzw. Spindelaktivität wurde experimentell mehrfach bestätigt: So zeigte sich zu Beginn der Nacht im aufsteigenden und abfallenden Teil der Delta Aktivität jeweils eine Zunahme der Sigma Aktivität (Dijk 1995), während bei maximaler Ausprägung von Delta Aktivität keine Sigma Aktivität zu sehen war. Im Verlauf der Nacht hingegen nimmt typischerweise Delta Aktivität deutlich ab, so dass in den späteren NREM Perioden Sigma Aktivität einen Anstieg und das Maximum in der Zyklusmitte erreicht, um dann wieder abzufallen. Die Relevanz dieser Interaktion wird deutlich, wenn durch Intervention, z.B. durch Gabe GABA-A agonistischer Benzodiazepine, eine Dominanz der moderaten Hyperpolarisation erzeugt wird und somit das Auftreten von Delta Aktivität, das nur bei ausgeprägter Hyperpolarisation zu beobachten ist, verhindert wird (Lancel et al. 1996c; Lancel et al. 1998). Dadurch wird auch illustriert, dass die Verabreichung von Benzodiazepinen, z.B. bei Schlafstörungen älterer Menschen und insbesondere peri- und postmenopausaler Frauen, oder auch bei depressiven Patienten, die bei diesen Menschen bereits bestehende Verminderung des Tiefschlafs und der Delta Aktivität noch weiter verstärkt und somit nicht ein physiologisches Schlafprofil herstellt.

Neben dieser Feinregulation der Schlafarchitektur gibt es übergeordnete Prozesse, die ebenfalls berücksichtigt werden müssen. Dazu zählen einerseits homöostatische Prozesse, wie die Menge von Tiefschlaf und Delta Aktivität zu Beginn der Nacht, die mit

ansteigender Dauer der vorangegangenen Wachphase zunimmt (Dijk 1995; Dijk and Czeisler 1995a). Neben der Zunahme der Menge konnte für Delta Aktivität auch ein steilerer Anstieg nach einer verlängerten Wachphase beobachtet werden (Aeschbach et al. 1997; Dijk et al. 1993; Murck et al. 1999).

Andererseits spielen auch zirkadiane Prozesse eine wichtige Rolle, die einerseits für die REM Schlaf Regulation beschrieben wurden und auch für bestimmte Frequenzbereiche des NREM Schlafes (Aeschbach et al. 1997; Dijk and Czeisler 1995b; Dijk 1999). So erreicht REM Schlaf seinen zirkadianen Höhepunkt im Verlauf der Nacht, kurz nach dem Durchlaufen des Minimums der Körperkerntemperatur (Dijk and Czeisler 1995a). Diese Prozesse bilden die Grundlage eines anderen, abstrakteren Modells der Schafregulation, des „Zwei-Prozess-Modells“ (Borbély 1982). In diesem Modell wird der Schlaf-Wach-Rhythmus bestimmt durch eine homöostatische Komponente (Prozess S) und eine periodische (zirkadiane) Komponente (Prozess C). Prozess S ist eine Funktion von Wachen und Schlafen: Mit zunehmender Wachdauer akkumuliert ein Schlaffaktor S, der im Modell nicht näher spezifiziert wird, und dessen Niveau im Verlauf des Schlafes exponentiell abfällt (entsprechend dem Verlauf der Slow Wave Aktivität (= Spektralpower im Frequenzbereich von 0.5 bis ca. 4.5 Hz). Der zweite Prozess C steht für einen zirkadianen Rhythmus, der mit der Körperkerntemperatur korreliert ist. Am Höhepunkt von Prozess C (und der Körperkerntemperatur) ist die Schlafbereitschaft gering. Zusätzlich wurde ein dritter Schlaffaktor, der „REM Schlaffaktor“ R postuliert, der einem inhibitorischen Einfluss von Prozess S unterliegt

Als innerer Zeitgeber gilt der Nucleus suprachiasmaticus (SCN), ein oberhalb des Chiasma Opticus bilateral des dritten Ventrikels gelegenes kleines Kerngebiet an der ventralen Begrenzung des Hypothalamus (Hofman and Swaab 1993; Mirmiran et al. 1995; Sumová et al. 1995). Interessanterweise gibt es Hinweise für eine bidirektionale Verbindung zwischen dem LC im Hirnstamm und dem hypothalamischen SCN (Legoratti-Sanchez et al. 1989). Da die afferenten Hirnstammkerne von besondere Bedeutung für die Schlaf-Wach-Regulation sind (Aston-Jones and Bloom 1981; Aston-Jones et al. 2001), erscheint es vorstellbar, dass eine Veränderungen im Bereich der katecholaminergen Afferenzen bei Patienten mit Depression auch zu einer Veränderungen zirkadianer Rhythmen führen kann (siehe auch Paragraph 1.5). Weiterhin wurde eine direkte Projektion vom SCN zu den periventrikulären CRH Neuronen des Hypothalamus beschrieben (Vrang et al. 1995), so dass es vorstellbar ist, dass eine Veränderung der SCN Neurone auch einen Einfluss auf die HPA Achsen Aktivität hat (siehe auch Abbildung 5). Damit tragen insbesondere kombinierte Untersuchungen mittels des Schlaf

EEG und der Hormonsekretion dazu bei, die an der schlafendokrinen Regulation beteiligten Mechanismen zu erhellen.

1.4 Die schlafendokrine Regulation

Aufgrund der oben beschriebenen Befunde erstaunt es nicht, dass sowohl der Schlaf durch Hormone, als auch die Hormonsekretion durch den Schlaf beeinflusst werden können. Dabei spielen vor allem hypothalamische Hormone wie das Wachstumshormon (GH)-freisetzende Hormon GHRH und das ACTH-freisetzende Hormon CRH eine zentrale Rolle für die Schlafarchitektur, sowohl unter normalen Bedingungen als auch im Rahmen von Stress-Situationen [(Antonijevic et al. 1999a; Antonijevic et al. 2000b; Obál Jr. et al. 1988; Obál Jr. et al. 1991; Obál Jr. et al. 1992; Opp et al. 1989; Opp 1995; Opp and Imeri 2001; Rubin et al. 1974) und Kapitel 3 und 7].

Die Gültigkeit dieser Regelmechanismen, die zunächst in Tieren untersucht wurde, scheint auch für Menschen, zumindest für gesunde Kontrollpersonen, zu gelten. Insbesondere scheint das Verhältnis von GHRH und CRH eine wichtige Rolle für die schlafendokrine Regulation, sowohl bei Tieren (Ehlers et al. 1986; Opp 1995), als auch bei Menschen zu spielen (Born et al. 1989; Ehlers and Kupfer 1987; Frieboes et al. 1997; Holsboer et al. 1988; Kerkhofs et al. 1993; Kupfer et al. 1991; Kupfer et al. 1992).

Die Regulation des Schlafes durch übergeordnete hypothalamische Hormone spiegelt sich wider in typischen Verläufen der hypophysären Hormonsekretion, insbesondere von GH und ACTH, sowie dem nach geschalteten Kortisol aus der Nebennierenrinde. Die physiologische Wichtigkeit der hypothalamischen Hormone GHRH und CRH für die Schlafregulation wird auch unterstrichen durch Befunde, dass nur eine pulsatile Gabe der Releasing Hormone wirksam ist, nicht aber eine kontinuierliche Infusion (Born et al. 1989; Kern et al. 1993; Marshall et al. 1996). Die physiologische Relevanz einer pulsatilen Hormonsekretion wird besonders deutlich illustriert durch den bekannten, und therapeutisch genutzten, antagonistischen Effekt einer kontinuierlichen Gabe von Gonadotropin Releasing Hormon (Del Gadillo et al. 2002; Zafeiriou et al. 2000).

Die Bestimmung der hypophysären Hormonsekretion erlaubt Aussagen über die hypothalamische Hormonfreisetzung. Dennoch ist es wichtig festzuhalten, dass sowohl die GH als auch die ACTH Freisetzung nicht notwendig sind für den Effekt von GHRH und CRH auf den Schlaf (Ehlers et al. 1986; Obál Jr. et al. 1996). So beeinflusst die Gabe von GH das Schlaf EEG nicht (Mendelson et al. 1980; Obál Jr. et al. 1996), woraus geschlossen wurde, dass die Modulation von Tiefschlaf durch GHRH direkt und zentral vermittelt wird und daher GH lediglich als Marker für die GHRH Sekretion herangezogen

werden kann. Auch wenn es keine klare Korrelation zwischen der Dauer von Tiefschlaf und der Amplitude des schlaf-assoziierten GH Pulses gibt, findet sich normalerweise (zumindest bei Männern) um den Einschlafzeitpunkt eine Erhöhung der GH Freisetzung, unabhängig von der Tages(Nacht)zeit bei Schlafbeginn [(Antonijevic et al. 1999; Born et al. 1988) und Kapitel 3].

Dagegen werden die ACTH und Kortisol Sekretion weniger durch Schlaf, als vielmehr durch die zirkadiane Periodik beeinflusst [(Antonijevic et al. 1999a; Born et al. 1988; Van Cauter et al. 1992; Van Cauter et al. 1996; Van Cauter et al. 1998; Van Cauter et al. 2000; Weitzman et al. 1983) und Kapitel 3]. Weiterhin sind sowohl für die Gabe von ACTH als auch von Kortisol Effekte auf das Schlaf EEG berichtet worden (Bohlhalter et al. 1997; Born et al. 1989; Friess et al. 1994), die teilweise gegensätzlich zu den Effekten einer Gabe von CRH sind (Born et al. 1989; Ehlers et al. 1986; Holsboer et al. 1988). Es wurde insbesondere postuliert, dass die Tiefschlaf-fördernden Effekte von Kortisol auf eine Hemmung der CRH Sekretion zurückzuführen sind (Bohlhalter et al. 1997; Friess et al. 1994). Weiterhin scheinen Mineralokortikoidrezeptoren (MR) kritisch für die Kortisol-induzierte Stimulation von Tiefschlaf zu sein, während Glukokortikoidrezeptoren (GR) vor allem REM Schlaf modulieren (Born et al. 1989; Born et al. 1991; Born and Fehm 1998).

Physiologischerweise ist die Kortisol-Sekretion und die Aktivität der HPA Achse zu Beginn der Nacht gering. Wir und andere konnten zeigen, dass Tiefschlaf, der vor allem zu Beginn der Nacht zu beobachten ist, wichtig ist für die geringe Aktivität der HPA Achse während dieser Zeit [(Antonijevic et al. 1999a; Bierwolf et al. 1997; Born et al. 1997; Späth-Schwalbe et al. 1993; Weitzman et al. 1983) und Kapitel 3]. Weiterhin spielen MR eine Rolle für die verminderte Aktivität der HPA Achse zu Beginn der Schlafperiode (Born et al. 1991; Born et al. 1997). Im Gegensatz zu GR werden MR, die vorwiegend im Septo-Hippokampalen Komplex lokalisiert sind, bereits durch niedrige Kortisolkonzentrationen aktiviert und üben einen tonischen Einfluss auf die HPA Aktivität aus (De Kloet and Reul 1987). Aufgrund ihrer Lokalisation vorwiegend in limbischen Hirnarealen wird vermutet, dass den MR auch eine besondere Bedeutung für kognitive Prozesse zukommt (De Kloet et al. 1987; De Kloet et al. 1998). Diese Hypothese wird auch unterstützt durch eine Abnahme der MR Expression im Alter (De Kloet and Reul 1987; Rothuizen et al. 1993).

1.4.1 Bisherige Untersuchungen zur Rolle von Alter und Geschlecht für die schlafendokrine Regulation bei gesunden Kontrollpersonen

Bisher wurden die meisten Untersuchungen der nächtlichen schlafendokrinen Regulation beim Menschen an jungen gesunden Menschen, vor allem Männern, durchgeführt, aus nachvollziehbaren Gründen. In den letzten Jahren wurde jedoch gezeigt, dass sowohl die nächtliche Hormonsekretion als auch die Schlafarchitektur durch das Alter beeinflusst werden. Insbesondere wurde mit zunehmendem Alter eine Störung der Schlafkontinuität und eine Verringerung von Tiefschlaf beschrieben, während der REM Schlafanteil wenig verändert war [(Bliwise 1993; Hoch et al. 1994; Lauer et al. 1991; Van Coevorden et al. 1991) siehe auch Kapitel 6]. Es wurde auch eine verminderte schlaf-assoziierte GH-Sekretion bei älteren Menschen beschrieben (Kerkhofs et al. 1988; Van Coevorden et al. 1991), während ein Anstieg der nächtlichen Kortisolsekretion im Alter umstritten ist [(Copinschi and Van Cauter 1995; Lupien et al. 1999; Van Cauter et al. 1996; Van Coevorden et al. 1991) siehe auch Kapitel 7]. Da die Tiefschlaf- und GH-stimulierende Wirkung von GHRH bei älteren Menschen auch abgeschwächt ist (Guldner et al. 1997; Shibasaki et al. 1984), wurde eine Verschiebung des Verhältnisses von GHRH zu Somatostatin zugunsten des Letzerem und damit eine verminderte Wirksamkeit von GHRH im Alter postuliert (Steiger et al. 1998).

Zusätzlich haben einige Studien gezeigt, dass auch das Geschlecht einen deutlichen Einfluss auf die Schlafarchitektur und die nächtliche und schlaf-assoziierte Hormonsekretion bei gesunden Menschen ausübt (Born et al. 1995; Dijk et al. 1989; Lang et al. 1987; Van Cauter et al. 1996). So wurde bei jungen gesunden Frauen im Vergleich zu jungen gesunden Männern mehr Tiefschlaf gefunden, vor allem in der ersten Nachthälfte (Dijk et al. 1989). Da thalamische GABA-B Rezeptoren, anders als GABA-A Rezeptoren, den Tiefschlaf fördern (Juhasz et al. 1994), könnte durch die beschriebene stimulierende Wirkung des Östrogens auf die GABA Freisetzung (Herbison et al. 1989; Herbison et al. 1990) bei Frauen mehr Tieschlaf zustande kommen. Die Spektralanalyse zeigte zwar für den gesamten untersuchten Frequenzbereich höhere Powerwerte bei Frauen im Vergleich zu Männern [vermutlich aufgrund eines verringerten Eingangswiderstandes [(Armitage 1995; Dijk et al. 1989) und Kapitel 4], jedoch zeigten sich besonders hohe Werte im Spindel-Frequenzbereich um 14 Hz (Dijk et al. 1989; Gaillard and Blois 1981). Eine Erhöhung der Aktivität in diesem Frequenzbereich bei jungen Frauen in der Mitte der Lutealphase wurde beschrieben (Driver et al. 1996), die sich durch hohe Progesteronkonzentrationen auszeichnet. Da auch für Progesteron eine Aktivierung der höher frequenten Spindelaktivität beschrieben wurde, erscheint ein Einfluss gonadaler Steroide, und insbesondere des Progesterons und seiner Metabolite,

über GABA-A Rezeptoren wahrscheinlich (Friess et al. 1997; Lancel 1999). Dabei ist es wichtig festzuhalten, dass eine gute Korrelation zwischen Spindel und Sigma Aktivität beschrieben wurde, so dass Befunde hinsichtlich einer Modulation von Spindel- oder Sigmapower als vergleichbar angesehen wurden (Dijk et al. 1993). Es ist bekannt, dass GABA vor allem die nieder-frequenten Spindeln im Bereich 10-12 Hz fördert, während Progesteron und seine Metabolite vor allem den Bereich um 14 Hz modulieren (Borbély et al. 1985; Friess et al. 1995; Lancel et al. 1996a; Lancel et al. 1996c; Lancel 1999). Somit erscheint es sinnvoll, den Sigma- bzw. Spindelbereich weiter zu untergliedern.

Für die Wirkung von Progesteron auf den Schlaf wurde eine Modulation der GABA-A Rezeptoren postuliert (Lancel et al. 1996a; Lancel et al. 1996c; Lancel 1999), während Östrogene die GABA-A Rezeptorexpression und die GABA Freisetzung positiv beeinflussen (Herbison et al. 1989; Herbison and Fenelon 1995). Zusammengenommen kann daher aus den bisherigen Befunden eine verstärkte GABA-A Rezeptor vermittelte Aktivität aufgrund der Sekretion gonadaler Steroide bei Frauen im Vergleich zu Männern angenommen werden. Diese Annahme wird unterstützt durch unsere Befunde an postmenopausalen Frauen, die unter Östrogen-Substitution einen Anstieg der Sigma Aktivität zeigten [(Antonijevic et al. 2000c) und Kapitel 5]. Neben den direkten Effekten gonadaler Steroide auf Neurone könnten auch geschlechtsspezifische Unterschiede der hypothalamischen Regelmechanismen zu den beobachteten Unterschieden beitragen.

Interessanterweise hat eine bereits vor langem publizierte Studie einen deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschied der hypothalamischen CRH Sekretion in Tieren beschrieben [(Hiroshige et al. 1973) und Abbildung 7]. Im Gegensatz zur Menge an sezerniertem CRH, die ähnlich war, wies die Periodik große Unterschiede auf: So zeigten weibliche Tiere ein Maximum der CRH Sekretion zu Beginn, männliche Tiere dagegen am Ende der Ruheperiode. Nachfolgend wurden auch Effekte gonadaler Steroide auf den Zeitgeber in Tieren beschrieben (Albers 1981).

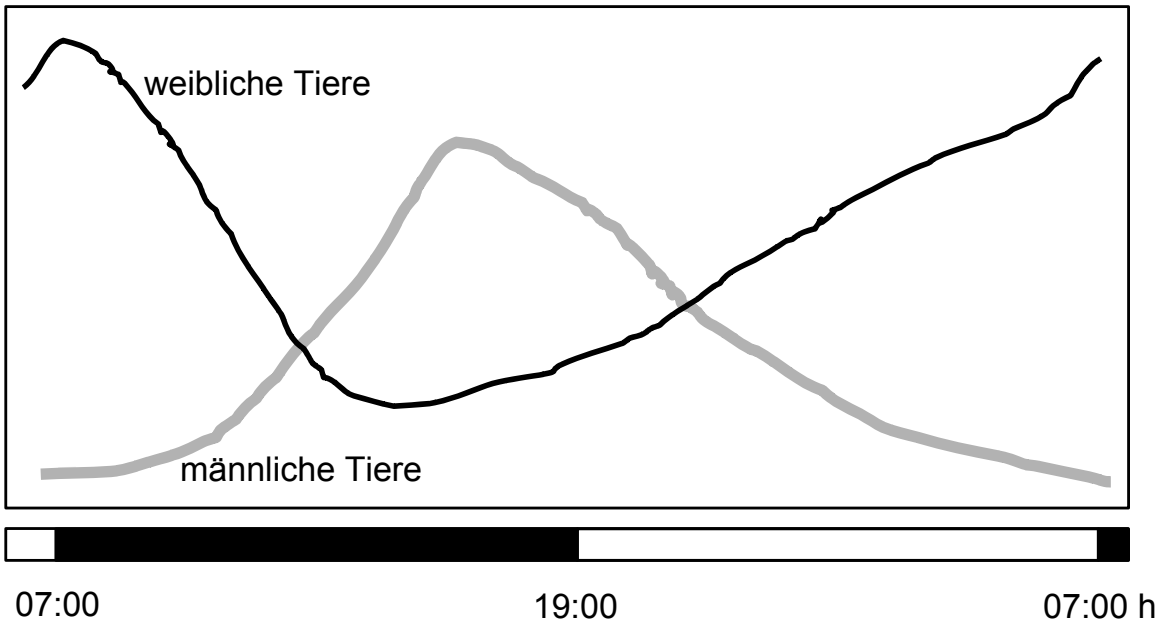


Abbildung 7: Hypothalamische CRH Sekretion in männlichen und weiblichen Ratten modifiziert nach Hiroshige, Neuroendocrinology 1973

Schliesslich konnte die Vermutung, dass die zirkadiane Periodik geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist auch in einer aufwendigen Studie an gesunden Kontrollpersonen bestätigt werden. So zeigten junge Frauen eine etwas kürzere zirkadiane Schlaf-Wach Periodik als junge Männer und eine stärkere Störanfälligkeit des Schlaf-Wach Rhythmus bei Desynchronisation zirkadianer Rhythmen (Wever 1984). Weitere Studien zeigten, dass Östrogene einerseits den Zeitgeber im SCN, und andererseits auch direkt über Modulation von Kerngebieten im vorderen Hypothalamus die Verteilung von REM und NREM Schlaf beeinflussen können (Branchey et al. 1971; Leibenluft 1993; Matsushima and Takeichi 1990). Die Gültigkeit dieser Befunde für den Menschen wird unterstützt durch die Beschreibung von Östrogen und Progesteron-Rezeptoren im humanen SCN (Kruijver and Swaab 2002).

Weiterhin haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Tieren die Feedback Hemmung von Kortisol über GR und MR geringer ist (Burgess and Handa 1992; Turner 1997). Diese Befunde werden unterstützt durch die beschriebenen höheren Kortisolkonzentrationen bei jungen Frauen im Vergleich zu jungen Männern und einen stärkeren und länger andauernden Anstieg nach Gabe von CRH [(Antonijevic et al. 1999b; Born et al. 1995) und Kapitel 4]. Andererseits können Östrogene die GR Expression im Hippokampus erhöhen und die negative Rückkopplung der HPA Aktivität durch Kortisol verstärken (Ferrini et al. 1999; Redei et al. 1994). Daher ist es wahrscheinlich, dass bei älteren Frauen mit abnehmenden

Östrogenkonzentrationen auch die negative Rückkopplung durch verminderte GR Expression beeinträchtigt ist. In der Tat wurde ein geschlechtsspezifischer Einfluss des Alters beschrieben, mit einer höheren Aktivität der HPA Achse sowie einer langsameren Normalisierung nach Aktivierung bei älteren Frauen (Born et al. 1995; Heuser et al. 1994; Seeman et al. 1995). Dieser Mechanismus könnte in besonderem Maße für Patientinnen mit typischer Major Depression zutreffen, da eine erhöhte CRH Sekretion die Freisetzung der Gonadotropine und die Gonadenfunktion reduziert (Almeida et al. 1988; Rivier and Rivest 1991) und somit zur verminderten negativen Rückkopplung der HPA Aktivität beitragen kann. Diese Befunde illustrieren, dass vielfältigen Möglichkeiten einer Modulation der zirkadianen Prozesse, der hypothalamischen Regulation von Schlaf- und Wachverhalten sowie der neuroendokrinen Regelkreise durch gonadale Steroide bestehen (siehe Abbildung 8).

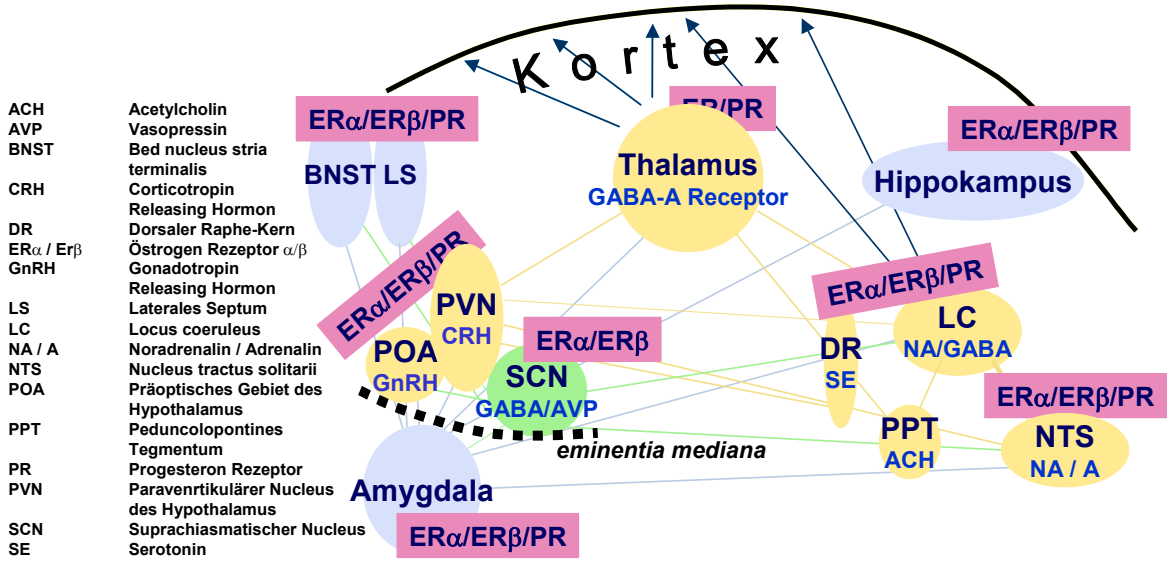


Abbildung 8: Mögliche Wirkorte gonadaler Steroide auf die schlafendokrine Regulation

Die Wichtigkeit einer geschlechtsspezifischen Analyse wird auch unterstrichen durch Studien die eine Interaktion zwischen Geschlecht und Alter auf die zirkadiane Periodik der Kortisol- und ACTH-Sekretion zeigten (Born et al. 1995; Van Cauter et al. 1996). So wurde ein Anstieg der mittleren Kortisolkonzentration sowie der Konzentration am Nadir im Alter beschrieben, während eine Erhöhung von Kortisolkonzentration am morgendlichen Maximum nur bei älteren Frauen, nicht jedoch bei älteren Männern, zu beobachten war (Van Cauter et al. 1996). In einer anderen Studie wurde bei älteren im Vergleich zu jungen Frauen eine stärkere Stimulierbarkeit der ACTH- und Kortisolfreisetzung durch CRH beschrieben, während bei Männern primär die kombinierte Gabe von CRH und Vasopressin (AVP) zu einer deutlich verstärkten Stimulierbarkeit der

ACTH- und Kortisolfreisetzung im Alter führte (Born et al. 1995). Weiterhin wurde im Alter eine Vorverlagerung des Kortisolnadirs gefunden, die bei Frauen deutlicher war, und eine Minderung der Amplitude der zirkadianen Periodik (Van Cauter et al. 1996). Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass im Alter allgemein eine Minderung der Amplitude zirkadianer Rhythmen, eine Vorverlagerung und auch eine verminderte innere Stabilität der zirkadianen Periodik zu beobachten sind. Der Grund dafür wurde in einer abnehmenden Effizienz der SCN Neurone, die verschiedenen zirkadianen Prozesse zu synchronisieren, gesehen (Mirmiran et al. 1992; Swaab 1995; Van Someren 2000).

Neben den Hormonen der HPA Achse ist für die schlafendokrine Regulation das somatotrope System, als partieller Gegenspieler der HPA Achse, wichtig. Auch für die GH Freisetzung sind Einfüsse von Alter und Geschlecht beschrieben worden. So findet sich im Alter eine Abnahme der schlaf-assoziierten GH Freisetzung und eine verminderte Stimulierbarkeit durch GHRH, was auf einen relativen Anstieg der Somatostatinsekretion zurückgeführt wurde (Ghigo et al. 1990; Guldner et al. 1997; Kerkhofs et al. 1988; Shibasaki et al. 1984; Van Coevorden et al. 1991).

Weiterhin findet sich bei Männern ein deutlicher GH Pulse zu Beginn der Schlafperiode, während bei Frauen während der Nacht, aber auch im Verlauf der Wachphase wiederholte, aber kleinere, GH Pulse beschrieben wurden sowie eine insgesamt höhere Freisetzung von GH innerhalb von 24 Stunden [(Antonijevic et al. 1999b; Hartman et al. 1993; Tzanela et al. 1996), siehe auch Kapitel 4]. Als mögliche Erklärung wurde postuliert, dass Frauen eine kontinuierliche Freisetzung von Somatostatin aufweisen, das wiederum an der Hypophyse die Empfindlichkeit für GHRH erhöht und somit zu einer vermehrten GHRH-induzierte GH Freisetzung beitragen kann (Clark et al. 1987; Turner and Tannenbaum 1995; Tzanela et al. 1996).

Wenige Studien haben bisher den Einfluss des Alters auf die geschlechtsspezifische GH Sekretion untersucht. So wurde lediglich beschrieben, dass bei Patientinnen mit Depression die Menopause einen deutlichen Effekt auf die Clonidin-induzierte GH Freisetzung ausübt (Schittecatte et al. 1994). Da Kortisol akut die GH, aber auch die Somatostatin Freisetzung stimuliert (Casanueva et al. 1990; Devesa et al. 1992), scheint es wahrscheinlich dass neben GHRH andere Faktoren, wie Kortisol und die Afferenzen aus dem Hirnstamm, und deren relatives Verhältnis, die GH Sekretion beeinflussen können. Die nachfolgenden Kapitel bzw. die publizierten Studien sollen unseren und meinen Beitrag aufzeigen im Hinblick auf den Einfluss von Alter, Geschlecht und Depression sowie die Interaktion dieser Faktoren auf die schlafendokrine Regulation.

1.5 Schlafendokrine Veränderungen bei Patienten mit Major Depression

1.5.1 Veränderungen der Schlafregulation bei Patienten mit Major Depression

Die vermutlich erste publizierte schlaf-elektroenzephalographische Untersuchung von Patienten mit einer Depression geht zurück auf das Jahr 1946 (Diaz-Guerrero et al. 1946). Diese Untersuchung zeigte nicht nur, dass die vom Patienten geklagten Schlafstörungen objektivierbar waren sondern auch, dass die Schlafstruktur im Vergleich zu Gesunden verändert war. Eine wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Schlafprofil depressiver Patienten begann jedoch erst im Rahmen der 'Biologischen Psychiatrie Revolution' in den frühen 70-iger Jahren, zunächst vor allem in den USA. Verschiedene Gruppen begannen nach spezifischen Veränderungen des Schlafes bei Patienten mit Major Depression zu suchen, mit dem Ziel neurobiologischen Korrelate dieser Erkrankung aufzufinden. Wie die Übersicht in Tabelle 1 zeigt, sind Störungen der Schlafkontinuität sowie eine verlängerte Einschlaflatenz, über die viele Patienten mit Depression klagen, nicht sehr spezifisch, da sich diese Veränderungen auch bei vielen anderen psychiatrischen Diagnosen finden. Erste Hinweise für eine depressions-spezifische Veränderung, nämlich eine verkürzte REM Latenz, also ein verkürztes Intervall zwischen dem ersten Auftreten von Stadium II Schlaf und der ersten REM Periode, beschrieb die Gruppe um Kupfer (Kupfer and Foster 1972; Wyatt et al. 1971).

Es folgten weitere Befunde zur Veränderung von REM-Schlaf Parametern bei Patienten mit Major Depression, so z.B. der REM Dichte, also der Anzahl der schnellen Augenbewegungen, und der Gesamtmenge an REM Schlaf während der Nacht (Buysse et al. 1990; Buysse et al. 1997; Poland et al. 1992; Stefos et al. 1998; Svendsen and Christensen 1981). Da REM Schlaf primär einer zirkadianen Regulation unterliegt, erstaunt es wenig, dass von verschiedenen Autoren bei Patienten mit unipolarer als auch bipolarer Depression eine Veränderung zirkadianer Prozesse beschrieben wurde (Buysse et al. 1990; Souetre et al. 1989; Wehr et al. 1980; Wehr and Wirz-Justice 1982). Auch die Verlängerung und Vorverlagerung der ersten REM Periode bei Patienten mit Major Depression wurde als Ausdruck einer Störung der zirkadianen Rhythmik gesehen, während viele etablierte Therapiemaßnahmen akut eine Reduktion von REM Schlaf bewirken (Riemann et al. 2001; Steiger 1996; Steiger 1997). Interessanterweise wurde vor kurzem beschrieben, dass der therapeutische Effekt von Schlafentzug durch eine nachfolgende Schlafphasenvorverlagerung aufrechterhalten werden kann (Berger et al. 1997; Riemann et al. 1999), Befunde die die Wichtigkeit zirkadianer Regelmechanismen verdeutlichen (Riemann et al. 2001).

Im Gegensatz zu den REM-Schlaf Parametern wurde zunächst den Veränderungen des NREM Schlafes bei depressiven Patienten wenig Beachtung geschenkt, auch wenn diese beschrieben wurden (Holsboer-Trachsler et al. 1994; Kupfer et al. 1990; Lauer et al. 1991; Stefos et al. 1998). Anders als die Verminderung von Stadium II bei Patienten mit Major Depression, die bis heute kaum beachtet wird, haben jedoch mittlerweile verschiedene Autoren und auch wir eine Verminderung von Tiefschlaf sowie eine Umverteilung von Tiefschlaf bzw. von Delta Aktivität in der Depression beschrieben (Antonijevic et al. 2000b; Armitage et al. 2000a; Armitage et al. 2000b; Buysse et al. 1997; Kupfer et al. 1990). Eine Verminderung der gesamten Tiefschlafdauer und der Delta Aktivität bei Patienten mit Depression wurde jedoch nicht immer beobachtet (Lauer et al. 1991; Steiger et al. 1989). Unsere und andere Daten legen nahe, dass die Erklärung für diesen inkonsistenten Befund in einem geschlechtsspezifischen Unterschied liegt: So weisen Frauen mit Depression im Vergleich zu depressiven Männern deutlich mehr Tiefschlaf und Delta Aktivität (Reynolds et al. 1990) und keine klare Verminderung im Vergleich zu Kontrollen auf [(Antonijevic et al. 2000b) und Kapitel 5 und 6].

Ähnlich lassen sich für den Parameter einer reduzierten ‘delta sleep ratio’ geschlechtsspezifische Unterschiede finden. So wurde eine verringerte ‘delta sleep ratio’ aufgrund einer deutlichen Reduktion von Delta Aktivität im ersten Schlafzyklus vor allem bei adoleszenten Mädchen mit Major Depression beschrieben, und mit einem mehr chronischen und somit ungünstigeren Verlauf in Verbindung gebracht (Armitage et al. 2001). Unsere Daten legen nahe, dass sowohl das Alter als auch gonadale Steroide und Glukokortikoide einen Einfluss auf die Höhe der ‘delta sleep ratio’ bei Gesunden, bei Patienten mit Major Depression und Patientinnen mit Multiple Sklerose ausüben [(Antonijevic et al. 2000c; Antonijevic and Steiger 2003; Antonijevic et al. 2003) und Kapitel 5, 6, 7, 8 und 9]. Die klinische Relevanz einer verminderten ‘delta sleep ratio’, also einer geringeren Delta Aktivität in der ersten im Vergleich zur zweiten NREM Periode in der Depression wird unterstrichen durch Befunde einer höheren Rückfallrate bei Patienten mit verminderter ‘delta sleep ratio’ (Buysse et al. 1997; Kupfer 1995).

Zusätzlich zu den Veränderungen von Tiefschlaf und Delta Aktivität sollte in meinen Augen auch den Veränderungen von Stadium II, das den größten Anteil an der gesamten Schlafdauer ausmacht, mehr Beachtung geschenkt werden. Stadium II Schlaf ist gekennzeichnet durch Schlafspindeln, also Wellen niedriger Amplitude im Bereich von 12-16 Hz, und K-Komplexe (siehe auch Abbildungen 1 und 2). Es gibt Befunde die darauf hindeuten, dass diese Charakteristika funktionierende kognitive Prozesse abbilden, da sie bei Patienten mit einer Demenz vermindert (Reynolds et al. 1988) und nach kognitiver Anstrengung bei Gesunden vermehrt auftreten (Gais et al. 2002). Unsere Daten zeigen

weiterhin, dass höheres Alter und Major Depression durch eine Verkürzung der Dauer an Stadium II gekennzeichnet sind. Weiterhin haben wir beschrieben, dass bei depressiven Patienten Sigma Aktivität, während bei gesunden Kontrollen Delta Aktivität, invers korreliert mit dem Alter (Antonijevic et al. 2000b). Interessanterweise fanden wir ausschließlich bei Patienten mit Depression, aber nicht bei den Kontrollpersonen, eine positive Korrelation zwischen der nächtlichen Kortisol Sekretion und dem Alter und eine inverse Beziehung zwischen nächtlichen Kortisol und ACTH-Werten einerseits und Stadium II andererseits [(Antonijevic et al. 2000a) und Kapitel 7]. Damit wird deutlich, dass Alter nicht nur zu der bekannten Zunahme der intermittierenden Wachphasen und somit einer abnehmenden Schlafeffizienz führt (Bliwise 1993; Hoch et al. 1994; Lauer et al. 1991; Van Coevorden et al. 1991), sondern auch die depressionsbedingten schlafendokrinen Veränderungen modulieren kann.

1.5.2 Neuroendokrine Veränderungen bei Patienten mit Major Depression

Neben den Schlafstörungen bei Patienten mit Major Depression gilt die Überaktivität der HPA Achse, als Ausdruck einer vermehrten hypothalamischen Sekretion von CRH und eines verminderten negativen Feedbacks durch Kortisol, als gut etablierter pathophysiologischer Befund (Holsboer 1989; Holsboer 1995; Holsboer 2000). Zunächst wurde in einer Liquormessung eine erhöhte Konzentration von CRH bei depressiven Patienten beschrieben (Nemeroff 1988) und eine Reduktion von Liquor CRH unter erfolgreicher Therapie (Heuser et al. 1998). Da wiederholte Liquormessungen sowohl ethisch als auch technisch problematisch sind, und die Konzentrationen weder eine gute zeitliche noch eine örtliche Zuordnung erlauben, hat sich heute der Dexamethason-CRH Funktionstest als Untersuchungsmethode der Wahl zur Erfassung der HPA Überaktivität bei Patienten mit Major Depression etabliert (Bschor et al. 2002; Holsboer et al. 1984; Holsboer et al. 1987; Modell et al. 1998; Zobel et al. 1999; Zobel et al. 2001). Dabei bietet dieser Funktionstest Vorteile gegenüber dem bereits länger bekannten Dexamethason Suppressionstest, da letzterer lediglich die Kortisol Suppression bzw. Non-Suppression nach abendlicher Gabe von Dexamethason, einem synthetischen Glukokortikoid, untersucht, während der Dexamethason-CRH Test die Funktionsstörung der HPA Achse einschliesslich einer vermehrte CRH Sekretion aufzeigen kann (Modell et al. 1998; Zobel et al. 1999; Zobel et al. 2001).

Verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass eine erhöhte zerebrale Sekretion von CRH mit Verhaltensänderungen assoziiert ist, die im Tiermodell als Depressionsäquivalente angesehen werden (Owens and Nemeroff 1993; Reul and Holsboer 2002; van Gaalen et al. 2002). Dazu sind auch die beobachteten

Schlafveränderungen zu zählen, die einerseits eine Zunahme von Wachzeiten aber auch eine Vermehrung von REM Schlaf einschließen (Gonzalez and Valatx 1997; Marrosu et al. 1990; Opp 1995). Dabei scheinen die CRH1-Rezeptoren im Hypothalamus und GR und MR im Hippokampus vor allem für die neuroendokrine Regulation, die CRH2-Rezeptoren vor allem für die emotionale Integration wichtig zu sein (Chalmers et al. 1995; Heilig et al. 1994; McCarthy et al. 1999; Reul and Holsboer 2002).

Für alle diese Veränderungen spielen die im Hirnstamm gelegenen afferenten katecholaminergen Neurone, und vor allem die noradrenergen Neurone des LC, eine wichtige Rolle (Butler et al. 1990; Dayas et al. 2001; Lechner and Valentino 1999; Valentino et al. 1983). Diese Hirnstammneurone stellen eine Verbindung her sowohl zum Hypothalamus, und damit vor allem zu den neuroendokrinen Regelkreisen, als auch zu den Kerngebieten die Emotionen integrieren, wie der Amygdala. Die enge Vernetzung zwischen Hypothalamus, Hippokampus, Amygdala und anderen limbischen Arealen und den Hirnstammgebieten macht deutlich, dass diese Systeme nicht isoliert betrachtet werden können (Lechner and Valentino 1999; Mello et al. 1992a; Mello et al. 1992b; Mulder et al. 1998; Reul and Holsboer 2002). So führt eine Stimulation der Amygdala zu einer vermehrten CRH Freisetzung aus dem Hypothalamus (Weidenfeld et al. 1997; Weidenfeld et al. 2002), während es Hinweise für ein Fehlen einer negativen Feedbackhemmung und sogar eine Stimulation der CRH Expression durch Glukokortikoide in der Amygdala gibt (Beyer et al. 1988; Kasckow et al. 1997; Makino et al. 1994). Da die Amygdala eine besondere Bedeutung bei den Gedächtnisfunktionen für aversive Reize einnimmt (Roozendaal and McGaugh 1996; Roozendaal 2000), und in der Depression eine verstärkte Aktivierung der Amygdala beschrieben wurde (Drevets 1999; Frodl et al. 2002), könnte dieses Kerngebiet eine zentrale Rolle für die neuroendokrinen Veränderungen bei Patienten mit Major Depression spielen.

Bei Patienten mit Depression wurde sowohl eine vermehrte Sekretion von Kortisol (und auch gelegentlich ACTH), sowie eine erhöhte Kortisolkonzentration am Nadir, der normalerweise in der ersten Nachthälfte erreicht wird, beschrieben [(Linkowski et al. 1987; Rubin et al. 1987; Steiger et al. 1994), siehe auch Kapitel 7]. Anders als für den REM Schlaf gibt es jedoch bei Patienten mit Major Depression keine klaren Hinweise für eine Phasenverschiebung der Kortisol- oder ACTH-Sekretion [(Claustrat et al. 1984; Halbreich et al. 1985), siehe auch Kapitel 7]. Weiterhin wurde postuliert, dass die vermehrte zentrale CRH Sekretion bei Patienten mit Major Depression einerseits zu einer verminderten schlaf-assoziierten GH Freisetzung und der Verminderung von Tiefschlaf beiträgt, und andererseits die GHRH-induzierte Stimulation von GH und Tiefschlaf reduziert (Rivier and Vale 1984; Steiger 1996; Steiger and Holsboer 1997). Da unsere ersten Daten

nahelegten, dass sowohl die Sekretion von GHRH und CRH als auch die GHRH-induzierten Schlaf EEG Veränderungen geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen [(Antonijevic et al. 1999b) und Kapitel 4], lag es nahe, diese Bedeutung des Geschlechts hinsichtlich der schlafendokrinen Regulation auch bei Patienten mit Major Depression zu untersuchen.

1.5.3 Bisherige Untersuchungen zur Rolle von Alter und Geschlecht für die schlafendokrine Regulation bei Patienten mit Major Depression

Die Einbeziehung des Geschlechts als Kovariate bei Untersuchungen der schlafendokrinen Regulation in der Depression erscheint um so dringlicher, da das Geschlecht nicht nur die Häufigkeit depressiver Symptome, sondern auch deren Ausgestaltung beeinflussen kann (Angst et al. 2002; Asnis et al. 1995; Khan et al. 2002). Dadurch wird deutlich, dass die Einbeziehung der klinische Phänomenologie der Depression wichtig ist, um bessere Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Pathophysiologie ziehen zu können.

Interessanterweise gibt es Hinweise dafür, dass neben dem Geschlecht auch das Alter bei Erstmanifestation die Symptome bei Patienten mit Depression beeinflussen kann, während die Symptome eine relativ gute intra-individuelle Konstanz aufweisen (Baldwin and Tomenson 1995; Endicott 1998; Fava et al. 1996; Klein et al. 1999; Nierenberg et al. 1996; Stewart et al. 2002). Da auch beschrieben wurde, dass im Alter der Schweregrad depressiver und insbesondere melancholischer Symptome zunimmt, vor allem bei Männern (Maes 2002), scheint es relevant sowohl die Einflüsse des Geschlechts als auch des Alters bei Patienten mit Major Depression zu untersuchen.

Wie in Paragraph 1.4.1 beschrieben, unterliegt das Schlaf EEG bei gesunden Kontrollen altersabhängigen Veränderungen. Dieser Einfluss des Alters scheint bei Patienten mit Major Depression verändert zu sein. So hat eine Studie eine fehlende inverse Korrelation des Tiefschlafs und der Delta Aktivität mit dem Alter, die typischerweise bei Kontrollen beobachtet wird, bei Patienten mit Major Depression beschrieben (Armitage et al. 2000b). Wir fanden ebenfalls eine negative Korrelation zwischen Alter und Delta Aktivität nur bei Kontrollen, aber nicht bei Patienten mit Major Depression [(Antonijevic et al. 2000b) und Kapitel 7]. Im Gegensatz dazu wurde in einer früheren Untersuchung bei Patienten mit leichter Major Depression eine Altersabhängigkeit von Tiefschlaf und Delta Aktivität beschrieben (Reynolds et al. 1990). Daher könnte es sein, dass die fehlende Altersabhängigkeit vor allem in Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Depression zu beobachten ist, da in der Studie von Reynolds insgesamt geringere

Veränderungen des Schlaf EEG bei leichter Depression berichtet wurden (Reynolds et al. 1990).

Für die Major Depression ist in den meisten epidemiologischen Untersuchungen beim weiblichen Geschlecht eine höhere Prävalenz, vor allem vor der Menopause (Bebbington et al. 1998; Kornstein et al. 2000b; Kornstein 2001; Maes 2002; Parry 1989) sowie ein mehr chronischer Verlauf beschrieben worden (Armitage et al. 2001; Endicott 1998). Dies legt die Vermutung nahe, dass Geschlechtshormone eine Rolle spielen für die pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen einer Major Depression. Andererseits wurde auch immer wieder vermutet, dass nach der Menopause das Risiko für depressive Störungen erhöht sei, obwohl eine klare Evidenz für diese Hypothese bisher nicht erbracht werden konnte (de Novaes Soares and Almeida 2001; Hay et al. 1994; Pearlstein et al. 1997; Pearlstein 1995). Auch gibt es keine klaren Hinweise für einen therapeutischen Nutzen einer Östrogen Gabe bei postmenopausalen Frauen mit Major Depression (Holsboer et al. 1983; Klaiber et al. 1979). Diese variablen Befunde könnten darauf zurückzuführen sein, dass zwar Stimmungsschwankungen, eine niedergedrückte Stimmung, Antriebsminderung und vermehrte Tagesmüdigkeit sowie Schlafstörungen häufig während und nach der Menopause von Frauen berichtet werden, diese Symptome jedoch nicht die Kriterien nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual) oder ICD-10 (International Classification of Diseases) für eine Major Depression erfüllen (Pearlstein et al. 1997; Pearlstein 1995; Schmidt et al. 1998). Daher scheint es plausibel, dass sich vermehrt depressive Syndrome im weiteren Sinne bei peri- und postmenopausalen Frauen finden, die Inzidenz und Prävalenz einer Major Depression jedoch nicht deutlich verändert ist im Vergleich zu prämenopausalen Frauen.

Diese Beobachtungen legen die Hypothese nahe, dass das weibliche Geschlecht einerseits eine höhere Vulnerabilität für eine Major Depression aufweist, andererseits der Abfall der gonadalen Steroide nach der Menopause das Risiko für klinisch relevante depressive Störungen nicht deutlich verändert. Dies legt den Schluss nahe, dass es nicht nur die Konzentrationen der gonadalen Steroide sind, sondern möglicherweise komplexere neurophysiologische Regelmechanismen, die den geschlechtsspezifischen Unterschieden zugrunde liegen (Kockler and Heun 2002; Saletu et al. 1996). Daraus wiederum ergibt sich die Frage nach pathophysiologischen Korrelaten für eine solche geschlechtsspezifische Differenz hinsichtlich der Vulnerabilität an einer Major Depression zu erkranken. Das Schlaf EEG und die schlafendokrine Regulation scheinen gute Parameter für solche pathophysiologischen Korrelate zu sein, da sie weniger als andere Verhaltensweisen von unbewussten und sozialisierungsabhängigen geschlechtsspezifischen Verhaltensmustern beeinflusst werden.

Frühe Hinweise für einen Einfluss sowohl des Alters als auch Geschlechts auf die Schlafarchitektur bei Patienten mit Major Depression ergaben sich aus einer Untersuchung an über 300 ambulanten Patienten (Reynolds et al. 1990). Insbesondere hatten weibliche im Vergleich zu männlichen Patienten deutlich mehr Tiefschlaf und zwar in jeder Altersgruppe (Reynolds et al. 1990), wohingegen die 'delta sleep ratio', also der Quotient von Delta Aktivität in der erste zur zweiten NREM Periode, nicht signifikant unterschiedlich war. Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass im Alter bei Frauen und Männern die schlafendokrinen Veränderungen im Rahmen der Depression stärker ausgeprägt sind als bei jungen Patienten (Baldwin and Tomenson 1995; Dahabra et al. 1998; Gillin et al. 1981; Kupfer et al. 1982). Somit kann man annehmen, dass sowohl bei Männern als auch Frauen ein Abfallen der gonadalen Steroide zwar weniger das Risiko für eine depressive Störung aber dafür deren Ausprägung beeinflussen kann (Manber and Armitage 1999). Dagegen scheinen bei jüngeren Patienten mit Major Depression Persönlichkeitsveränderungen sowie eine Komorbidität mit weiteren psychiatrischen Störungen, z.B. Angststörungen, häufiger zu sein und zu einem chronischen Verlauf beizutragen (Fava et al. 1996; Klein et al. 1999; Riise and Lund 2001).

Da sich im Alter neben der Verminderung der gonadalen Steroide eine Vielzahl anderer Parameter ebenfalls verändern, ist es schwierig herauszufinden welche Parameter und welche Interaktionen zwischen den Parametern besonders relevant sind für die altersabhängigen Veränderungen. Um die Zusammenhänge zwischen Alter und Geschlecht genauer zu betrachten, haben wir eine Gruppe depressiver Patienten mit einer alters- und geschlechtsgematchten Gruppe gesunder Kontrollen verglichen. Dieser Ansatz ermöglicht es, den Einfluss des Alters und des Geschlechts, sowie den Einfluss potentieller Interaktionen dieser Parameter, auf depressions-typische Veränderungen der schlafendokrinen Regulation zu untersuchen. Diese Befunde sind in den Kapitel 5, 6, 7 und 8 dargestellt.

2 Methodologie

In diesem Kapitel werden allgemeine Aspekte der Methodik, insbesondere der Schlaf-EEG Untersuchungen und der Statistik, sowie die Auswahl der Probanden und Patienten beschrieben.

2.1 Ethische Aspekte

Alle in den nachfolgenden Kapiteln beschriebenen interventionellen Untersuchungen wurden eingereicht bei und genehmigt von der Ethikkommission für Humanexperimente des Max Planck Instituts für Psychiatrie in München bzw. der Ludwigs-Maximilians-Universität.

Patienten und Probanden wurden über Merkblätter ausführlich über Sinn und Risiken der jeweilige Studie informiert, sowie darüber, dass sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen und ohne daraus resultierende Nachteile ihr Einverständnis widerrufen können. Patienten und Probanden konnten erst nach Erklärung ihres Einverständnisses (in schriftlicher Form für alle interventionellen Studien) an einer Studie teilnehmen. Alle Patienten befanden sich auf freiwilliger Basis in stationärer (oder ambulanter) Behandlung des Max Planck Instituts für Psychiatrie. Die Patienten erhielten keine Aufwandsentschädigung für ihre Teilnahme. Die Probanden wurden durch Zeitungsanzeigen angeworben. Die Teilnahme von Probanden wurde in Abhängigkeit des zeitlichen Umfanges finanziell entschädigt.

2.1.1 Patienten und Probanden

Patienten und Probanden im Alter zwischen 19 und 76 Jahre wurden in die Studien einbezogen. Für einige Studien wurden lediglich junge Probanden im Alter zwischen 19 – 35 Jahren rekrutiert. Für einen Vergleich mit einer Patientengruppe wurden Probanden eingeschlossen, die hinsichtlich Geschlecht und Alter den Patienten entsprachen, eingeschlossen.

Alle Patienten und Probanden mussten sich vor ihrer Teilnahme einer ausführlichen körperlichen und psychiatrischen Untersuchung unterziehen. Weiterhin wurde bei allen Teilnehmern ein Blutuntersuchung (mit Bestimmungen der Parameter der Hämatologie, klinischen Chemie, Virologie, Endokrinologie) durchgeführt sowie ein EEG und ein EKG. Weiterhin wurde ausgeschlossen, dass die Teilnehmer einen transmeridianen Flug in den letzten 3 Monaten unternommen hatten oder im Schichtdienst arbeiteten. Ebenfalls wurde von den Teilnehmern bestätigt, dass sie einen Schlaf-Wach-Rhythmus einhielten, der maximal 1.5 Stunden von den Schlafzeiten im Schlaflabor (Schlafzeit: 2300 – 0700 h)

abwich. Erst nach unauffälliger Beurteilung aller oben genannten Untersuchungen, sowie dem Ausschluss einer Drogeneinnahme, einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme und eines übermäßigen Alkohol- (>25g pro Tag), Koffein (>500 ml pro Tag) oder Nikotinkonsums, wurden die Patienten und Probanden eingeschlossen.

Alle Patienten waren zumindest zum Zeitpunkt der ersten Schlafuntersuchung stationär im Max Planck Institut für Psychiatrie aufgenommen. Für die Patienten mit Major Depression wurde die Diagnose von einem erfahrenen Psychiater gestellt und die Patienten mussten mindestens einen Score von 16 auf der Hamilton Depressionsskala (HAMD; 21-item) aufweisen. Weitere psychiatrischen Diagnosen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Zusätzlich wurde sicher gestellt, dass sie in den letzten 8 Wochen nicht mit Depotneuroleptika, Fluoxetin oder irreversiblen Monoamine-Oxidase-Hemmern (MAOI) behandelt worden waren. Weiterhin waren alle psychiatrischen Patienten entweder psychopharmakologisch unbehandelt oder hatten eine einwöchige Auswaschphase durchgemacht.

Für Patienten mit Multiple Sklerose (MS) erfolgte die stationäre Aufnahme aufgrund eines akuten Schubes entweder bei bereits vorbekannter MS oder bei dringendem Verdacht auf MS, der sich im Rahmen der stationären Behandlung bestätigte. Ähnlich wie bei Patienten mit Major Depression, wurde zusätzliche andere Erkrankungen (auch psychiatrischer oder neurologischer Art) ausgeschlossen.

Bei Patientinnen und Probandinnen wurde entweder die Zyklusphase bei der ersten Schlafuntersuchung oder der Zeitpunkt der Menopause erfasst. Eine Beschränkung auf eine Zyklusphase wurde nicht vorgenommen, da bei den Patientinnen eine weitere Verzögerung der Untersuchung und damit der Behandlung nicht gerechtfertigt erschien.

2.2 Studiendesign

Da verschiedene Studiendesigns verwendet wurden, werden hier nur allgemein gültige Vorgehen beschrieben, während die studienspezifischen Besonderheiten in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt sind. Alle Patienten und Probanden verbrachten die Nacht vor einer Schlafableitung bereits im Schlaflabor (sogenannte Adaptationsnacht). Dabei wurde zwar der gesamte Elektrodensatz angeklebt, allerdings wurde nur mittels weniger Elektroden ein Schlaf EEG abgeleitet, das am nächsten Morgen auf Hinweise für Schlaf-Apnoe oder ein Restless-legs-Syndrom untersucht wurde (besonders sorgfältig wurde bei Teilnehmern über 50 Jahre auf das Vorliegen solcher Hinweise geachtet). Sofern ein Verdacht für eine schlaf-assoziierte Störung bestand, wurde eine weitere diagnostische Schlafuntersuchung durchgeführt und der Teilnehmer wurde von der Studie

ausgeschlossen. Erhärtete sich der Verdacht, erhielt der Teilnehmer entsprechende weiterführende Informationen und ein Behandlungsangebot.

Bei Patienten, die drei aufeinanderfolgende Nächte (Adaptationsnacht gefolgt von zwei Untersuchungsnächten) im Schlaflabor verbrachten, wurde die Gabe von GHRH in einer der Untersuchungsnächte randomisiert. Patientinnen mit MS verbrachten normalerweise die ersten vier Nächte im Schlaflabor, da die ersten Untersuchungsnacht (nach einer Eingewöhnungsnacht) meist unmittelbar vor der ersten morgendlichen Glukokortikoidgabe stattfand, dann eine weitere Adaptationsnacht und anschließend die zweite Untersuchungsnacht (Nacht nach der zweiten Glukokortikoidgabe) folgte.

Patienten und Probanden kamen in den Untersuchungsnächten gegen 1900 h in das Schlaflabor, ein schallisolierter Raum der mit einer Infrarot-Videokamera ausgestattet war. Um 1930 h wurde eine intravenöser Zugang gelegt, der mit geringen Mengen heparinisierter isotonischer Kochsalzlösung (0.9% NaCl; maximal 0.25 Liter pro Nacht) während der Nacht durchgängig gehalten wurde. Um 2000h erfolgte die erste Blutabnahme, bis 2200 h in 30-minütigen Intervallen zur Kontrolle möglicher Stressreaktionen auf den intravenösen Zugang und/oder das Kleben der Elektroden. Von 2200 – 0700 h erfolgten die Blutabnahmen in 20-minütigen Intervallen. Die Abnahmen erfolgten über einen Infusionsschlauch, der durch ein kleines Loch in der Wand in den Nebenraum reichte, so dass die Patienten und Probanden nicht durch das Hantieren mit den Blutproben gestört wurden. Zwischen 21:00 h und 22:00 h wurden die Elektroden aufgeklebt, um 2200 h wurde eine Kalibrierung durchgeführt und um 23:00 h wurde das Licht ausgeschaltet und die polysomnographische Aufzeichnung begann. Vor 23:00 h war es den Patienten und Probanden nicht erlaubt zu schlafen. Die Aufzeichnung des Schlaf EEG endete um 07:00 h des nächsten Tages. Die Patienten und Probanden wurden während der ganzen Nacht über einen Monitor im Nebenraum, der an die Infrarot-Videokamera angeschlossen war, im Nebenraum von einer Pflege- oder Pflegehilfskraft beobachtet, die während der gesamten Untersuchung den einen Patienten oder Probanden betreute. Aufstehen während der Nacht war jederzeit möglich; die entstandene Pause sowie der Grund dafür wurden im Logbuch vermerkt. Sofern Testsubstanzen injiziert wurden, erfolgte dies in randomisierter Reihenfolge. Die Auswerter des Schlaf EEG, sowie die Patienten und Probanden waren hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Verabreichung der Testsubstanz erfolgte aus dem Nebenraum über den Infusionsschlauch.

2.3 Behandlungen

2.3.1 CRH

Humanes Corticotropin Releasing Hormon (hCRH), bestehend aus 41 Aminosäuren, wurde von Clinalfa (Clinalfa AG, Läufelfingen, Schweiz) bezogen. Eine Ampulle mit 100 µg hCRH wurde in 10 ml 0.9%-iger NaCl aufgelöst und 5 ml davon wurden in einer Untersuchung (siehe Kapitel 3) sofort injiziert, der Rest wurde verworfen.

2.3.2 GHRH

Humanes Gonadotropin Releasing Hormon (hGHRH), bestehend aus 44 Aminosäuren, wurde von Clinalfa (Clinalfa AG, Läufelfingen, Schweiz) bezogen. Eine Ampulle mit 100 µg hGHRH, wurde in 10 ml 0.9%-iger NaCl aufgelöst und entweder auf zwei Dosen zu je 50 µg (und je 5 ml) verteilt oder wie in Kapitel 3 beschrieben als eine Dosis verabreicht. Im Falle einer Verabreichung von 50µg pro Injektion (siehe Kapitel 7 und 8) wurde die eine Hälfte (5 ml) sofort injiziert, die andere Hälfte (5 ml) im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt und eine Stunde später injiziert.

2.3.3 Kortikosteroide

Patientinnen mit einem akuten Schub bei bekannter MS oder dringendem Verdacht auf MS wurden mit hochdosierten Kortikoiden behandelt. Für 5 Tage wurde Methylprednisolone (Urbason®, Hoechst Marion Roussel, 500 mg/Tag) intravenös verabreicht. Das Ausschleichen erfolgte schrittweise über ca. 20 Tage mittels oraler Gabe von Prednison (Decortin®, Merck).

2.4 Schlaf-EEG Untersuchung

Nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen and Kales 1968) wurde das EEG an zwei Positionen erfasst (C3-A2 und C4-A1; Zeitkonstante 0.3 Sekunden, Verstärkung 7µV; siehe auch Abbildung 2). Dabei werden für die Ableitung C3 und C4 die Elektroden zentral am Schädel angebrachte, und die entsprechenden Referenzelektroden (A1 und A2) am Mastoid. Zur Auswertung kamen bei unseren Untersuchungen primär die C3 Ableitung, und, sofern diese aufgrund technischer Probleme unzuverlässig war, die C4 Ableitung. Weiterhin wurden ein horizontales Elektrookulogramm (EOG), ein submentales Elektromyogramm (EMG) und ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet. Der Muskeltonus (EMG) wurde über zwei bilateral am Kinn befestigte Elektroden aufgezeichnet, die Augenbewegungen (EOG) anhand beidseitig lateral über den Augenhöhlen angebrachter Elektroden. Die Signale des EOG,

EMG und EEG wurden gefiltert (EEG: High-pass Filter 0.53 Hz, -3dB; Low-pass Filter 70 Hz, -3 dB; -12 dB Oktave, Band-stop zwischen 42 Hz und 62 Hz, -3dB) und mittels optischer Fasersysteme an den Polygraph übermittelt (Schwartzer, ED 24). Die visuelle Schlaf EEG Aufzeichnung wurde von trainierten Auswertern analysiert; die Auswerter wussten weder welche Behandlung der Teilnehmer erhalten hatte, noch ob es sich um einen Patienten oder einen Probanden handelte. Die Übereinstimmung der Auswerter lag aufgrund regelmäßiger Supervision bei über 90%.

Nach elektronischer Eingabe der Daten der visuellen Schlafstadien-Analyse wurden anhand vorbeschriebener Algorithmen die in Tabelle 3 aufgeführten Schlafkennwerte berechnet (Pollmächer and Lauer 1992).

Tabelle 3: Definition der Schlafkennwerte

SPT Schlafperioden Dauer	min	Sleep period time Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und letztmaligen Auftreten eines Schlafstadiums (Stadium I, II, III, IV, oder REM)
TST Gesamt-Schlafzeit	min	Total sleep time SPT minus der intermittierenden Wachzeit
Schlafgüte Index	%	Verhältnis von TST zu der Gesamtzeit der Registrierung
Einschlaf Latenz	min	Intervall zwischen Registrierungsbeginn (2300 h 'Licht aus') und erstmaligen Auftreten von Schlafstadium II
intermittierende Wachzeit	min	Wachzeit innerhalb von SPT
Absoluter und relativer (in % SPT) Anteil der Schlafstadien [Stadium I, II, III, IV, Tiefschlaf (Stadium III+IV) und REM Schlaf		
REM Latenz	min	Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und erstmaligen Auftreten von REM Schlaf
REM Dichte	Index	Anzahl von 3-Sekunden Mini-Epochen REM Schlaf mit schnellen Augenbewegung pro Minute REM Schlaf
Zyklusdauer	min	Intervall zwischen Beginn einer NREM Periode und dem Ende der sich daran anschließenden REM Periode

Mittels eines PC wurden die EEG Signale auch über einen acht-bit Analog-zu-Digital Konvertierer mit einer 'sampling rate' von 100 Hz aufgezeichnet, auf einer Diskette gespeichert und später spektralanalytisch aufgearbeitet. Die Berechnung des

Powerspektrums im Frequenzbereich zwischen 0 und 20 Hz erfolgte mittels einer Fast-Hartley-Transformation, in Anlehnung an eine Fast-Fourier-Transformation. Das Powerspektrum wurden ermittelt für 2.56 Sekunden Intervalle, woraus sich eine Auflösung von 0.39 Hz ergibt (Friess et al. 1995). Die statistische Auswertung erfolgte im Frequenzbereich von 0.6 – 20 Hz. Das Frequenzspektrum wurde eingeteilt in folgende Frequenzbänder: Delta (0.5 – 4.5 Hz), Theta (4.5 – 8 Hz), Alpha (8 – 12 Hz), Sigma (12 – 16 Hz) und Beta (16 – 20 Hz). Der hohe Alpha und Sigma Frequenzbereich wurde bei manchen Untersuchungen weiter unterteilt und als Sigma 10 – 12 Hz, 12 – 14 Hz und 14 – 16 Hz bezeichnet. Nur die NREM Schlafstadien 2, 3 und 4 wurden spektralanalytisch ausgewertet. Um Artefakte auszuschließen, wurden alle 30-Sekunden Epochen auf Artefakte hin untersucht und gegebenenfalls ausgeschlossen. Im Mittel wurden 3-5 Artefakte für jede 8-Stunden Ableitung entfernt, wobei nie mehr als ein Artefakt pro Stunde beobachtet und entfernt wurde.

2.5 Hormonmessungen

Blutproben zur Bestimmung von Kortisol, ACTH und GH wurden von 2000 – 2200 h in 30-minütigen Abständen und von 2200 – 0700 h in 20-minütigen Abständen abgenommen. Die Blutproben wurden sofort auf Eis gekühlt, bei 4°C zentrifugiert, und das Serum bei –20°C bis zur Bestimmung der Hormone eingefroren.

Die Bestimmung von Östradiol, Progesteron, LH und FSH erfolgte aus stündlichen Blutabnahmen. Die Konzentrationen von ACTH, Kortisol und GH wurde mittels kommerzieller Radioimmunoassays bestimmt, die Konzentrationen von Östradiol, Progesteron, LH und FSH mittels kommerzieller ELISA. Alle Blutproben eines Patienten oder Probanden wurden in einem Assay bestimmt. Die Intra-Assay und Inter-Assay Variationen lagen unter 9%. Die Hormonkonzentrationen wurden anhand des Mittelwertes der Gesamtnacht oder der ersten und zweiten Nachthälfte für die verschiedenen Gruppen verglichen.

2.6 Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen erfolgten unter Verwendung von SPSS für Windows, Versionen 6.0-10.0®. Zur Testung auf Unterschiede der Mittelwerte wurden inferenzstatistische parameterische Verfahren eingesetzt (multivariate bzw. univariate Varianzanalyse (MANOVA, ANOVA) und Kovarianzanalyse (MANCOVA, ANCOVA), sowie Varianzanalysen mit Messwiederholungen. Für alle MANOVA bzw. MANCOVA Testungen musste zunächst der Hauptgruppen-Effekt signifikant sein, bevor univariate F-

Tests berechnet wurden, um diejenigen Parameter zu identifizieren, die zu dem jeweiligen Haupteffekt beigetragen haben.

Korrelation wurde mittels des Pearson-Produkt-Moment-Korrelationsanalyse geprüft und berechnet (für alle Stichproben wurde die Werteverteilung visuell überprüft). Fanden sich ‘Ausreißer’, wurde zusätzlich der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient errechnet, um die Robustheit signifikanter Korrelationen zu überprüfen.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau für alle Testungen wurde auf $p<0.05$ festgesetzt. Da bei multipler Testung die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler Typ I ansteigt, galt für die F-Tests ein reduziertes α–Niveau (α–Korrektur nach Bonferroni). Für ein Signifikanzniveau $p>0.05$ aber $p<0.1$ wurden die Daten als auf einen Trend zur Signifikanz hinweisend angesehen. Als Maße der deskriptiven Statistik dienten in der Arbeit Mittelwert und Standardabweichung oder Standardfehler (vor allem in den Graphiken).

3 Die verminderte Ansprechbarkeit der Hypophyse während des Tiefschlafes für CRH wird nicht imitiert durch die Gabe von GHRH

In der entsprechenden Publikation finden sich weitere Details zur Studie, zum Studiendesign, zu den Ergebnissen, sowie zu der Diskussion der Daten (Antonijevic et al. 1999a).

3.1 Einleitung

GHRH wird als ein wichtiger Faktor angesehen für den zu Beginn der Schlafperiode vorherrschenden Tiefschlaf (Ehlers et al. 1986; Kerkhofs et al. 1993; Marshall et al. 1996; Obál Jr. et al. 1988; Obál Jr. et al. 1996; Steiger et al. 1992). So konnte an Tieren und Menschen gezeigt werden, dass die Gabe von GHRH zu Beginn der Ruheperiode zu einer Tiefschlafvermehrung führt (Ehlers et al. 1986; Kerkhofs et al. 1993; Marshall et al. 1996; Obál Jr. et al. 1988; Obál Jr. et al. 1996; Steiger et al. 1992). Im Gegensatz dazu fördert die Gabe von CRH die Schlaf-EEG Aktivität in den höheren Frequenzbereichen, reduziert Tiefschlaf und die nächtliche GH Sekretion (Ehlers et al. 1986; Holsboer et al. 1988). Die physiologische Relevanz des Verhältnisses von GHRH zu CRH wird unterstrichen durch Befunde, dass im Alter einerseits die Ansprechbarkeit der Hypophyse auf GHRH und andererseits die Menge an Tiefschlaf und Delta Aktivität abnehmen (Guldner et al. 1997; Iovino et al. 1989; Lauer et al. 1991). Auch zeigen Patienten mit Major Depression eine Verminderung von Tiefschlaf und Delta Aktivität, ein Befund der als Ausdruck einer Überaktivität der HPA Achse und damit einer Verschiebung des Verhältnisses von GHRH und CRH zugunsten von CRH interpretiert wird (Holsboer 1995; Lauer et al. 1991; Steiger et al. 1994).

Andererseits reduziert Tiefschlaf die Ansprechbarkeit der Hypophyse auf ACTH, und trägt somit dazu bei, dass die HPA Aktivität zu Beginn der Nacht niedrig ist (Bierwolf et al. 1997; Born et al. 1997; Späth-Schwalbe et al. 1993; Weitzman et al. 1983). Weiterhin wurde gezeigt, dass MR eine Rolle spielen für die verminderte Ansprechbarkeit der HPA Achse zu Beginn der Schlafperiode (Born et al. 1997; Valentino et al. 1983). Da GHRH, wie oben geschildert, Tiefschlaf fördern kann, stellte sich die Frage ob GHRH zu der verminderten Reagibilität der HPA Achse zu Schlafbeginn beiträgt. Daher haben wir bei sieben jungen gesunden männlichen Probanden untersucht ob die Gabe von GHRH zu Beginn der Nacht, ähnlich wie Tiefschlaf, die Stimulierung der HPA Achse durch CRH reduziert (Antonijevic et al. 1999a).

3.2 Studiendesign

Jeder Proband unterzog sich im Abstand von einer Woche und in randomisierter Reihenfolge 4 Schlafuntersuchungen, die jeweils aus einer Adaptations- und einer nachfolgenden Untersuchungsnacht bestanden. Die 4 Untersuchungsprotokolle lauteten: A) Lichts aus um 23:00 h, Gabe von 50µg CRH (intravenös) während der ersten Tiefschlaf Period; B) Lichts aus um 01:00 h, Gabe von 100µg GHRH (intravenös) um 23:00 h gefolgt von der CRH 50µg (intravenös) um 23:30 h; C) Lichts aus um 01:00 h, Gabe von CRH 50µg (intravenös) um 23:30 h; D) Lichts aus um 23:00 h, Gabe von Plazebo (=Kochsalzlösung).

Neben der Aufzeichnung des Schlaf EEG von 23:00 – 07:00 h wurde im Abstand von 20 Minuten Blut gewonnen zur Analyse der nächtlichen Sekretion von GH, Kortisol und ACTH.

3.3 Ergebnisse

Die ACTH und Kortisol Sekretion nach Gabe von CRH im Wachzustand war deutlich höher als bei Gabe während der ersten Tiefschlafperiode, während die Vorbehandlung mit GHRH keine Reduktion der CRH-induzierten ACTH und Kortisol Freisetzung bewirkte (siehe Abbildung 9).

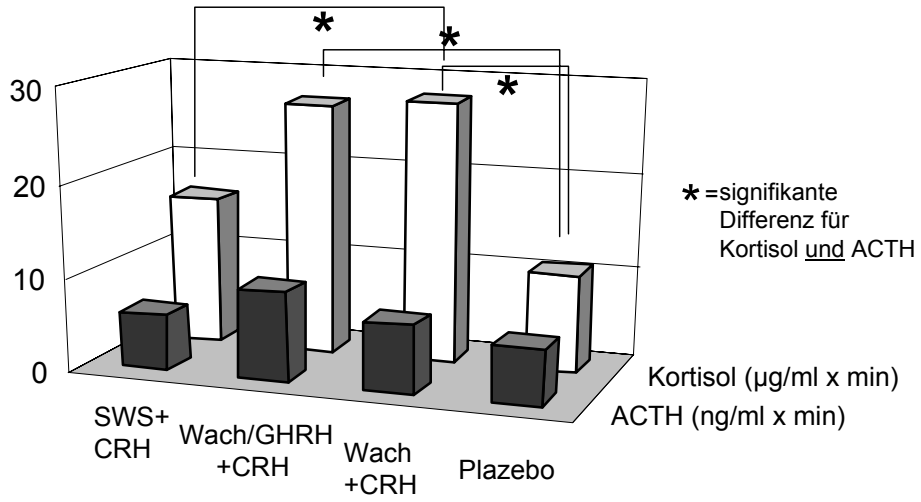
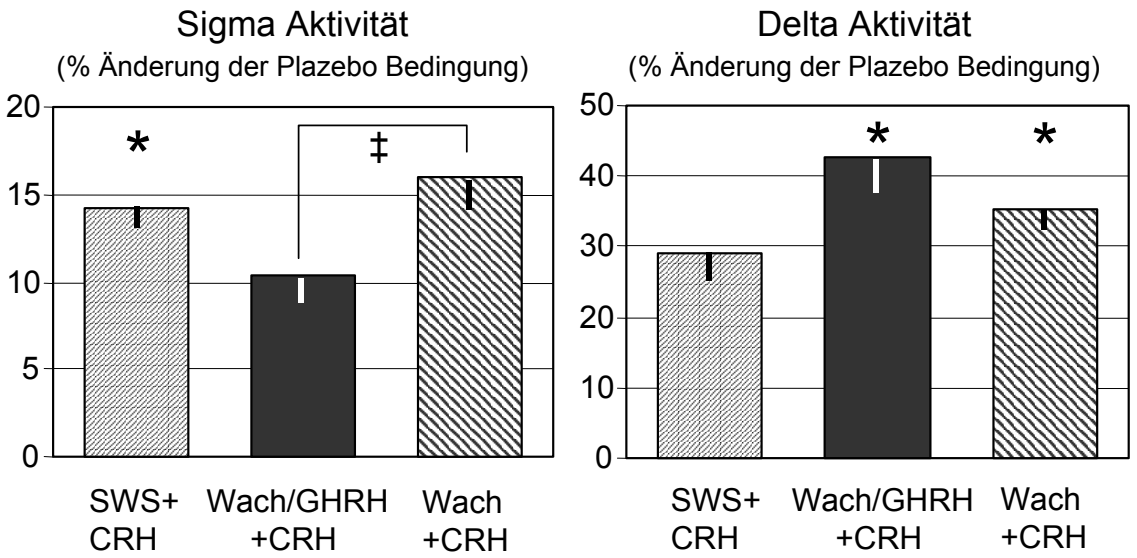


Abbildung 9: CRH Effekte auf die Kortisol- und ACTH-Sekretion sind schlafabhängig

Wenn die Gabe von CRH zu Beginn der ersten Tiefschlafperiode erfolgte, zeigte sich kein signifikanter Anstieg der ACTH und Kortisol Werte im Vergleich zur Plazebo Bedingung. Im Gegensatz dazu führte die Gabe von CRH im Wachzustand zu einer signifikanten ACTH und Kortisol Erhöhung, unabhängig von der vorangehenden Gabe von GHRH (*=Friedman Test $p<0.05$). Alle Angaben als Mittelwerte für die erste Nachthälfte.



* = signifikanter Unterschied zu Plazebo; ‡= signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen

Abbildung 10: CRH stimuliert Spindelaktivität im Schlaf EEG

Wenn CRH in der ersten Tiefschlafperiode verabreicht wurde (Protokoll A), war ein signifikanter Anstieg der Spindel Power über die ersten drei Schlafzyklen im Vergleich zur Plazbo Nacht zu beobachten (*=Friedman Test $p<0.05$), während für Protokolle B und C, nur ein Trend zu einer Spindelerhöhung im Vergleich zur Plazebo Nacht gesehen wurde ($p<0.1$). Es fand sich jedoch ein signifikant geringerer Anstieg der Spindelaktivität wenn der CRH Gabe vor Schlafbeginn eine Gabe von GHRH vorausging (Protokoll C vs B; ‡=Friedman Test, $p<0.05$). Im Gegensatz dazu zeigte sich im Delta Frequenzbereich lediglich ein Anstieg im Vergleich zu Plazebo in Protokollen B und C, wenn der Einschlafbeginn verzögert wurde (*=Friedman Test, $p<0.05$), während die Gabe von GHRH keinen signifikanten zusätzlichen Effekt bewirkte. Alle Angaben als Mittelwert±Standardfehler der Änderung der Aktivität im entsprechenden Frequenzbereich im Vergleich zu Plazebo über die Gesamtnacht.

Die Gabe von CRH führte zu einer signifikanten Vermehrung der Sigma Aktivität, unabhängig davon, ob die Gabe während des Schlafes oder im Wachzustand erfolgte. Diese Sigma Stimulierung wurde durch die Gabe von GHRH vor der Gabe von CRH vermindert (siehe Abbildung 10).

3.4 Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigten, dass während des Tiefschlafes die Stimulierbarkeit der hypophysären ACTH Sekretion durch CRH deutlich reduziert ist, während die Gabe von GHRH im Wachzustand keine Reduktion der CRH-induzierten ACTH und Kortisolfreisetzung bewirkte. Somit scheint die veränderte Ansprechbarkeit der Hypophyse auf CRH während des Tiefschlafes nicht primär Ausdruck einer vermehrten GHRH Freisetzung zu sein.

Auch schien die Gabe von CRH keinen Einfluss auf die GHRH oder schlaf-induzierte GH Freisetzung zu haben, so dass unsere Daten nahelegen, dass die beiden Releasing Hormone keine antagonistische Wirkung an der Hypophyse aufweisen. Unsere Daten schließen jedoch nicht aus, dass die endogene GHRH Sekretion zu Beginn der Nacht maßgeblich an der Generation von Tiefschlaf beteiligt ist, was wiederum die beobachtete verminderte Ansprechbarkeit der Hypophyse auf CRH bedingen kann. Weiterhin unterstützen unsere Daten die Hypothese, dass GHRH und CRH gegensätzliche Effekte auf das Schlaf EEG ausüben: So förderte GHRH die Tiefschlaf- und Delta Aktivität vor allem im dritten Schlafzyklus, während CRH zu einer Erhöhung der Sigma Aktivität führte, die in allen drei Schlafzyklen sichtbar wurde. Interessanterweise fanden wir nach Vorbehandlung mit GHRH eine Verminderung der CRH-induzierten Sigma Aktivität.

Obwohl bisher nicht ausreichend geklärt ist, wie CRH die Sigma Aktivität moduliert, so erscheint es möglich dass thalamokortikale CRH Neurone, in denen GABA co-lokalisiert ist (Meister and Hökfelt 1988), GABA freisetzen und über GABA-A Rezeptor Aktivierung zur moderaten Hyperpolarisation thalamokortikaler Neurone und letztlich zur Sigma Aktivität beitragen. Andererseits könnte CRH auch direkt an thalamokortikalen Neuronen eine Hyperpolarisation bewirken und somit zur Stimulierung von Sigma Aktivität führen (Eberly et al. 1983). Eine Stimulierung der Sigma Aktivität durch Kortisol oder ACTH hingegen schient wenig wahrscheinlich, da die Sekretion von ACTH und Kortisol, im Gegensatz zu der Stimulierung von Sigma Aktivität, signifikant unterschiedlich war nach Gabe von CRH im Wachzustand oder während des Tiefschlafes. Da GHRH den Tiefschlaf und die Delta Aktivität förderte, und die CRH-induzierte Sigma Aktivität reduzierte, unterstreichen unsere Daten auch die inverse Beziehung zwischen Sigma und Delta Aktivität (Nunez et al. 1992).

Da unsere Daten zeigten, dass die Tiefschlaf-vermittelte verminderte Ansprechbarkeit der HPA Achse nicht maßgeblich durch GHRH vermittelt ist, unterstützen diese Befunde die Rolle der MR (Born et al. 1997). Daneben könnte die im Tiefschlaf niedrige Aktivität der afferenten katecholaminergen Neurone im Hirnstamm dazu beitragen, dass keine oder nur wenig erregende Impulse zu den hypothalamischen CRH Neuronen vordringen, und somit der stimulierende Einfluss von CRH auf die ACTH Synthese weitgehend ausgeschaltete ist (Aston-Jones and Bloom 1981; Aston-Jones et al. 2001).

4 Die schlafendokrine Regulation bei jungen, gesunden Menschen - Hinweise für geschlechtsspezifische Unterschiede

Zusätzliche Angaben zum Studiendesign und zu den Ergebnissen, sowie eine Diskussion der Daten finden sich in der entsprechenden Publikation (Antonijevic et al. 1999b).

4.1 Einleitung

Wie im Kapitel 3 dargestellt, ist der Schlaf eines jungen gesunden Menschen durch eine typische Schlafarchitektur und Hormonsekretion charakterisiert. Weiterhin haben wir gezeigt, dass hypothalamische Releasing Hormone, insbesondere CRH und GHRH, einen deutlichen Einfluss auf das Schlaf EEG und die nächtliche Hormonsekretion ausüben.

Dabei ist interessant, dass tierexperimentelle Studien Hinweise für einen Einfluss des Geschlechts und der weiblichen gonadalen Hormone auf die zirkadiane hypothalamische Freisetzung von CRH aus dem Hypothalamus ergeben haben (Hiroshige et al. 1973; Hiroshige and Wada-Okada 1973). Weiterhin haben Humanstudien eine geschlechtsspezifische Freisetzung sowohl von GH als auch Kortisol gezeigt (Hartman et al. 1993; Heuser et al. 1994; Ho et al. 1987; Lang et al. 1987), so dass es nahe lag, geschlechtsspezifische Charakteristika der schlafendokrinen Regulation zu untersuchen. Dies erscheint um so relevanter, als es Hinweise für einen Einfluss weiblicher gonadaler Hormone auf das Schlaf EEG bei jungen gesunden Frauen gibt (Brunner et al. 1994; Driver et al. 1996).

4.2 Studiendesign

Junge gesunde Kontrollpersonen (10 Männer und 9 Frauen) unterzogen sich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einer Untersuchung des Schlafes (anhand eines Schlaf EEG) und der nächtlichen Hormonsekretion. Da in einer der Nächte 4 Boli GHRH verabreicht wurden, und wir gezeigt haben, dass eine solche Behandlung keinen signifikanten Einfluss auf das Schlaf EEG und die nächtliche Hormonkonzentration in der nächsten Nacht ausübt, haben wir uns in dieser Studie auf die Plazebo Nächte beschränkt, um die Rolle des Geschlechts für die normale schlafendokrine Regulation bei jungen Menschen zu untersuchen. Blutproben zur Analyse von ACTH, Kortisol und GH wurden während der Nacht in 20-minütigen Intervallen abgenommen.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Nächtliche Hormonsekretion

Bei jungen Frauen im Vergleich zu jungen Männern fanden wir signifikant höhere Kortisolkonzentrationen in der ersten Nachthälfte, während die ACTH Sekretion keine geschlechtsspezifischen Unterschiede aufwies (siehe Abbildung 11).

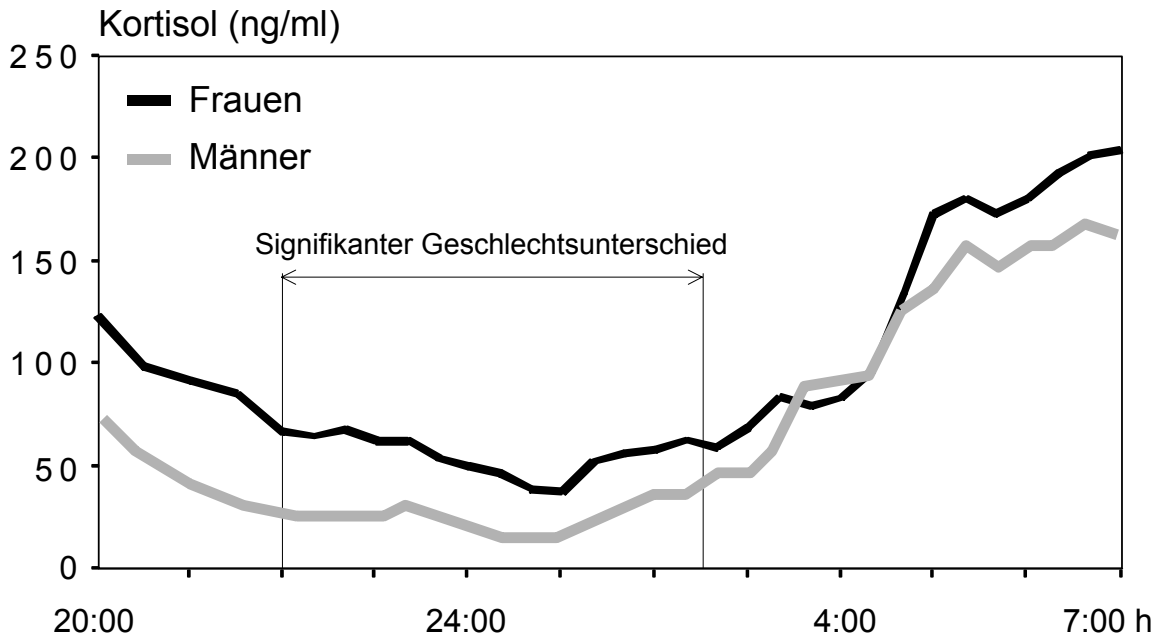


Abbildung 11: Die nächtliche Kortisolsekretion bei jungen Frauen und Männern

Insbesondere in der ersten Nachthälfte zeigten sich signifikant höhere Kortisolwerte bei Frauen im Vergleich zu Männern [$F(1, 17) = 9.9$, $p<0.05$]. Hingegen war der Zeitpunkt des Kortisolnadir nicht signifikant unterschiedlich (Mittelwert: 00:50 h bei Männern und 01:14 h bei Frauen). Die dargestellten Kortisolwerte zeigen Mittwerte für die beiden Gruppen an.

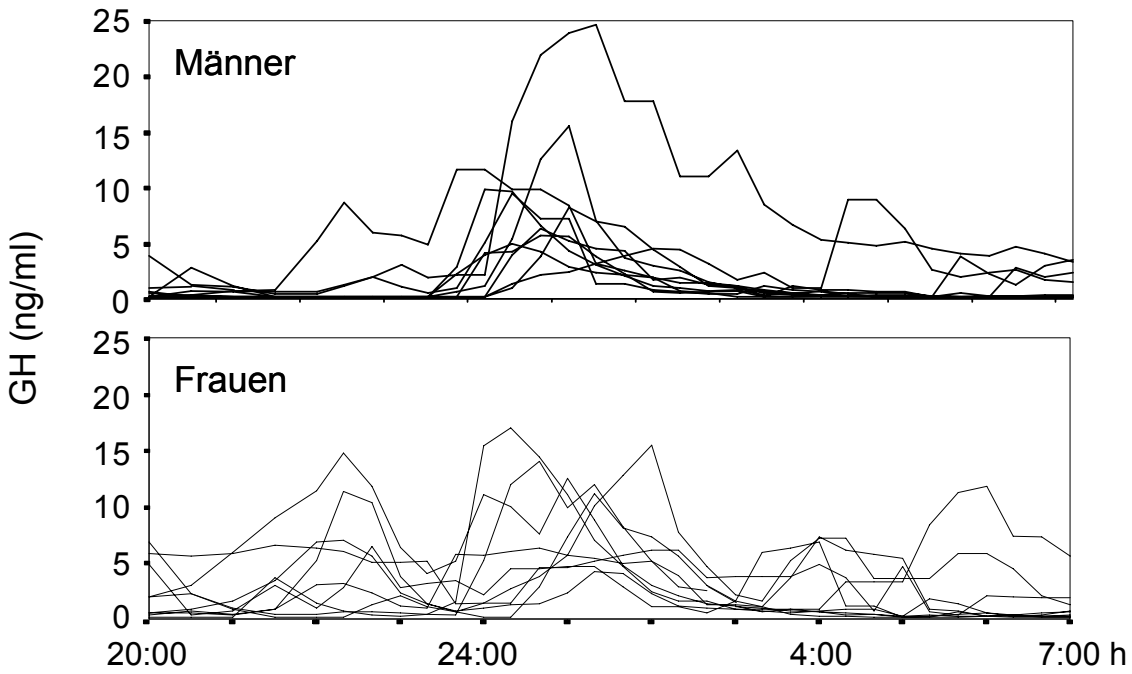


Abbildung 12: Die nächtliche GH Sekretion bei jungen Frauen und Männern

Die statistische Analyse zeigte bei Männern im Vergleich zu Frauen einen gößeren Variationskoeffizienten [1.2±0.4 vs 0.8±0.2; F (1, 19) = 7.0, $p<0.05$] und eine geringere Anzahl von GH Werten unterhalb der mittleren Konzentration [F (1, 17) = 8.4, $p<0.05$] und damit eine geringe Anzahl von GH Pulsen.

Die GH Freisetzung war nur wenig und nicht signifikant höher bei den Frauen im Vergleich zu Männern. Vor allem aber zeigten sich mehrere GH Pulse im Verlauf der Nacht, während bei den Männern vor allem ein großer GH Pulse zu Beginn zu verzeichnen war (siehe Abbildung 12).

Interessanterweise beobachteten wir auch eine hochsignifikante inverse Korrelation bei den Frauen für die Kortisolfreisetzung in der ersten Nachthälfte und der GH Sekretion in der zweiten Hälfte.

4.3.2 Schlaf-EEG Analysen

Die Gesamtschlafdauer war nicht deutlich unterschiedlich bei Frauen und Männer; lediglich die Tiefschlafdauer in der zweiten Nachthälfte war bei Männern signifikant länger (1.6±1.5 Minuten vs 10.5±4.1 Minuten, $p<0.05$).

Die Spektralanalyse zeigte durchgehend höhere Werte bei den Frauen, wobei dies besonders deutlich für die Sigma Aktivität wurde. Um dieser allgemeinen Powererhöhung bei den Frauen Rechnung zu tragen und bessere Aufschlüsse über relative Veränderungen machen zu können, berechneten wir einerseits die Veränderung von Delta und

Sigma Aktivität (und entsprechend von Tiefschlaf und Stadium II) von der ersten zur zweiten Nachthälfte, sowie andererseits den Delta/Sigma Quotienten ('DS ratio').

So war der Abfall von Delta Aktivität von der ersten zur zweiten Nachthälfte, und analog der Abfall von Tiefschlaf, bei Frauen signifikant größer als bei Männer. Weiterhin war nur bei den Frauen ein Anstieg von Sigma Aktivität und Stadium II in der zweiten Nachthälfte im Vergleich zur ersten Hälfte zu beobachten [siehe auch Abbildung 3 in Antonijevic et al. 1999b]. Entsprechend fanden wir auch signifikant niedrigere Werte für den Delta/Sigma Quotienten in der zweiten Nachthälfte bei Frauen, sowie niedrigere Werte der entsprechenden Quotienten für Unterteilungen des Alpha/Sigma Bereichs [10-12 Hz, 12-14 Hz, 14-16 Hz; siehe auch Abbildung 4 in Antonijevic et al. 1999b].

Ähnlich den Ergebnissen der Schlaf-EEG Analysen für die erste und zweite Nachthälfte, fanden wir für die ersten beiden Schlafzyklen auch einen deutlicheren Abfall von Delta Aktivität, und einen relative größeren Anstieg von Sigma Aktivität bei jungen Frauen im Vergleich zu jungen Männern vom ersten zum zweiten Schlafzyklus (siehe Abbildungen 13, 14 und 15).

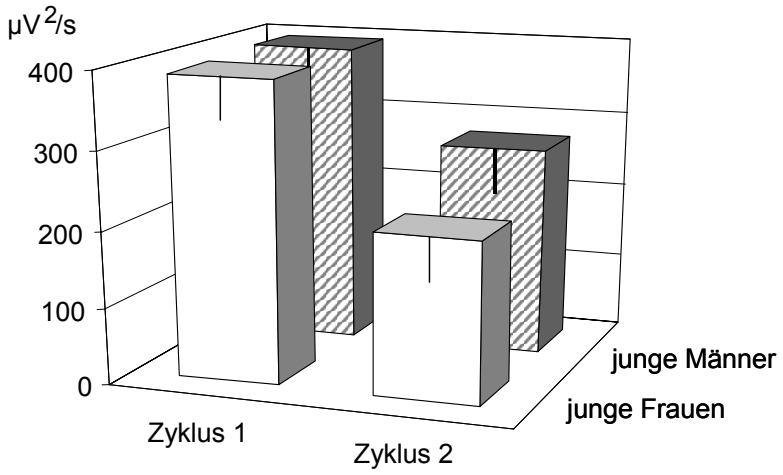


Abbildung 13: Delta Power Verteilung in den ersten beiden Schlafzyklen - Männer vs Frauen

Bei jungen Frauen im Vergleich zu jungen Männern zeigte die Delta Power einen deutlicheren Abfall vom ersten zum zweiten Schlafzyklus im Vergleich. Somit war die 'delta sleep ratio', also das Verhältnis von Delta Power im ersten zum zweiten Zyklus bei Frauen größer als bei Männern (2.1±0.21 vs 1.78±0.16). Diese Unterschiede zeigten jedoch keine Signifikanz. Alle Angaben als Mittelwert±Standardfehler.

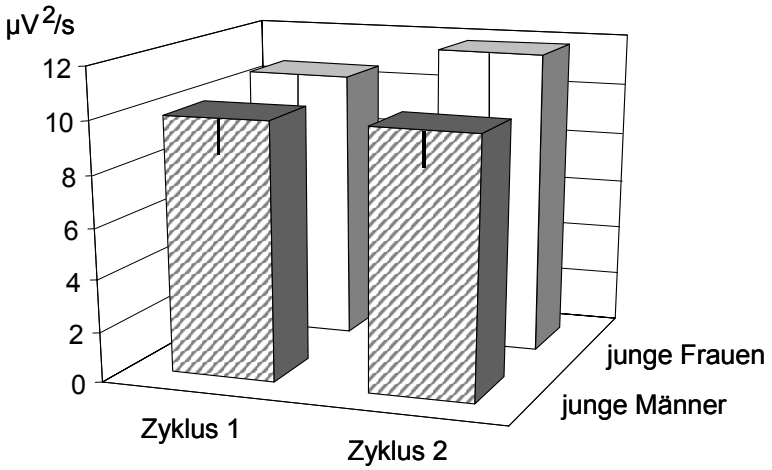


Abbildung 14: Sigma Power Verteilung in den ersten beiden Schlafzyklen - Männer vs Frauen

Im Gegensatz zur Delta Power zeigte die Sigma Power bei jungen Frauen einen Anstieg vom ersten zum zweiten Schlafzyklus, während sich bei jungen Männern keine Änderung zeigte. Somit war das Verhältnis von Sigma Power im ersten zum zweiten Zyklus bei Frauen kleiner als bei Männern (0.94±0.04 vs 1.0±0.04). Diese Unterschiede zeigten jedoch keine Signifikanz. Alle Angaben als Mittelwert±Standardfehler.

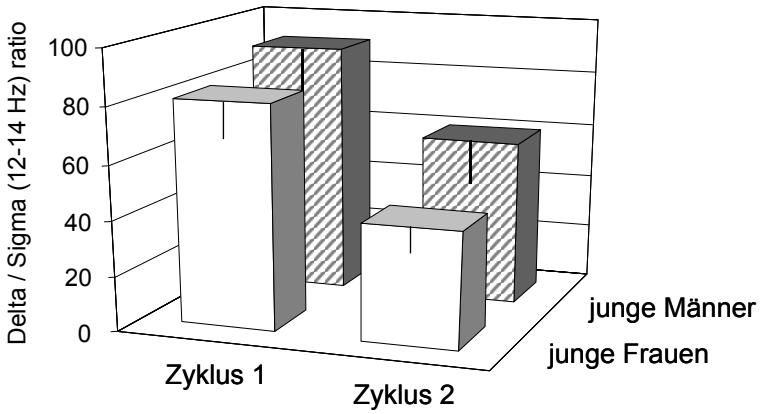


Abbildung 15: Delta/Sigma (12-14 Hz) in den ersten beiden Schlafzyklen – Männer vs Frauen

Der Quotient von Delta und Sigma Power im Bereich 12-14 Hz war bei Männern für den ersten und zweiten Schlafzyklus höher als bei Frauen. Andererseits fand sich bei Frauen ein ein stärkerer Abfall des Delta/Sigma Quotienten vom ersten zum zweiten Schlafzyklus und somit war das Verhältnis des Delta/Sigma Quotienten vom ersten zum zweiten Zyklus bei Frauen größer als bei Männern (2.3±0.28 vs 1.8±0.17). Dieser Unterschiede zeigte jedoch nur einen Trend zur Signifikant [$F(1, 17) = 2.4$, $p<0.1$]. Alle Angaben als Mittelwert±Standardfehler.

4.4 Diskussion

Abgesehen von den höheren Powerwerten bei Frauen (Antonijevic et al. 1999b), die früher beschrieben und auf eine dünnere Schädelkalotte und somit einen geringeren Eingangswiderstand zurückgeführt wurden (Armitage 1995; Dijk et al. 1989), fanden wir weitere geschlechtsspezifische Charakteristika der nächtlichen schlafendokrinen Regulation. Einerseits zeigten junge Frauen höhere Kortisolkonzentrationen zu Beginn der Nacht, die auch zu den höheren GH Werten beigetragen haben könnten (Hartman et al. 1993). So wurde für Kortikoide gezeigt, dass sie akut sowohl die GH Sekretion (Casanueva et al. 1990), als auch die Somatostatin Sekretion stimulieren (Devesa et al. 1992). Für Somatostatin wurde auch eine Erhöhung der Sensitivität der Hypophyse auf GHRH beschrieben, so dass über diesen Mechanismus sowohl die insgesamt etwas höheren GH Werte bei Frauen in der Nacht sowie die größere Pulsfrequenz erklärt werden könnten. Diese Hypothese wird auch unterstützt durch die positive Korrelation bei Frauen von Kortisol in der ersten Nachthälfte und GH in der zweiten Nachthälfte.

Da die höheren Kortisolwerte bei Frauen nicht mit entsprechend höheren ACTH Werten assoziiert waren, können wir anhand unserer Daten nicht eine höhere HPA Aktivität bei Frauen postulieren. Die höhere Sigma Aktivität und der deutlichere Anstieg der Sigma Aktivität im Verlauf der Nacht bei Frauen könnte daher Ausdruck einer vermehrten Aktivierung derjenigen hypothalamischen CRH Neurone sein, die zum Thalamus projizieren, dort CRH freisetzen und eine moderate Hyperpolarisation induzieren (Chronwall 1985; Eberly et al. 1983; Otake and Nakamura 1995). Diese Hypothese wird unterstützt durch andere Studien, die einerseits höhere Sigma und Spindelaktivität bei Frauen und weiblichen Tieren (Dijk et al. 1989; Ehlers et al. 1993; Gaillard and Blois 1981) und andererseits eine Stimulierung von Sigma Aktivität durch CRH, ohne gleichzeitige Stimulierung der HPA Aktivität, beschrieben haben [(Antonijevic et al. 1999a; Ehlers et al. 1986), siehe auch Kapitel 3].

Eine weitere Grundlage der höheren Sigma Aktivität bei Frauen könnte auch in der Modulation GABA-A Rezeptor vermittelter Prozessen durch weibliche gonadale Steroide liegen. So fördern einerseits Östrogene die GABA-A Rezeptor Expression als auch die GABA Freisetzung (Herbison et al. 1989; Herbison and Fenelon 1995), während Progesteron und seine Metabolite als Modulatoren der GABA-A Rezeptoren bekannt sind und die Sigma Aktivität im Schlaf EEG verstärken (Friess et al. 1997; Lancel et al. 1996a; Rupprecht et al. 1996a; Rupprecht et al. 1996b).

Die Modulation des Schlaf EEG durch weibliche gonadale Steroide wurde auch gezeigt durch eine Untersuchung des Schlaf EEG bei jungen Frauen im Verlauf des

Menstruationszykluses. Die Autoren beschrieben eine selektive Erhöhung der Sigma Aktivität im Bereich um 14 Hz in der Mitte der Lutealphase, wenn die Sekretion sowohl für Östrogene als auch für Progesteron deutlich ansteigt [(Driver et al. 1996), siehe auch nachfolgendes Kapitel 5].

5 Effekte einer Östrogen-Behandlung auf das Schlaf EEG postmenopausaler Frauen

Eine weitere Beschreibung des Studiendesigns, der Ergebnisse und eine Diskussion der Daten sind auch in der entsprechenden Publikation zu finden (Antonijevic et al. 2000c).

5.1 Einleitung

Im Alter klagen viele Menschen über eine längere Einschlaflatenz sowie ein verminderte Schlafeffizienz mit vermehrten nächtlichen Wachphasen. Diese altersabhängigen Veränderungen konnten in verschiedenen Studien anhand polysomnographischer Aufzeichnungen objektiviert werden (Bliwise 1993; Guldner et al. 1997; Lauer et al. 1991). Obwohl bis vor wenigen Jahren wenig beachtet, zeigten diese und weitere Studien im Alter auch eine Abnahme von Sigma Aktivität, die vor allem im Stadium II auftritt (Ehlers and Kupfer 1997; Landolt et al. 1996). Interessanterweise wurde beobachtet, dass bei Frauen Sigma Aktivität erst kurz vor oder um den Zeitpunkt der Menopause deutlich abfällt, während bei Männern ein mehr kontinuierlicher Abfall zu verzeichnen war (Ehlers and Kupfer 1997; Landolt et al. 1996). Da GABA-A Rezeptoren an der Generierung von Sigma Aktivität maßgeblich beteiligt sind (Lancel et al. 1996a; Lancel et al. 1996c), und GABA-A Rezeptor vermittelten Prozesse, einschliesslich der Sigma Aktivität, durch weibliche gonadale Steroide beeinflusst werden (Brunner et al. 1994; Driver and Shapiro 1992; Driver et al. 1996), scheinen diese Steroide eine wichtige Rolle für die schlafendokrine Regulation darzustellen.

Erstaunlicherweise gibt es bisher kaum Studien, die das Schlaf EEG unter Einbeziehung einer Spektralanalyse bei postmenopausalen Frauen mit und ohne Hormon-Ersatztherapie untersucht haben. Hingegen haben bereits vor vielen Jahren die ersten konventionellen polysomnographischen Studien gezeigt, dass postmenopausale Frauen unter einer Östrogenbehandlung diskrete aber signifikante Veränderungen des Schlaf EEG aufweisen (Scharf et al. 1997; Thomson and Oswald 1977). Dies erscheint um so relevanter, als um und nach der Menopause Schlafstörungen häufig berichtet werden, von Frauen mit aber auch ohne sogenannte ‘hot flushes’ (Hitzeattacken) (Erlik et al. 1981; Thomson and Oswald 1977).

5.2 Studiendesign

Elf postmenopausale Frauen, ohne anderweitige psychiatrische oder andere medizinische Symptome und ohne psychiatrische Vorerkrankungen, wurden in die Studie eingeschlossen sofern sie Östradiol Werte < 40pg/ml und FSH Werte > 30 mU/ml aufwiesen. Die Frauen waren seit mindestens einem Jahr in der natürlichen oder

chirurgisch-induzierten Postmenopause. Sie waren im Mittel 54.8 Jahre alt, normal groß und normalgewichtig. Fünf der Frauen waren bereits auf eine reine Östrogenersatztherapie (ERT) mit einem Östrogen Hautpflaster eingestellt, so dass diese Frauen sich zunächst einer Schlafuntersuchung unter ERT unterzogen, diese Behandlung dann für mindestens 2 Wochen aussetzten, um an der Schlafuntersuchung ohne ERT teilzunehmen. Die anderen sechs Frauen wurden zunächst ohne ERT untersucht, während die Untersuchung unter ERT (Estracomb TTS®, Novartis Pharma) in den letzten 2 Tagen des ersten ERT Behandlungszyklus (am Tag 13 und 14) erfolgte.

5.3 Ergebnisse

Die konventionelle Analyse des Schlaf EEG über die gesamte Nacht zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Baseline (ohne Behandlung) und unter ERT. Betrachtete man jedoch die ersten beiden Schlafzyklen, so fand man eine deutliche Abnahme der Wachzeiten sowie einen Anstieg der REM Schlafdauer unter ERT. Obwohl der Tiefschlafanteil in der Summe der beiden ersten Schlafzyklen nicht signifikant verändert war, so fanden wir unter ERT eine Normalisierung der normalen Tiefschlafverteilung mit deutlich mehr Tiefschlaf im ersten als im zweiten Schlafzyklus. Obwohl dieser Befund einer Normalisierung der Tiefschlafverteilung unabhängig von der Dauer der ERT war, so fanden wir unter Baseline Bedingungen einen Unterschied zwischen Langzeit-ERT und Kurzzeit-ERT: Bei denjenigen Frauen die vor der Studie bereits mit Östrogenen behandelt worden waren zeigte sich ein höherer Wert für den Tiefschlaf-Quotienten und somit eine geringere Abweichung von der normalen Tiefschlafverteilung im Vergleich zu den Frauen, die erst mit dieser Studie eine ERT begonnen hatten (siehe Abbildung 16). Die Befunde der Spektralanalyse bestätigten einerseits diejenigen der konventionellen Polysomnographie im Hinblick auf die Verteilung von Tiefschlaf und Delta Aktivität (siehe Abbildung 16). So fanden wir einen deutlicheren Abfall der Delta Power vom ersten zum zweiten Zyklus, und daher eine Normalisierung der ‘delta sleep ratio’ unter ERT.

Dagegen zeigte die Analyse der Spektralpower über die Gesamtnacht keinen signifikanten Unterschied zwischen ERT und Baseline Bedingung für Delta Aktivität, dafür aber einen einen Trend für eine Veränderung der Sigma Aktivität (siehe Abbildung 17). Interessanterweise beobachteten wir eine Abnahme der Sigma Aktivität unter Baseline Bedingungen im Verlauf der Nacht, aber einen Anstieg unter ERT. So zeigte sich in der separaten Analyse der ersten drei Schlafzyklen des Schlaf EEG unter ERT im Vergleich zu Baseline eine signifikante prozentuale Erhöhung der Aktivität im Bereich des Sigma Frequenzbereiches sowohl im zweiten, als auch im dritten Zyklus (siehe Abbildung 17).

Ähnlich wie bei den Parametern der konventionellen Polysomnographie fanden wir eine stärkere Abweichung der Powerverteilung in der Baseline Untersuchung bei denjenigen Frauen, die erst kürzlich mit einer ERT begonnen hatten.

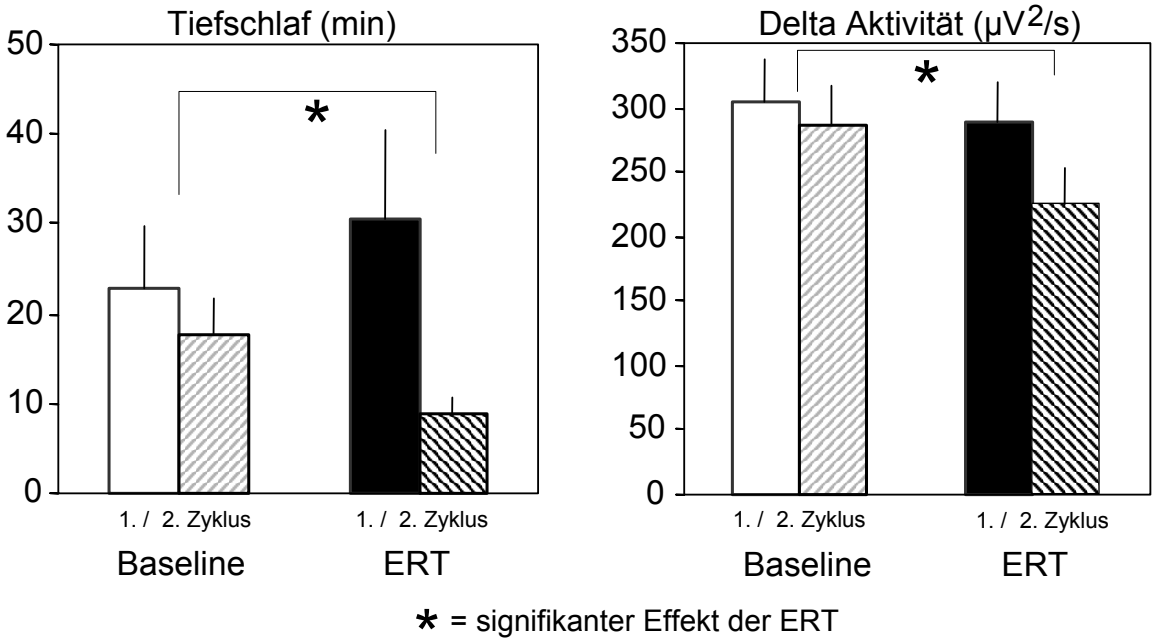


Abbildung 16: ERT Effekte auf Tiefschlaf und Delta Aktivität – die ersten beiden Schlafzyklen

Der Abfall von Tiefschlaf vom ersten zum zweiten Schlafzyklus war deutlich größer unter ERT als unter Baseline Bedingungen [Unterschied des Tiefschlaf-Quotienten: $F(1, 9) = 12.9$, $p<0.05$]. Ebenso zeigte die Delta Aktivität einen stärkeren Abfall vom ersten zum zweiten Zyklus unter ERT im Vergleich zu der Baseline Bedingung [$F(1, 9) = 15.1$, $p<0.05$]. Weiße und schwarze Balken zeigen jeweils Werte des ersten Schlafzyklus an, gestreifte Balken stehen für Werte im zweiten Zyklus. Angaben als Mittelwert±Standardfehler.

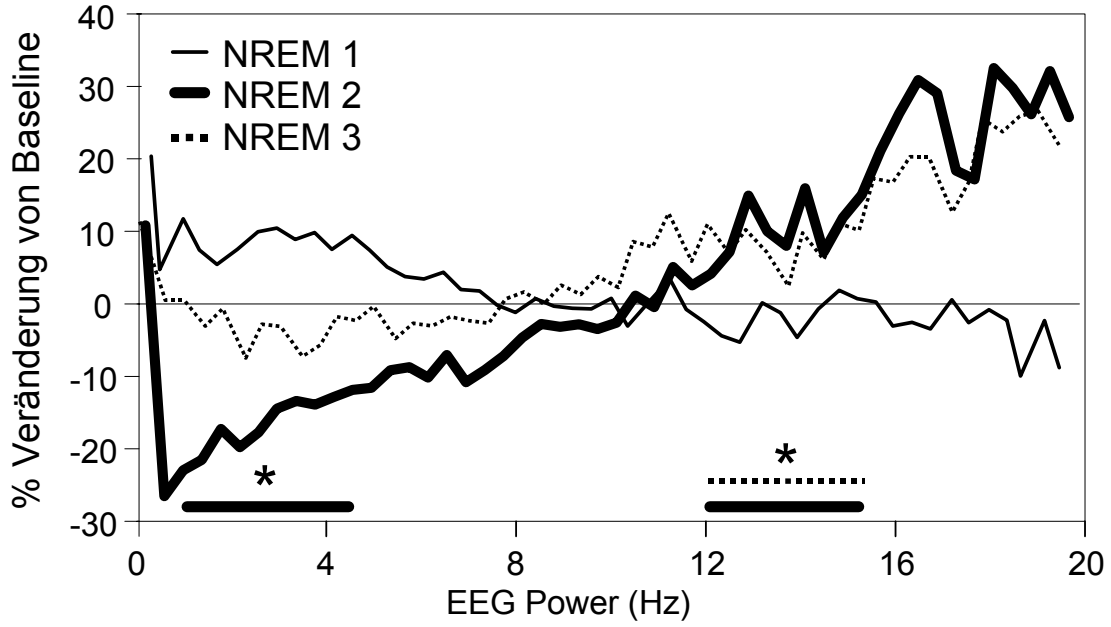


Abbildung 17: Spektralanalyse der ersten drei Schlafzyklen unter ERT vs Baseline

Im Vergleich zur Baseline Untersuchung zeigte sich unter ERT im zweiten Zyklus im Delta Frequenzbereich ein signifikanter Abfall, und im Sigma Frequenzbereich ein signifikanter Anstieg [F (1, 9) = 8.9 und 5.1, jedes $p<0.05$]. Auch im dritten Schlafzyklus zeigte sich im Vergleich zur Baseline Untersuchung ein signifikanter Anstieg im Sigma Frequenzbereich [F (1, 9) = 5.0, $p<0.05$]. Die prozentualen Änderungen sind angegeben als Mittelwert für jedes Frequenzband. Horizontale Linien geben für den jeweiligen Zyklus (kodiert Farbe bzw. Strichbreite) signifikante Veränderungen von Baseline an.

5.4 Diskussion

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass unter ERT das Schlaf EEG postmenopausaler Frauen sich verändert und dass diese Veränderungen eine Normalisierung darstellen, wenn man das Schlaf EEG einer jungen Kontrollperson als Normgröße zugrunde legt. Obwohl die Analyse der Parameter über die Gesamtnacht weder in der konventionellen noch der Spektralanalyse signifikante Veränderungen unter ERT zeigte, konnten wir einen Effekt der Östrogen Behandlung auf die Verteilung von Tiefschlaf, Delta und Sigma Aktivität beobachten.

Normalerweise zeigen Tiefschlaf und Delta Aktivität maximale Werte im ersten Schlafzyklus, und einen fast exponentiellen Abfall im Verlauf der Nacht. Das Verhältnis von Delta Aktivität im ersten und zweiten Schlafzyklus wurde ‘delta sleep ratio’ genannt und erstmalig bei Patienten mit Major Depression als verringert beschrieben (Kupfer et al. 1990; Lee et al. 1993). Weiterhin konnte die gleiche Arbeitsgruppe zeigen, dass das Ausmaß der Verringerung der ‘delta sleep ratio’ bei Patienten mit Major Depression

positiv korrelierte mit der Wahrscheinlichkeit erneut an einer depressiven Episode zu erkranken (Kupfer et al. 1990). Obwohl es keine klare Evidenz gibt für eine erhöhte Inzidenz klinisch relevanter depressiver Episoden bei peri- und postmenopausalen Frauen im Vergleich zu prämenopausalen Frauen, so treten doch in der Perimenopause häufig verschiedenste depressiver Symptome auf, die allerdings meist nicht die Kriterien für eine Major Depression erfüllen (Pearlstein et al. 1997; Pearlstein 1995; Schmidt et al. 1998). Andererseits wurde eine verringerte 'delta sleep ratio' auch bei Angehörigen ersten Grades depressiver Patienten, sowie bei älteren Frauen ohne depressive Symptome beschrieben (Buysse et al. 1998; Kupfer et al. 1990; Lee et al. 1993). Eine mögliche Ursache der verringerten 'delta sleep ratio' im Alter könnte in der postulierten abnehmende Fähigkeit des hypothalamischen SCN endogene Rhythmen zu synchronisieren liegen (Swaab 1995). Unsere Befunde einer Normalisierung der 'delta sleep ratio' unter ERT passen zu tierexperimentellen Studien, die die Wiederherstellung eines normalen Schlaf-Wach-Rhythmus nach intrazerebraler Gabe von Östrogen zeigten (Branchey et al. 1971; Matsushima 1990).

Weiterhin beobachteten wir, dass die Reduktion der 'delta sleep ratio' besonders ausgeprägt war bei denjenigen Frauen, die sich bisher keiner ERT unterzogen hatten, während diejenigen Frauen, die für diese Studie ihre Östrogentherapie unterbrachen, eine geringere Abnormalität unter Baseline zeigten. Diese Befunde sind vereinbar mit der Hypothese, dass sich auch bei postmenopausalen Frauen unter ERT im Gehirn langfristige morphologische Veränderungen (Normalisierungen) einstellen, wie dies in experimentellen Studien nachgewiesen wurden (McEwen et al. 1995). Solche morphologischen Veränderungen könnten auch relevant sein im Hinblick auf eine Verbesserung der Kognition unter ERT, die wiederholt postuliert, aber bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte (Haskell et al. 1997; Norbury et al. 2003).

Der beobachtete Anstieg der Sigma Aktivität sowie der REM Schlafdauer unter ERT passt ebenfalls zu der Hypothese, dass eine solche Behandlung die neuronale Plastizität und damit auch die kognitive Leistungsfähigkeit fördern kann (Gais et al. 2002; Smith 1996; Walker et al. 2002). Da in unserer Studie die Stimulation von REM Schlaf durch ERT auf die ersten beiden Schlafzyklen beschränkt war, während in früheren Studien eine deutlichere Zunahme beschrieben wurde (Scharf et al. 1997; Thomson and Oswald 1977), könnte es sein dass die kurze Dauer der ERT bei etwa der Hälfte der Frauen in dieser Studie nicht ausreichte um eine stärkere Stimulation von REM Schlaf zu sehen.

Interessanterweise fanden wir eine positive Korrelation zwischen der Veränderung der Dauer von REM Schlaf und Tiefschlaf unter ERT. Da beide Schlafstadien gekennzeichnet

sind durch eine deutlich reduzierte Aktivität noradrenerger Neurone im Hirnstamm (Aston-Jones and Bloom 1981), und gonadale Steroide die Aktivität dieser Neurone modulieren (Conde et al. 1995; Herbison et al. 1990), könnte eine Östrogenbehandlung dazu beitragen, die Aktivität der afferenten Hirnstamm Neurone während der Schlafperiode zu reduzieren. Dieser Effekt könnte zusätzlich unterstützt werden durch die bekannte Stimulation der GABA Freisetzung und der GABA-A Rezeptor vermittelten Prozesse nach Gabe von Östrogenen (Herbison et al. 1989; Herbison and Fenelon 1995). Die GABA Sekretion in afferenten Hirnstammkernen wiederum fördert den physiologischen Schlaf-Wach-Rhythmus (Nitz and Siegel 1997).

6 Über den Einfluss der Menopause auf schlafendokrine Veränderungen im Rahmen einer Major Depression

Eine Beschreibung des Studiendesigns und der Ergebnisse, sowie eine weitere Diskussion der erhobenen Befunde finden sich auch in der entsprechenden Publikation (Antonijevic et al. 2003).

6.1 Einleitung

Die in den Kapiteln 4 und 5 dargestellten Befunde legen die Hypothese nahe, dass weibliche Geschlechtshormone einen Einfluss auf die schlafendokrine Regulation ausüben können. Da wir diese Befunde zunächst an gesunden Frauen erhoben haben, haben wir in einer weiteren Studie untersucht, ob gonadale Steroide auch einen Einfluss auf die typischerweise mit einer Major Depression assoziierten schlafendokrinen Veränderungen ausüben. Unsere Hypothese war, dass postmenopausale im Vergleich zu prämenopausalen Patientinnen mit Major Depression ausgeprägtere Veränderungen der schlafendokrinen Regulation aufweisen, die sich nicht notwendigerweise in einer unterschiedlichen klinischen Symptomatik widerspiegeln (Klein et al. 1999). Um den Einfluss der depressiven Störung von den Einflüssen des Alters bzw. der Menopause abgrenzen zu können, haben wir zusätzlich zu den Patientinnen altersgematchte gesunden Probandinnen untersucht.

Interessanterweise haben einige Autoren stärkere Veränderungen der HPA Aktivität bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patientinnen mit Major Depression postuliert (Akil et al. 1993; Asnis et al. 1981). Dagegen sind bisher wenige Studien publiziert, die den Einfluss des Alters auf depressions-typische Veränderungen der schlafendokrinen Regulation untersucht haben. Bei den wenigen vorhandenen Studien zur Polysomnographie wurden vorwiegend ambulante und nicht stationäre Patienten untersucht, die im allgemeinen geringere Abweichungen der schlafendokrinen Regulation aufweisen (Armitage et al. 2000a; Reynolds et al. 1990; Thase et al. 1997) und besser auf eine nicht medikamentöse Therapie ansprechen als Patienten mit ausgeprägteren schlafendokrinen Veränderungen (Thase et al. 1997).

Da neben dem Alter auch die Anzahl der depressiven Episoden eine Rolle für die depressions-typischen Veränderungen der schlafendokrinen Regulation spielt (Jindal et al. 2002), haben wir unsere Untersuchung auf Patientinnen beschränkt, die höchstens eine vorherige depressive Episode erlebt hatten. Damit haben wir insbesondere auch ausgeschlossen, dass mögliche Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen auf einer stärkeren Chronifizierung, zusätzlichen psychiatrischen Störungen

oder zerebralen Läsionen bei letzteren beruhen (Baldwin and Tomenson 1995; Fava et al. 1996; Klein et al. 1999).

6.2 Studiendesign

Sechzehn (7 prä- und 9 postmenopausale) Patientinnen mit Major Depression und neunzehn (10 prä- und 9 postmenopausale) Kontrollprobandinnen, die hinsichtlich Alter und reproduktivem Status den Patientinnen entsprachen, nahmen an der Untersuchung teil. Die Untersuchung erfolgte im Rahmen einer größere Studie (siehe auch Kapitel 7), in der in einer Nacht GHRH verabreicht wurde. Wir haben keinen relevanten Effekt einer solchen Intervention auf die schlafendokrine Regulation beobachtet wenn die Plazebo Nacht nach geschaltet war und auch keine Unterschiede zwischen den Plazebo Nächten in Abhängigkeit von der Reihenfolge (vor oder nach der Nacht der GHRH Verabreichung) gefunden. Daher haben wir in dieser Studie die Plazebo Nächte ohne Berücksichtigung der Reihenfolge der Untersuchungsnächte im Sinne einer Kovariate analysiert (siehe auch Kapitel 7).

Keine der Teilnehmerinnen nahm orale Kontrazeptiva oder wurde mit einer Hormonersatztherapie behandelt. Alle prämenopausalen Frauen berichteten über regelmäßige Menstruationszyklen; die Untersuchung fand in der frühen Follikelphase statt, die durch Serum Östradiolspiegel $\leq$100 pg/ml und Serum Progesteronwerte $\leq$5ng/ml bestätigt wurde. Die Klassifizierung als postmenopausal beinhaltete, dass in den letzten 12 Monaten keine Regelblutungen stattgefunden haben und der morgendliche FSH Wert $\geq$ 15 mU/ml war. Alle postmenopausalen Frauen waren in einer natürlichen Menopause.

Neben der Polysomnographie wurde auch das nächtliche Sekretionsprofil für GH, ACTH und Kortisol (in 20-minütigen Abständen) und für Östradiol (E2), Progesteron, LH, FSH und Leptin (in stündlichen Intervallen) bestimmt. Die statistische Auswertung der schlafendokrinen Parameter wurde mittels einer MANCOVA durchgeführt, wobei die Diagnose (Major Depression vs Kontrollperson) und der reproduktive Status (prä- vs postmenopausal) als Kovariaten einbezogen wurden.

6.3 Ergebnisse

Die prä- und postmenopausalen Patientinnen und Kontrollen zeigten hinsichtlich des ‘body mass index’ keine signifikanten Unterschiede. Auch die HAMD Mittelwerte für die beiden Patientinnengruppen waren nicht signifikant unterschiedlich (Mittelwert±Standard-fehler: 22.4±2.3 und 25.6±2.4 bei den prä- und postmenopausalen Patientinnen).

Die nächtliche ACTH, aber nicht die Kortisol Sekretion, war signifikant höher bei den Patientinnen. Weiterhin zeigte sich bei post- im Vergleich zu prämenopausalen gesunden Frauen ein Abfall der nächtlichen Kortisolwerte, während es bei Patientinnen zu einem Anstieg kam, so dass eine signifkante Interaktion zwischen Diagnose und reproduktivem Status für Kortisol beobachtet wurde. Dieser Befund wurde erweitert und ergänzt durch die beobachtete negative Korrelation zwischen Alter und nächtlicher Kortisolsekretion bei den gesunden, nicht aber den depressiven Frauen (siehe Abbildung 18).

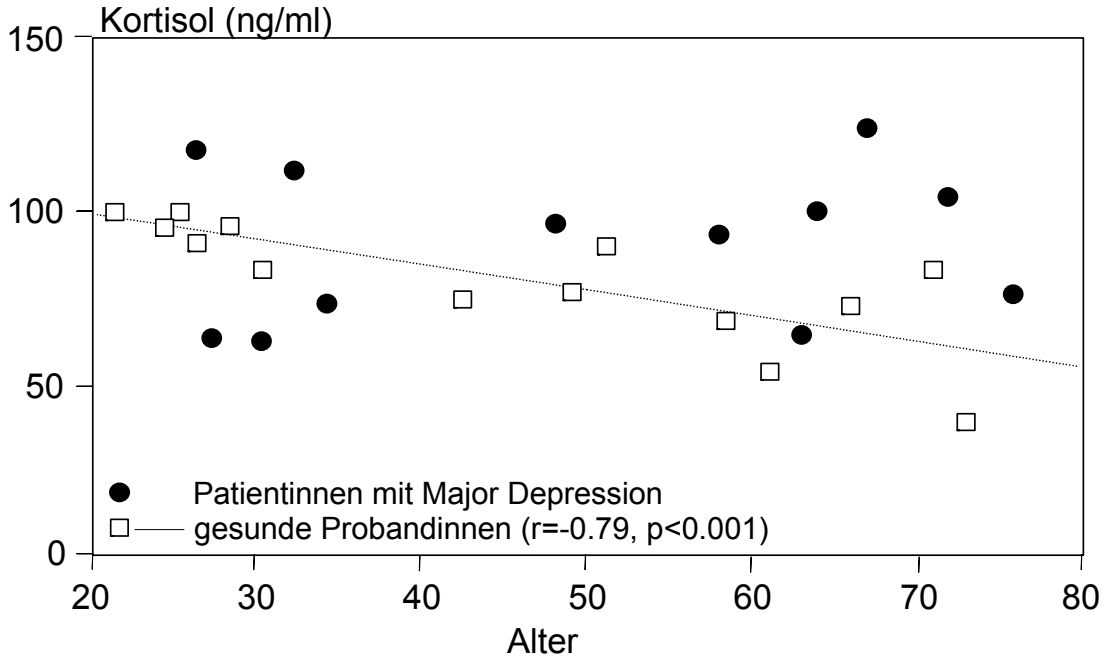


Abbildung 18: Korrelation von nächtlicher Kortisolsekretion und Alter

Im Gegensatz zu den gesunden Probandinnen, die einen linearen Abfall der nächtlichen Kortisolkonzentration mit ansteigendem Alter zeigten ($r=-0.790$, $p<0.001$), war diese Korrelation bei Patientinnen mit Depression nicht zu beobachten ($r=0.09$, $p>0.8$).

Ähnlich zeigte sich für die Gonadotropine FSH und LH eine Tendenz für eine Interaktion zwischen Diagnose und reproduktivem Status, da die postmenopausalen Patientinnen geringere Werte für FSH und LH aufwiesen als gesunden postmenopausale Frauen.

Die Schlaf-EEG Parameter der Gesamtnacht zeigten, dass die Diagnose Major Depression nur mit einer Verminderung von Stadium II und einer Verlängerung der Einschlaflatenz assoziiert war. Dieser Befund entstand durch die deutliche Diskrepanz der depressions-typischen Veränderungen zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen: So zeigten lediglich postmenopausale Patientinnen im Vergleich zu den postmenopausalen Kontrollen eine Erhöhung der REM Dichte und der intermittierenden Wachzeit und eine Verminderung der Tiefschlafdauer.

Da wir in Kapitel 5 einen durch Östrogene veränderten Quotienten von Tiefschlaf und Delta Power in den ersten beiden Schlafzyklen beobachteten, untersuchten wir diesen Parameter auch in dieser Studie. Die Diagnose Major Depression war statistisch signifikant assoziiert mit einer Verminderung dieses Quotienten sowohl für Tiefschlaf als auch für Delta Aktivität (siehe Abbildung 19). Obwohl die Interaktion zwischen Diagnose und reproduktivem Status für den Tiefschlaf-Quotienten und die 'delta sleep ratio' nicht signifikant war, so beobachteten wir doch eine besonders starke Reduzierung (und daher eine Verschiebung von Tiefschlaf und Delta Aktivität vom ersten in den zweiten Schlafzyklus) bei den prämenopausalen Patientinnen.

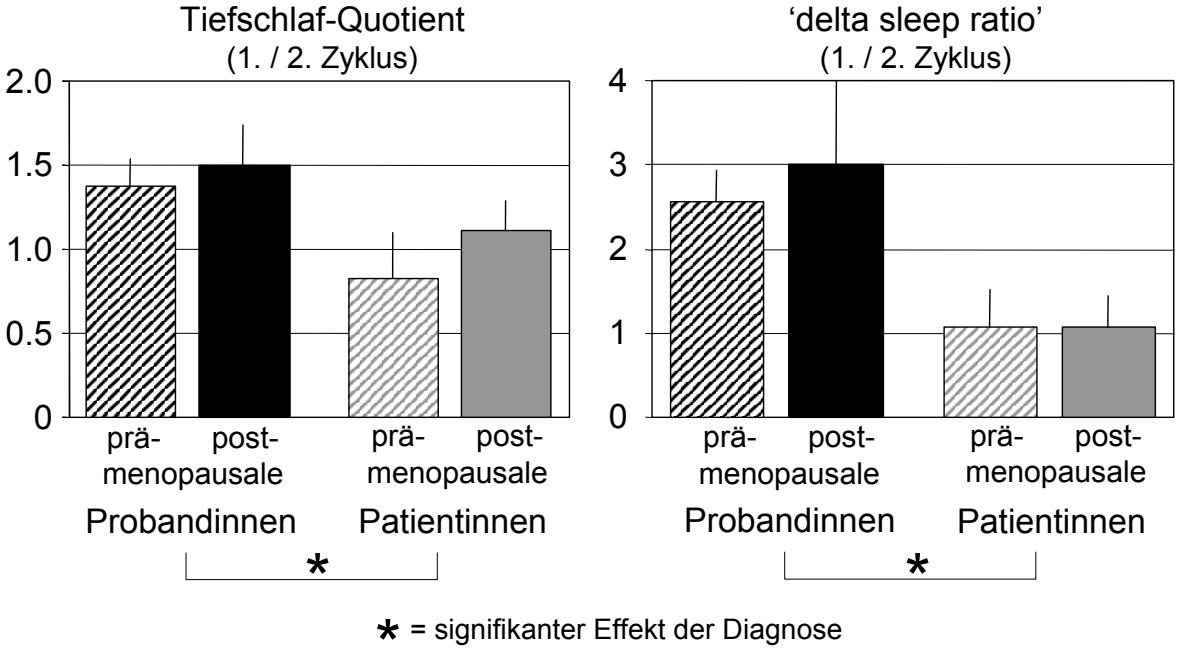


Abbildung 19: Effekt von Menopause vs Diagnose auf Tiefschlaf-Quotient und 'delta sleep ratio'

Der Tiefschlaf-Quotient (Verhältnis von Tiefschalf im ersten und zweiten Schlafzyklus) war signifikant niedriger bei Patientinnen im Vergleich zu Probandinnen [F (1, 35) = 6.8, $p<0.01$). Diese Reduktion des Tiefschlaf-Quotienten war bei den prämenopausalen Patientinnen besonders deutlich. Ein ähnlicher Befund zeigte sich für die 'delta sleep ratio', die ebenfalls bei den Patientinnen signifikant erniedrigt war [F (1, 35) = 4.8, $p<0.05$].

6.4 Diskussion

In dieser Studie fanden wir eine deutliche Zunahme depressions-typischer Veränderungen der schlafendokrinen Regulation bei post- im Vergleich zu prämenopausalen Patientinnen mit Major Depression. So zeigten die postmenopausalen Patientinnen verschiedene depressions-typische Veränderungen, wie eine Verminderung von Tiefschlaf, eine Verlängerung der intermittierenden Wachzeit und eine Erhöhung der REM Dichte.

Interessanterweise beobachteten wir eine deutliche Korrelation zwischen einigen Schlaf-EEG Parametern (Tiefschlaf und intermittierende Wachzeit) und der nächtlichen Gondotropinsekretion sowie dem Alter bei Patientinnen mit Major Depression, so dass unsere Daten vermuten lassen, dass auch in der Depression das Alter (und/oder der reproduktive Status) einen modulierenden Einfluss auf depressions-typische Schlaf-EEG Veränderungen ausüben kann. Hingegen fanden diese ausgeprägteren neurobiologischen Veränderungen bei postmenopausalen Patientinnen nicht einen Niederschlag im Schweregrad der klinischen Symptomatik (gemessen anhand der HAMD Werte). Diese Befunde entsprechen denen anderer Autoren, die keinen Einfluss des Alters auf die klinische Symptomatik der Depression beobachteten, aber einen schwereren und mehr chronischen Verlauf und eine größere Vererbbarkeit bei Patienten mit frühem Beginn beschrieben (Baldwin and Tomenson 1995; Fava et al. 1996; Quitkin et al. 1990).

Weiterhin fanden wir, dass prämenopausale Patientinnen vor allem eine Verschiebung der Tiefschlafdauer und der Delta Power vom ersten in den zweiten Schlafzyklus zeigten, während die Gesamtdauer an Tiefschlaf und die Gesamtwerte für Delta Aktivität im Vergleich zu altersgematchten Kontrollen keinesfalls erniedrigt waren. Ähnliche Daten wurden in einer kürzlich veröffentlichten Studie an jugendlichen Patientinnen mit Major Depression erhoben. Die Autoren vermuteten, dass dieser frühe Befund möglicherweise prädiktiv für einen chronischen Verlauf der Erkrankung sein könnte (Armitage et al. 2001). Tatsächlich wurde eine Assoziation zwischen verminderter ‘delta sleep ratio’, allerdings basierend auf der Anzahl der Delta Wellen und nicht der Gesamtaktivität im Delta Bereich, und einem frühen Rückfall bei Patienten mit Major Depression beschrieben (Kupfer et al. 1990; Kupfer 1995). Weiterhin wurde eine höhere Anzahl der Delta Wellen in der ersten NREM Periode unter Pharmakotherapie mit einer stabilen Remission verknüpft (Reynolds et al. 1997).

Interessanterweise war der Tiefschlaf-Quotient bei prä- im Vergleich zu postmenopausalen Patientinnen noch deutlicher erniedrigt (allerdings zeigte dieser Unterschied keine Signifikanz), während die anderen schlafendokrinen Veränderungen bei postmenopausalen Patientinnen stärker ausgeprägter waren. Wir hatten in Kapitel 5 anhand unser Befunde einer Zunahme der ‘delta sleep ratio‘ unter ERT diskutiert, dass Östrogene eine Rolle spielen könnten für die Verteilung von Tiefschlaf und Delta Aktivität. In der hier beschriebenen Studie fanden wir keine Reduktion des Tiefschlaf-Quotienten und der ‘delta sleep ratio‘ bei postmenopausalen Kontrollen im Gegensatz zu postmenopausalen Patientinnen, die eine deutliche Reduktion zeigten (Antonijevic et al. 2003). Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Befunde bei postmenopausalen

Kontrollen könnte das jüngere Alter der postmenopausalen Frauen in Kapitel 5 sein. Diese Probandinnen waren möglicherweise vorwiegend perimenopausal, so dass die stärkeren Veränderungen der Verteilung von Tiefschlaf und Delta Aktivität Ausdruck einer mehr akuten Östrogenreduktion bei der in Kapitel 5 beschriebenen Gruppe sein könnten. Dabei ist es vorstellbar, dass mit zunehmender Dauer der Postmenopause adaptive Prozesse einsetzen die der Umverteilung entgegenwirken, so auch die insgesamte Abnahme von Tiefschlaf und Delta Aktivität mit steigendem Alter. Diese Überlegung wird gestützt durch die kürzere Tiefschlafdauer der postmenopausalen gesunden Frauen in dieser Studie im Vergleich zur Studie in Kapitel 5 [siehe auch zum Vergleich (Antonijevic et al. 2000c; Antonijevic et al. 2003)].

Neben direkten Östrogeneffekten spielen sicherlich auch indirekte Effekte eine Rolle für die Verteilung von Tiefschlaf und Delta Aktivität, da gerade bei prämenopausalen Patientinnen die Reduktion des Tiefschlaf-Quotienten und der ‘delta sleep ratio‘ besonders ausgeprägt war. Interessanterweise beschreiben wir in Kapitel 9 eine deutliche Reduktion des Tiefschlaf-Quotienten und der ‘delta sleep ratio‘ unter hochdosierter Glukokortikosteroid Gabe bei prämenopausalen Patientinnen mit MS (Antonijevic and Steiger 2003). Diese Beobachtung eröffnet die Möglichkeit, dass eine Veränderung der GR Funktion, z.B. unter hochdosierter Kortikoidgabe, an der Umverteilung von Tiefschlaf und Delta Aktivität beteiligt ist. Die hier beschriebenen Patientinnen mit Major Depression hatten sich jedoch keiner Kortikoidgabe unterzogen und die prämenopausale Gruppe wies auch keine erhöhten Kortisolkonzentrationen auf, so dass neben einer Erhöhung der nächtlichen Kortikosteroidkonzentrationen auch andere Faktoren an einer Veränderung der GR Funktion bei Patienten mit Depression beiteiligt zu sein scheinen (Holsboer 2000; Modell et al. 1997). Weiterhin beobachteten wir, dass männliche Patienten mit atypischer Major Depression keine Umverteilung des Tiefschlaf-Quotienten und der ‘delta sleep ratio‘ zeigten (siehe Kapitel 8). Somit lässt sich vermuten, dass geschlechtsspezifische Faktoren, eine Rolle spielen könnten für die Reduktion des Tiefschlaf-Quotienten und der ‘delta sleep ratio‘ bei im Rahmen einer Major Depression.

Da Östrogene die GR Funktion verstärken können (Ferrini et al. 1999; Redei et al. 1994), erscheint es möglich, dass die vermutete Funktionsänderung des GR im Rahmen einer Major Depression geschlechtsspezifisch ist. Interessanterweise wurde vermutet, dass vor allem ein Ungleichgewicht zwischen MR und GR Funktion eine wichtige Rolle für die Pathophysiologie der Major Depression spielen könnte (Young et al. 2003). So könnte die veränderte Tiefschlafverteilung Ausdruck eines relativen Überwiegens der GR sein, während eine primäre Reduktion von Tiefschlaf durch eine gleichwertige Aktivitätsminderung beider Kortikoidrezeptoren bedingt sein könnte.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass eine Stimulierung der serotonergen Neurotransmission die ‘delta sleep ratio‘ und den Tiefschlaf-Quotienten erhöht (Murck et al. 2001). Somit könnte auch eine verminderte serotonerge Neurotransmission an der beobachteten Reduktion der ‘delta sleep ratio‘ und des Tiefschlaf-Quotienten, insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen mit Major Depression, beteiligt sein. Ob die Unterschiedlichkeit der schlafendokrinen Veränderungen zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen mit Major Depression Unterschiede in der zugrundeliegenden Pathophysiologie widerspiegelt, wie von manchen Autoren postuliert wird (Asnis et al. 1995; Thase 1998), kann derzeit noch nicht schlüssig beantwortet werden. Es wurde jedoch bereits früher beschrieben, dass vor allem ältere Patientinnen mit Major Depression eine Erhöhung der Kortisolsekretion (Akil et al. 1993; Asnis et al. 1981), sowie eine deutlichere Störung der Schlafregulation und einer Steigerung zentraler noradrenerger Funktionen aufweisen (Wong et al. 2000). Aufsteigende noradrenerge Projektionen vom LC und anderen Hirnstamm Gebieten fördern die HPA Aktivität und Arousal (Aston-Jones and Bloom 1981; Dayas et al. 2000), während Östrogene einen hemmenden Einfluss auf die Aktivität dieser Neurone ausüben (Dayas et al. 2000; Del Rio et al. 1998). So könnte der Abfall gonadaler Steroide, und insbesondere der Östrogene, nach der Menopause zu einer Verstärkung der HPA Aktivität und der Schlafstörungen im Rahmen einer Major Depression, wie in dieser Studie beschrieben, beitragen.

7 Geschlechtsspezifische Unterschiede der schlafendokrinen Regulation bei Patienten mit Major Depression

Eine zusätzliche Beschreibung des Studiendesigns, der Ergebnisse und eine Diskussion derselben finden sich in den beiden entsprechenden Publikationen (Antonijevic et al. 2000a; Antonijevic et al. 2000b).

7.1 Einleitung

Neben dem Abfall gonadaler Steroide im Alter, spielen auch andere Faktoren eine wichtige Rolle für die altersabhängigen Veränderungen der schlafendokrinen Regulation. So wurde postuliert, dass die Abnahme von Tiefschlaf und Delta Aktivität und der Schlafkontinuität bei älteren gesunden Menschen (Bliwise 1993; Gaudreau et al. 2001; Hoch et al. 1994; Lauer et al. 1991; Van Coevorden et al. 1991) Ausdruck eine Verschiebung des Verhältnisses von CRH zu GHRH zugunsten von CRH sei (Guldner et al. 1997; Steiger and Holsboer 1997). Auch die GH Freisetzung ist im Alter erniedrigt, wobei berichtet wurde, dass dies nicht nur Ausdruck einer verminderten GHRH Sekretion sei, sondern dass auch eine vermehrte Freisetzung von Somatostatin als auch eine verminderte Ansprechbarkeit der Hypophyse für GHRH dazu beitragen könne (Ghigo et al. 1990; Shibasaki et al. 1984).

Im Gegensatz zu den oben genannten schlafendokrinen Veränderungen ist eine Erhöhung der Kortisol Sekretion im Alter umstritten, da sowohl erhöhte als auch erniedrigte Kortisolwerte bei gesunden älteren Menschen beschrieben wurden [(Copinschi and Van Cauter 1995; Van Cauter et al. 1996; Van Coevorden et al. 1991), siehe auch Kapitel 6]. Zusammengenommen unterstützen diese Befunde die Vermutung, dass die hypothalamischen Releasing Hormone neben der Regulation der hypophysäre Hormonfreisetzung auch weitere zentrale Effekte haben, die sich nicht zwangsläufig in den hypophysären Hormonprofilen widerspiegeln.

Anders als im Alter werden die schlafendokrinen Veränderungen bei Patienten mit Major Depression primär der vermehrten Freisetzung von CRH und einer erhöhten Aktivität der HPA Achse zugeschrieben, die letztlich auch zu einer Verschiebung des Verhältnisses von CRH zu GHRH zugunsten von CRH führen (Ehlers and Kupfer 1987; Holsboer 1995; Steiger and Holsboer 1997). Somit stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit Major Depression die Gabe von GHRH, ähnlich wie bei jungen gesunden Menschen, Tiefschlaf und Schlafkontinuität fördern kann (Kerkhofs et al. 1993; Marshall et al. 1996; Steiger et al. 1992). In einer ersten Pilotstudie an 10 Patienten mit Major Depression zeigte sich jedoch nur ein sehr diskreter Effekt von GHRH auf schlafendokrine Parameter (Steiger et al. 1994). In dieser Studie war jedoch die Patientengruppe sehr klein und bestand sowohl

aus weiblichen als auch männlichen Patienten. Die bisher publizierten wenigen Untersuchungen zum Einfluss von Alter und Geschlecht auf das Schlaf EEG und die zirkadiane Hormonsekretion bei Gesunden (Ehlers and Kupfer 1997; Van Cauter et al. 1996) und auf das Schlaf EEG bei Patienten mit Major Depression (Armitage et al. 2000b; Reynolds et al. 1990) deuten auf geschlechtsspezifische Alterungsprozesse hin. Die Studien an Patienten beschränken sind jedoch auf ambulante Patienten (Armitage et al. 2000b; Reynolds et al. 1990), die häufig weniger ausgeprägte Veränderungen aufweisen und besser auf eine psychotherapeutische Behandlung ansprechen als stationär behandelte Patienten (Thase et al. 1997).

Da ich in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben habe, dass sowohl das Alter als auch das Geschlecht eine Rolle in der schlafendokrinen Regulation spielen kann, schien es angebracht, die Effekte von GHRH in einem größeren Kollektiv stationärer Patienten mit Major Depression und alters- und geschlechtsgematchter gesunder Kontrollpersonen zu untersuchen.

7.2 Studiendesign

Insgesamt nahmen 42 Patienten mit Major Depression (19 Frauen und 23 Männer) und 42 alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen (21 Frauen und 21 Männer) an der Studie teil. Alle Teilnehmer verbrachten drei aufeinander folgenden Nächte im Schlaflabor, wobei die erste Nacht zur Eingewöhnung diente, und in den beiden nachfolgenden Nächte sowohl das Schlaf EEG abgeleitet als auch nächtliche Blutproben in 20-minütigen Abständen abgenommen wurden. In den Blutproben wurde GH, ACTH und Kortisol bestimmt. In einer der Untersuchungsnächte, wobei die Reihenfolge randomisiert war, wurde GHRH in 4 Bolusinjektionen zu je 50 µg, in stündlichen Abständen von 22:00 h bis 01:00 h verabreicht, in der anderen Untersuchungsnacht wurde Plazebo (isotonische Kochsalzlösung) injiziert.

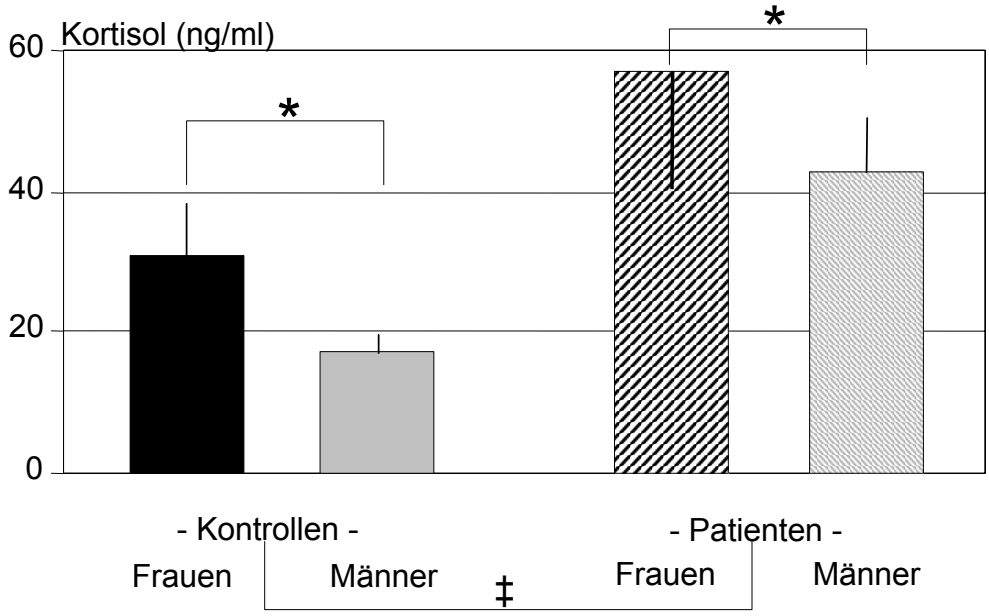
Die statistische Analyse erfolgte mittels MANCOVA für wiederholte Messungen, mit dem Effekt der GHRH Gabe als ‘within-subject’ Faktor und der Diagnose, dem Geschlecht und der Nacht der aktiven Behandlung als ‘between-subjects’ Faktoren und dem Alter als Kovariate. Die Veränderungen der Schlaf-EEG Parameter sind angegeben als Prozent der Plazebo Werte.

7.3 Ergebnisse

7.3.1 Nächtliche Hormonsekretion

Bei depressiven Patienten fanden sich höhere Werte für ACTH und Kortisol, die vor allem in der ersten Nachthälfte signifikant höher lagen als bei den Kontrollen. Patienten wiesen auch signifikant höhere Konzentrationen für Kortisol am nächtlichen Nadir auf im Vergleich zu den Kontrollen. Weiterhin fanden wir bei Frauen im Vergleich zu Männern diagnose-übergreifend eine signifikant höhere Kortisolkonzentration am Nadir (siehe Abbildung 20).

Patienten zeigte auch einen signifikanten linearen Anstieg der mittleren nächtlichen Kortisolkonzentration mit ansteigendem Alter ($r=0.42$, $p<0.01$), während diese Korrelation bei gesunden Probanden nicht zu beobachten war. Eine weitere Differenzierung zeigte, dass der Anstieg der Kortisolsekretion während der Nacht vor allem bei Frauen mit Major Depression zu sehen war ($r=0.52$, $p<0.05$). Eine Korrelation zwischen Alter und der nächtlichen ACTH Sekretion wurde nicht gefunden.



* = signifikanter Geschlechtseffekt; ‡ = signifikanter Effekt der Diagnose

Abbildung 20: Kortisolkonzentration am Nadir – Patienten vs Kontrollen

Die mittlere Kortisolkonzentration am nächtlichen Tiefpunkt (Nadir) der Kortisolkonzentration war bei Patienten mit Depression signifikant höher im Vergleich zu den gesunden Kontrollen [$F(1, 72) = 8.5$, $p<0.01$]. Weiterhin hatte das Geschlecht, diagnose-übergreifend, einen signifikanten Effekt: So fanden wir bei Männern jeweils niedrigere Konzentrationen als bei der entsprechenden weiblichen Gruppe [$F(1, 72) = 6.7$, $p<0.01$]. Angaben als Mittelwert± Standardfehler.

Die Gabe von GHRH führte unabhängig von der Diagnose zu einer Verminderung der ACTH Werte in der ersten Nachthälfte bei Männern und einer Erhöhung bei Frauen, so dass wir eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Behandlung errechneten. In der zweiten Nachthälfte zeigte sich ein Trend für einen ähnlicher Befund im Hinblick auf Kortisol (siehe Abbildung 21).

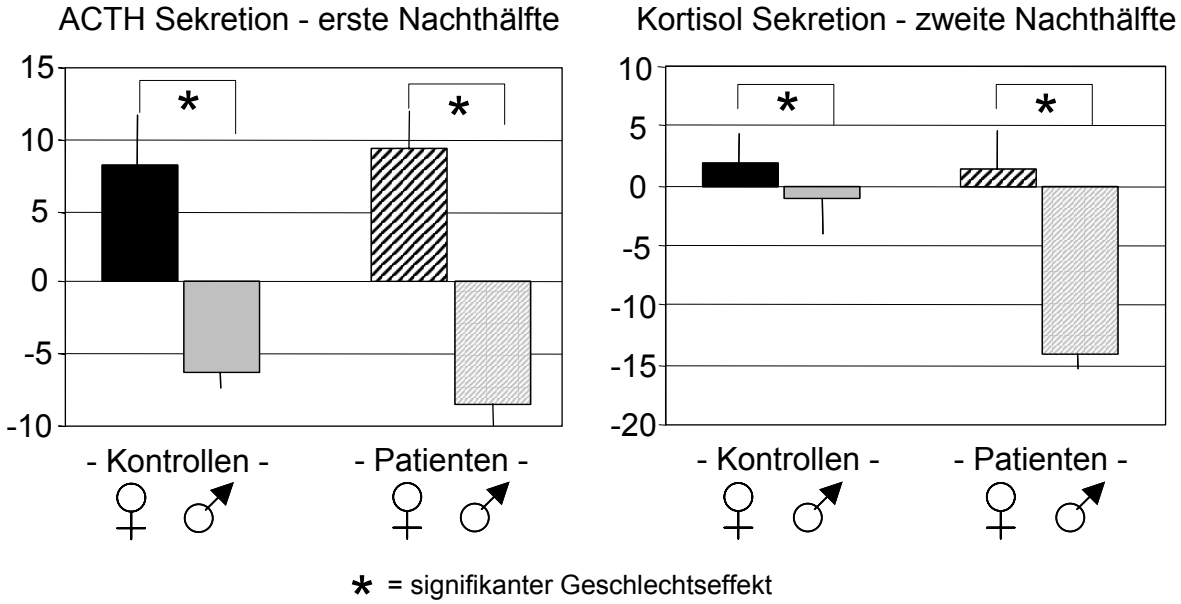


Abbildung 21: Effekt von GHRH auf Kortisol und ACTH - Prozent Änderung von Plazebo

Der Effekt der GHRH Gabe auf die ACTH und Kortisolkonzentration, ausgedrückt als Prozent Änderung der jeweiligen Konzentration von den Werten in der Plazebo Nacht, zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die Unterschiede waren besonders deutlich für ACTH in der ersten Nachthälfte [$F(1, 72) = 5.4$, $p<0.05$) und für Kortisol ($F(1, 72) = 4.9$, $p<0.05$] in der zweiten Nachthälfte. Hingegen war der Einfluss der Diagnose Major Depression nicht signifikant. Angaben als Mittelwert±Standardfehler.

Interessanterweise fanden wir selektiv bei Patienten eine inverse Korrelation sowohl für ACTH als auch für Kortisol mit NREM Schlaf ($r=-0.43$ und $r=-0.42$, jedes $p<0.05$).

7.3.2 Schlaf-EEG Analysen

Die konventionelle Schlaf-EEG Auswertung zeigte, dass Patienten mit Major Depression im Vergleich zu den Kontrollen deutlich mehr intermittierende Wachzeiten hatten, eine reduzierte Schlafeffizienz, eine kürzere REM Latenz und eine höhere REM Dichte. Weiterhin zeigte die Analyse der einzelnen Schlafstadien, berechnet als Prozent der Gesamtschlafdauer (SPT = sleep period time), dass Patienten mit Major Depression

deutlich mehr Wachzeiten, deutlich weniger Stadium II und weniger NREM Schlaf (Stadium II, III und IV zusammengefasst) aufwiesen. Hinsichtlich der Tiefschlafdauer fanden wir keinen signifikanten Einfluss der Diagnose Major Depression, dafür aber einen Einfluss des Geschlechts: Frauen wiesen mehr Tiefschlaf auf als die entsprechenden männlichen Vergleichsgruppen. Diese geschlechtsspezifische Differenz war besonders deutlich bei den Patienten zu beobachten [Tiefschlafdauer (Mittelwert±Standardfehler) bei männlichen und weiblichen Patienten: 16.9±4.9 vs 41.4±9.1 Minuten]. Ähnliche Befunde zeigten sich für die intermittierende Wachzeit und die Anzahl der Aufwachphasen in der Nacht, die bei Frauen unabhängig von der Diagnose kürzer bzw. geringer waren.

Weiterhin beobachteten wir eine negative Korrelation zwischen Alter und Tiefschlafdauer bei Patienten und Kontrollen ($r=-0.49$ und $r=-0.45$, jedes $p=<0.01$), während die intermittierenden Wachzeiten sowie die Anzahl der Aufwachphasen nur bei Kontrollen negativ mit dem Alter korreliert waren. Die spektralanalytische Auswertung zeigte eine negative Korrelation zwischen Delta Aktivität und Alter lediglich bei den Kontrollen ($r= -0.42$, $p<0.05$), während bei Patienten, aber nicht den Kontrollen, eine inverse Beziehung zwischen Alter und Sigma Aktivität zu beobachten war ($r=-0.44$, $p<0.05$).

Da wir in den vorangehenden Kapiteln Veränderungen der ‘delta sleep ratio’ wiederholt beschrieben haben, untersuchten wir auch in diesem größeren Kollektiv einerseits den Einfluss der Diagnose und des Geschlechts auf die ‘delta sleep ratio’ und andererseits eine mögliche Altersabhängigkeit (siehe Tabelle 4 und Abbildung 22).

Tabelle 4: ‘delta sleep ratio’ bei Patienten und Kontrollen, Einfluss des Alters

Diagnose	Mittel-wert	±	Standard-fehler	Korrelation mit Alter
gesunde Frauen	1.45	±	0.17	r=-0.61 (p<0.05)
gesunde Männer	1.64	±	0.17	r= 0.03 n.s.
depressive Frauen	1.02	±	0.19*	r= 0.38 n.s.
depressive Männer	1.22	±	0.18*	r=-0.31 n.s.

n.s. = nicht signifikant; * = signifikanter Effekt der Diagnose

Patienten mit Major Depression zeigten, im Vergleich zu Kontrollen eine signifikante Reduktion der ‘delta sleep ratio’ [$F (3, 71) = 5.5$, $p<0.05$]. Lediglich bei gesunden Frauen fand sich ein signifikanter linearer Abfall der ‘delta sleep ratio’ im Alter (siehe auch Tabelle 4 und Abbildung 22), während sich bei gesunden Männern und Patienten keine lineare Beziehung für Alter und ‘delta sleep ratio’ zeigte.

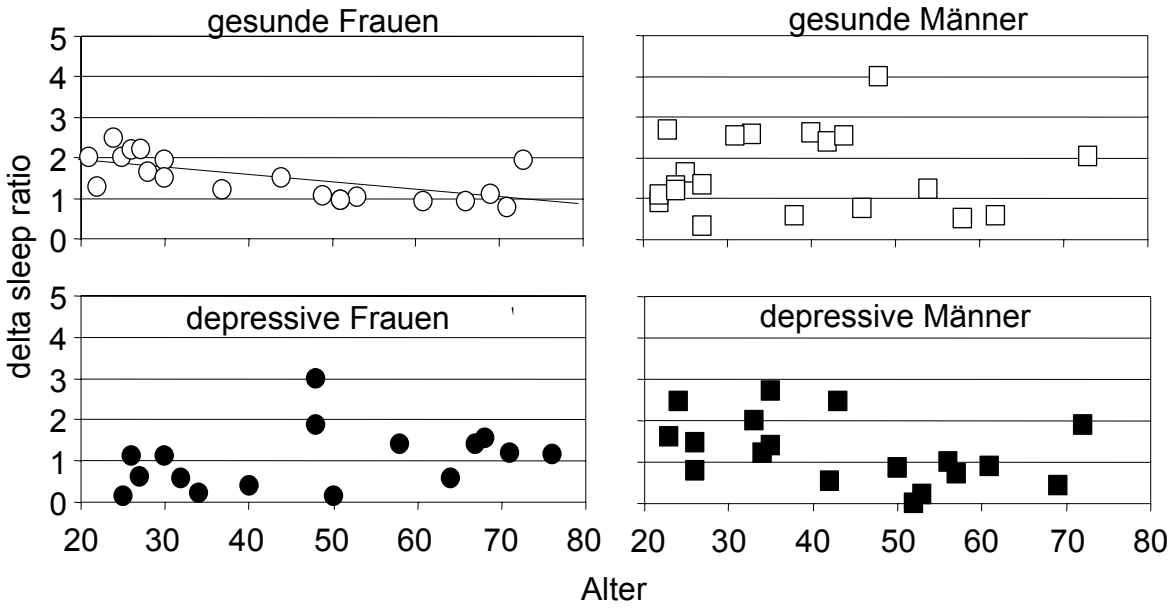


Abbildung 22: ‘delta sleep ratio” - Einfluss von Diagnose, Alter und Geschlecht

Die ‘delta sleep ratio’, angezeigt für jeden Probanden und Patienten, zeigte lediglich bei gesunden Frauen eine inverse lineare Beziehung mit dem Alter ($r=-0.61$, $p<0.05$). Sowohl bei gesunden Männern als auch bei Patienten mit Major Depression war eine solche Beziehung, unabhängig vom Geschlecht, nicht zu beobachten (siehe auch Tabelle 4).

Für die Effekte der GHRH Gabe fanden wir ähnlich wie für ACTH und Kortisol eine signifikante Interaktion für Geschlecht und Behandlung bei den konventionellen Schlaf-EEG Parametern (siehe Tabelle 5): Die Gabe von GHRH verbesserte bei Männern, unabhängig von der Diagnose aber bei Patienten deutlicher als bei den Kontrollen, den Schlaf. Hingegen zeigten Frauen, und zwar sowohl Patientinnen als auch gesunde Kontrollen, eine Verschlechterung des Schlafes, so dass insgesamt eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Behandlung für die Schlafeffizienz, die intermittierende Wachzeit, Stadium II und Tiefschlaf beobachtet wurde [$F(1, 65) = 6.5$, 3.8, 7.1 und 6.8, jedes $p<0.05$].

Tabelle 5: Schlaf-EEG Veränderungen unter GHRH - Einfluss des Geschlechts

Diagnose / Schlaf EEG Parameter[1] [1]als prozentuale Änderungen von Plazebo	Schlaf-effizienz*	Intermittierende Wachzeit*	Stadium II*	Tiefschlaf*
gesunde Frauen	-3.1 ± 2.1	79.6 ± 27.5	-1.8 ± 0.2	-6.3 ± 1.0
gesunde Männer	1.2 ± 1.8	-5.2 ± 5.3	3.8 ± 3.1	2.5 ± 0.7
depressive Frauen	-10.8 ± 6.5	42.3 ± 28.9	-8.4 ± 9.7	-9.2 ± 2.2
depressive Männer	19.4 ± 9.0	-14.4 ± 12.3	10.9 ± 6.8	4.1 ± 2.2

* = signifikanter Effekt des Geschlechts auf die Veränderungen unter GHRH Gabe

Insbesondere zeigten Männer unter GHRH im Vergleich zur Plazebo Nacht eine bessere Schlafeffizienz und eine insgesamt kürzere intermittierende Wachzeit sowie eine Verlängerung der Dauer von Stadium II und Tiefschlaf (siehe auch (Antonijevic et al. 2000b). Im Gegensatz dazu beobachteten wir bei Frauen genau gegensätzliche Effekte, nämlich eine schlechtere Schlafeffizienz, eine Zunahme der Wachzeiten und eine Abnahme der Dauer von Stadium II und Tiefschlaf. In der Spektralanalyse fanden wir keine signifikanten Effekte von GHRH.

7.4 Diskussion

Unsere Studie unterstreicht, dass sowohl Geschlecht als auch Alter eine maßgebliche Rolle spielen für die Ausgestaltung der schlafendokrinen Veränderungen bei Patienten mit Major Depression und auch für mögliche therapeutische Interventionen.

Erhöhte Werte für Kortisol sind wiederholt bei Patienten mit Major Depression beschrieben (Linkowski et al. 1987; Rubin et al. 1987; Steiger et al. 1994) und als Ausdruck einer erhöhten HPA Aktivität bei vermehrter hypothalamischer CRH Sekretion interpretiert worden (Holsboer 1995; Nemeroff 1988). Die hier beschriebene Erhöhung von Kortisol als auch ACTH vor allem zu Beginn der Nacht, wenn normalerweise die Werte für ACTH und Kortisol ihren niedrigsten Wert erreichen, unterstützt insbesondere die Hypothese, dass der Überaktivität der HPA Achse bei Patienten mit Major Depression eine verminderte negative Rückkopplung zugrunde liegt (Holsboer and Barden 1996; Holsboer 2000; Modell et al. 1997). Die physiologische Relevanz dieser neuroendokrinen Störung wird verdeutlicht durch die ausschliesslich bei Patienten gefundene inverse Beziehung zwischen der nächtlichen ACTH- und Kortisolkonzentration und der NREM Schlafdauer. Frauen, sowohl Patientinnen als auch Kontrollen, zeigten höhere Kortisolwerte als die entsprechenden männlichen Vergleichsgruppen. Weiterhin

beobachteten wir einen altersabhängigen linearen Anstieg der nächtlichen Kortisolkonzentration vor allem bei Patientinnen. Auch ist eine geringere Supprimierbarkeit der Kortisolsekretion durch Dexamethason bei Frauen im Vergleich zu Männern mit Major Depression beschrieben worden (Deshauer et al. 1999). Da eine geringere negative Rückkopplung über GR und MR bei weibliche Tieren beschrieben wurde (Burgess and Handa 1992; Turner 1997) und bei älteren Frauen eine geringere Elastizität bei erhöhter Grundaktivität der HPA Achse beobachtet wurde (Born et al. 1995; Heuser et al. 1994; Seeman et al. 1995), lassen unsere Daten die Hypothese zu, dass Major Depression, weibliches Geschlecht und ansteigendes Alter synergistisch zu einer Überaktivität der HPA Achse und einer vermehrten zerebralen CRH Sekretion beitragen können. Diese Hypothese wird gestützt durch Studien, die bei weiblichen Tieren einerseits eine geringere negative Rückkopplung durch Kortisol fanden (Burgess and Handa 1992; Handa et al. 1994), aber andererseits eine Stärkung der negativen Rückkopplung von Kortisol nach Gabe von Östrogen beobachteten (Ferrini et al. 1999; Redei et al. 1994). Daher kann man bei Frauen mit zunehmendem Alter von einer verminderten negativen Rückkopplung ausgehen. Weiterhin wurde eine Hemmung der Gonadotropinfreisetzung und der Gonadenfunktion mit verminderter gonadaler Steroidsynthese durch CRH beschrieben (Rivier and Rivest 1991; Sirinathsinghji et al. 1983), so dass dieser Mechanismus auch bei jüngeren Patientinnen mit Major Depression zu einer relativen Östrogenverminderung führen und die HPA Überaktivität begünstigen kann.

Andererseits haben wir demonstriert, dass die Gabe von GHRH gegensätzliche Effekte bei Männern und Frauen haben kann. Während bei Männern insgesamt positive Effekte, nämlich eine Reduktion der HPA Aktivität, eine verbesserte Schlafeffizienz und eine Vermehrung von Stadium II und Tiefschlaf zu verzeichnen waren, beobachteten wir bei Frauen gegenteilige und negative Effekte. Somit könnten diese Befunde dahingehen interpretiert werden, dass die Gabe von GHRH bei Männer, und vor allem bei depressiven Männern, einer vermehrten CRH Freisetzung und den damit verbundenen schlafendokrinen Störungen entgegenwirken kann. Bei Frauen hingegen scheint entweder die Verschiebung des Verhältnisses von CRH und GHRH zugunsten von CRH ausgeprägter zu sein oder es wirken weitere wichtige Faktoren an den schlafendokrinen Störungen mit, die durch die Gabe von GHRH nicht oder nicht ausreichend günstig beeinflusst werden.

Bereits im Kapitel 4 habe ich die Hypothese aufgestellt, dass zu Beginn der Nacht die zerebrale CRH Freisetzung bei Frauen größer ist als bei Männern [siehe auch (Antonijevic et al. 1999b)], die durch tierexperimentelle Befunde unterstützt wird (Hiroshige et al. 1973). Andererseits zeigten Frauen, und insbesondere Patientinnen mit Major

Depression, im Gegensatz zu männlichen Patienten, keine deutliche Verminderung von Tiefschlaf. Ein ähnlicher Befund wurde in einer früheren Untersuchung an ambulanten Patienten mit Depression erhoben (Reynolds et al. 1990). Somit scheint eine Tiefschlafverminderung als charakteristische Veränderung im Rahmen einer Major Depression nicht allgemein gültig zu sein, sondern primär bei männlichen und älteren (männlichen und weiblichen) Patienten aufzutreten [siehe auch Kapitel 6 und (Antonijevic et al. 2003)]. Da es Hinweise dafür gibt, dass gerade jüngere Frauen mit Major Depression häufig sogenannte atypische Symptome aufweisen, zu denen insbesondere auch ein vermehrtes Schlafbedürfnis gezählt wird (Angst et al. 2002; Thase et al. 1991; Thase 1998), scheint eine detailliertere Untersuchung der schlafendokrinen Veränderungen bei Patienten mit atypischen Symptomen indiziert [siehe auch Kapitel 8]. In Anbetracht der Arbeiten die geschlechtsspezifische psychopharmakologische Behandlungserfolge beschrieben haben (Murck et al. 2003; Quitkin et al. 2002), könnten unsere Befunde dazu beitragen die Relevanz einer geschlechtsspezifischen Behandlung zu unterstützen.

Im Gegensatz dazu bestätigte unsere Untersuchung die deutliche Reduktion von Schlafstadium II bei Patienten mit Major Depression, unabhängig vom Geschlecht. Diese Stadium II Erniedrigung bei Patienten mit Major Depression ist bisher wenig beachtet worden, obwohl einige Autoren darüber berichtet und auch eine Verbindung zum Schweregrad der Depression beschrieben haben (Holsboer-Trachsler et al. 1994; Lauer et al. 1991; Stefos et al. 1998). Da Stadium II und die typischen Graphoelemente, K-Komplexe und Schlafspindeln, in Zusammenhang mit kognitiven Funktionen gebracht werden (Gais et al. 2002; Reynolds et al. 1988; Salzarulo et al. 1997; Schulz and Salzarulo 1997; Spiegel et al. 1999), könnte die Verminderung von Stadium II bei Patienten mit Major Depression und im Alter zu kognitiven Störungen beitragen. Ob GHRH, aufgrund seiner Stimulation von Stadium II zumindest bei Männer auch einen kognitionsfördernden Effekt hat, muss in weiteren Studien geprüft werden.

Auch beobachteten wir bei Patienten mit Major Depression unabhängig vom Geschlecht eine reduzierte ‘delta sleep ratio’. Eine verminderte ‘delta sleep ratio’ bei Patienten mit Major Depression wurde erstmalig von Kupfer und Kollegen beschrieben und mit einer prädiktiven Wertigkeit assoziiert (Buysse et al. 1997; Kupfer et al. 1990). Dennoch hat dieser Parameter bisher wenig Beachtung gefunden, womöglich mit bedingt durch die weiterhin ungeklärten Pathomechanismen die diese Veränderungen bewirken (siehe auch Kapitel 5, 6, 8 und 9). Interessanterweise wurde eine Abnahme der ‘delta sleep ratio’ im Alter sowohl bei gesunden Frauen als auch bei ambulanten Patientinnen mit Major Depression beschrieben (Buysse et al. 1998). Wir hingegen beobachteten eine inverse

Korrelation zwischen Alter und ‘delta sleep ratio’ nur bei gesunden Frauen. Da in unsere Untersuchung nur stationäre Patienten mit Major Depression aufgenommen wurden, und die ‘delta sleep ratio’ bei Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen deutlich verringert war (während keine klare Verminderung in der oben genannten Arbeit von Buysse und Kollegen beschrieben wurde), scheint es möglich, dass die Abnahme der ‘delta sleep ratio’ auch einen Marker für den Schweregrad der depressiven Symptomatik darstellt. Diese Vermutung wird unterstützt durch unsere Befunde einer veränderten Altersabhängigkeit weiterer depressions-typischer Schlaf-EEG Parameter. So fanden wir einen Abfall von Tiefschlaf im Alter bei Patienten und Kontrollen, während die altersabhängige Verminderung von Delta Aktivität nur bei Kontrollen zu sehen war. Dafür fanden wir bei Patienten, aber nicht bei Kontrollen, eine Reduktion der Sigma Aktivität im Alter.

Delta und Sigma Aktivität spiegeln unterschiedliche Hyperpolarisationsgrade in thalamischen Kerngebieten wider, nämlich eine maximale Hyperpolarisation bei Auftreten von Delta Aktivität, und eine weniger ausgeprägte Hyperpolarisation bei Auftreten von Sigma Aktivität (Dijk et al. 1993; Nunez et al. 1992). Da CRH thalamische Neurone hyperpolarisiert (Eberly et al. 1983) und sowohl bei Tieren als auch bei Menschen Sigma Aktivität fördert [(Antonijevic et al. 1999a; Ehlers et al. 1986) und Kapitel 3], wären unsere Befunde vereinbar mit der Hypothese, dass bei Patienten mit Major Depression thalamische Neurone aufgrund der erhöhten CRH Freisetzung nicht vollständig hyperpolarisiert werden können und daher die normale altersbedingte Abnahme der Hyperpolarisation bei Patienten mit Depression von einem weniger hyperpolarisierten Ausgangswert ausgeht, ansonsten aber nahezu parallel verschoben zur Abnahme bei Gesunden abläuft.

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass das Geschlecht nicht nur die schlafendokrine Regulation bei gesunden Kontrollen und insbesondere Patienten mit Major Depression moduliert, sondern auch therapeutische Behandlungsansätze beeinflussen kann.

8 Schlafendokrine Befunde bei Patienten mit Major Depression in Abhängigkeit von klinischen Merkmalen – atypische vs nicht typische Symptome

Weiterhin haben wir eine Beschreibung der Patienten, des Studiendesigns und der Ergebnisse, sowie die Diskussion der Daten in einer Publikation zusammengefasst und zur Publikation eingereicht (Antonijevic et al. 2003).

8.1 Einleitung

Wie ich in Kapitel 7 dargestellt habe, legen unsere Befunde nahe, dass die einer Major Depression zugrundeliegende Pathphysiologie als auch ein psychopharmakologischer Behandlungserfolg durch das Geschlecht beeinflusst werden können. Obwohl allgemein die Inzidenz depressiver Erkrankungen bei Frauen höher angegeben wird als bei Männern (Angst et al. 2002; Bebbington et al. 1998; Maes 2002), gibt es nur wenige Ansätze hinsichtlich einer neurobiologischen Grundlage für eine solche Geschlechtsdifferenz (Murck 2002). Eine indirekte Unterstützung für die Wichtigkeit des Geschlechts, und insbesondere für die klinische Ausgestaltung der depressiven Symptomatik, kann man aus zwei kürzlich erschienen Arbeiten ableiten. Eine Arbeit zeigte, dass bei gegengeschlechtlichen dizygoten Zwillingspaaren die weiblichen Zwillinge signifikant häufiger Fatigue, vermehrtes Schlafbedürfnis und eine psychomotorische Verlangsamung im Rahmen depressiver Episoden entwickelten, während die männlichen Zwillinge häufiger Schlaflosigkeit und Agitiertheit berichteten (Khan et al. 2002). Unterstützt wird die Hypothese, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die klinischen Symptomatik der Depression ausübt auch durch eine große und langjährige Untersuchung, die versuchte das Konzept der atypischen Depression zu validieren (Angst et al. 2002). Die Autoren beschreiben darin eine ähnliche Inzidenz für nicht atypische Symptome im Rahmen einer Depression bei Frauen und Männern, aber eine fast vierfach höhere Inzidenz atypischer Symptome bei Frauen.

Obwohl das Konzept der atypischen Depression bereits seit vielen Jahren immer wieder diskutiert wird (Anisman et al. 1999a; Asnis et al. 1995; Frank et al. 1988; McGrath et al. 1992; Quitkin et al. 1993; Wager et al. 1990), so herrscht doch bis heute Uneinigkeit hinsichtlich der exakten diagnostischen Kriterien. Im DSM-IV wird für die Diagnose einer Depression mit atypischen Merkmalen gefordert, dass melancholische Symptome ausgeschlossen wurden, dass Patienten auslenkbar sind (notwendiges A Kriterium) und dass sie mindestens zwei der sogenannten umgekehrten neurovegetativen Symptome aufweisen (Gewichtszunahme oder vermehrter Appetit, Hypersomnie, bleierne Schwere und/oder eine lange bestehende Überempfindlichkeit auf Zurückweisung). Insbesondere

bei dem Kriterium der Überempfindlichkeit auf Zurückweisung ('rejection sensitivity') scheint es sich eher um einen Persönlichkeitszug als ein Symptom einer depressiven Episode zu handeln, während die erhaltene Auslenkbarkeit eher den Schweregrad der Depression als atypische Symptome widerzuspiegeln scheint (Angst et al. 2002; Parker et al. 2002).

Einige Untersuchungen zeigten ein besonderes neuroendokrines Muster bei Patienten mit atypischer Depression, einschliesslich einer reduzierten HPA Aktivität mit verstärkter negativer Rückkopplung sowie einer geringeren Veränderung noradrenerger Transmittersysteme (Asnis et al. 1995; Gold and Chrousos 2002; Levitan et al. 2002). Hinsichtlich der Schlaf-EEG Veränderungen sind bei atypischer Depression keine oder nur sehr diskrete Veränderungen beschrieben worden (Quitkin et al. 1985; Wager et al. 1990), wobei in diesen Studien weder eine spektralanalytische noch eine zyklenweise Auswertung durchgeführt wurde. Da berichtet wurde, dass eine atypische Depression früher beginnt, einen eher chronischen und schweren Verlauf nimmt und schlechter auf trizyklische Antidepressiva anspricht, scheint eine frühe Erkennung und adäquate Behandlung besonders wichtig (Agosti and Stewart 2001; Agosti and McGrath 2002; Angst et al. 2002; McGrath et al. 2000; Murck 2002; Quitkin et al. 1997; Stewart et al. 2002). Daher wollten wir anhand schlafendokriner Untersuchungen versuchen, die neurobiologischen Veränderungen bei Patienten mit atypischer im Vergleich zu Patienten mit nicht atypischer Depression sowie eine mögliche Geschlechtsspezifität zu erfassen.

8.2 Studiendesign

Insgesamt nahmen 39 Patienten mit Major Depression (16 mit atypischen und 23 mit nicht atypischen Symptomen) an der Studie teil. Wie in Kapitel 7 dargestellt, unterzogen sich alle Patienten neben einer ausführlichen psychiatrischen Untersuchung, auch körperlichen und labortechnischen Untersuchungen. Die Diagnose einer atypischen Depression wurde retrospektiv gestellt, basierend auf den Kriterien des DSM-IV, anhand der klinischen Dokumentation entsprechender Symptome, so dass die meisten Patienten über Hypersomnie, vermehrten Appetit und/oder eine Gewichtszunahme berichteten. Die Patienten hatten jedoch einen normalen 'body mass index' zwischen 20 – 26 kg/m^2.

Die Patienten verbrachten drei aufeinander folgende Nächte im Schlaflabor; die erste Nacht diente als Eingewöhnungsnacht, in den beiden anderen Nächte wurde ein Schlaf EEG abgeleitet, sowie Blutproben in 20-minütigen Abständen zwischen 22:00 und 07:00 h entnommen zur Bestimmung von ACTH, Kortisol und GH. Die statische Analyse erfolgte mittels einer MANCOVA, mit Depressions-Subtyp (atypisch vs nicht atypisch) und Geschlecht als 'between-subjects' Faktoren und Alter als Kovariate (D.F. 1, 34 für die

statistische Analyse der Hormonveränderungen, und D.F. 1, 29 für die Schlaf-EEG Auswertung).

8.3 Ergebnisse

Die Patientengruppen mit nicht atypischer und atypischer Depression waren nicht signifikant unterschiedlich hinsichtlich des Alters (im Mittel zwischen 40 - 48 Jahre), hingegen fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des HAMD Wertes. So erreichten die Patienten mit atypischen Merkmalen 21.8±3.4 und 22.5±3.6 (Frauen und Männer), während Patienten mit nicht atypischen Merkmalen höhere Werte aufwiesen (27.2±6.7 und 27.9±6.0 bei Frauen und Männern). Der HAMD Score zeigte jedoch keine statistisch signifikante Beziehung zu den untersuchten schlafendokrinen Parametern, so dass der HAMD Score nicht als Kovariate in die finale statistische Analyse einbezogen wurde.

Kein signifikanter Effekt wurde beobachtet für die nächtliche Hormonsekretion bei Patienten mit atypischen vs nicht atypischen Merkmalen. Dennoch waren die Kortisolwerte in der ersten Nachthälfte niedriger bei Patienten mit atypischen Merkmalen (siehe Abbildung 23).

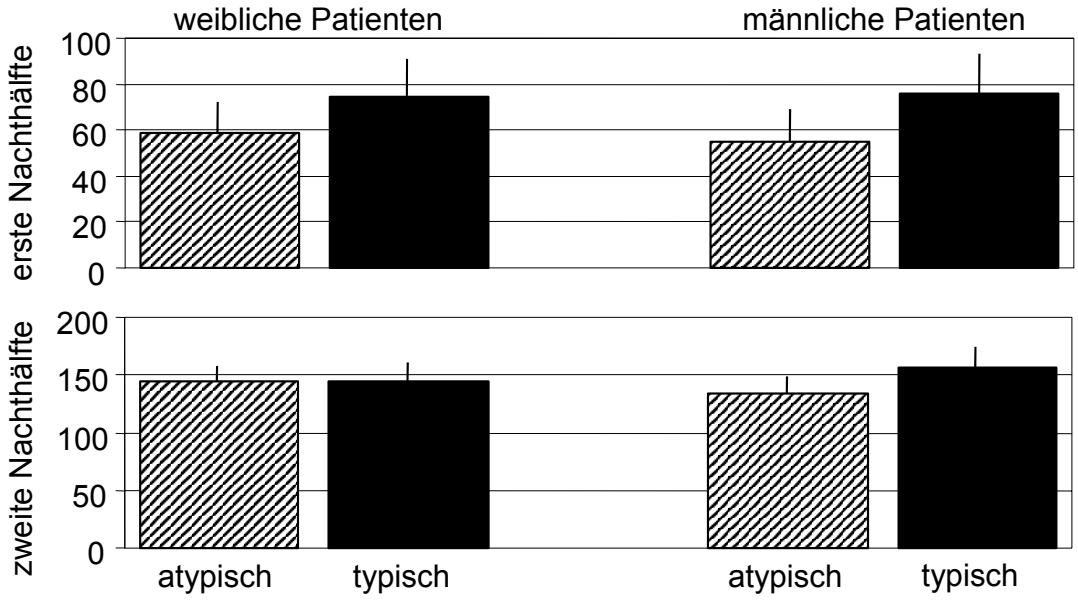


Abbildung 23: Nächtliche Kortisolkonzentration (ng/ml) - erste / zweite Nachthälfte

Die mittlere Konzentration von Kortisol (ng/ml) in der Plazebo Nacht bei Patienten mit einer akuten depressiven Episode war etwas aber nicht signifikant höher bei Patienten mit typischen im Vergleich zu Patienten mit atypischen depressiven Merkmalen vor allem in der ersten Nachthälfte. Angaben als Mittelwert±Standardfehler.

Die Einteilung der Patienten nach atypischen vs nicht atypischen depressiven Merkmalen führte nicht zu einer signifikanten Unterscheidung anhand der Schlaf-EEG Parameter der Gesamtnacht (siehe Abbildung 24).

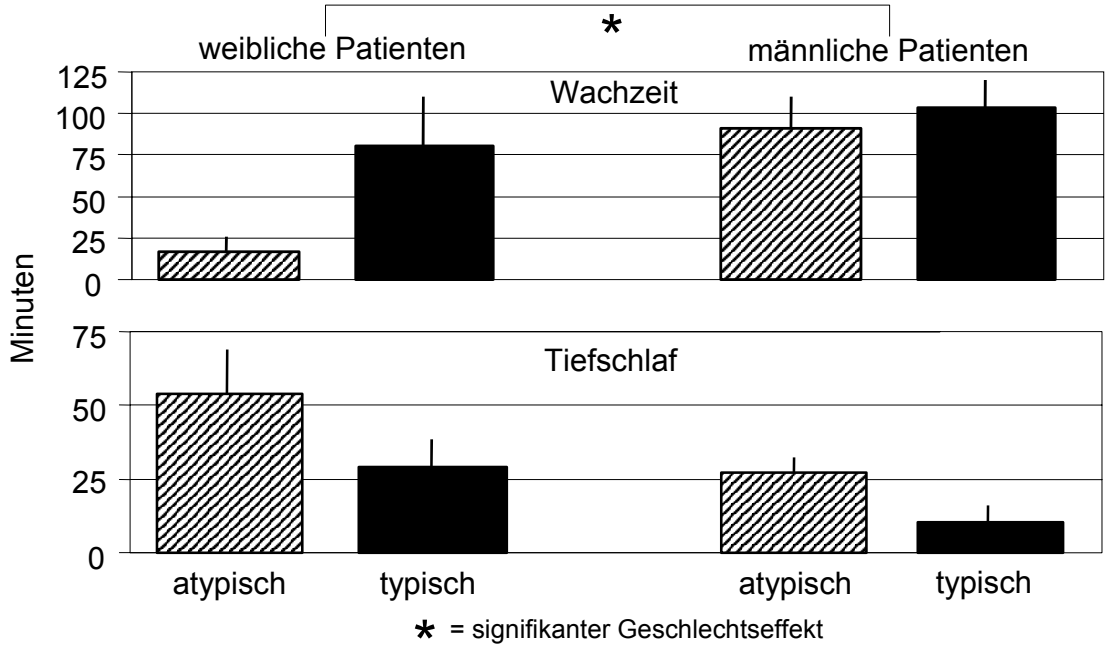


Abbildung 24: Schlaf-EEG Parameter - atypisch vs typisch depressive Patienten

Die Gruppe der Patienten mit atypischen vs typischen Merkmalen wies in der Plazebo Nacht mehr Tiefschlaf und etwas kürzere nächtliche Wachzeiten auf; jedoch zeigte sich lediglich für die Tiefschlafdauer ein Trend zur Signifikanz [F (1, 29) = 3.8, $p<0.1$]. Hingegen war der Geschlechtseffekt für beide Schlafparameter signifikant (für intermittierende Wachzeiten und Tiefschlafdauer: F (1, 29) = 5.5 und 13.1, jedes $p<0.05$). Angaben als Mittelwert±Standardfehler.

Bis auf die zuvor beschriebenen durchgehend höheren Powerwerte bei Frauen zeigte die Spektralanalyse der Gesamtnacht kaum signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Eine Ausnahme fand sich für die Sigma Power der Gesamtnacht, die einerseits bei Patientinnen signifikant höher war als bei Patienten (Mittelwert±Standardfehler: 13.0±2.0 vs 8.7±1.2 $\mu V^2/s$; F=8.3, $p<0.05$) und die einen Trend zur Signifikanz zeigte im Hinblick einen Einfluss der Merkmale der depressiven Symptome (Mittelwert±Standardfehler für typisch vs atypisch: 11.5±1.7 vs 9.8±1.5 $\mu V^2/s$; F=3.8, $p<0.06$). Für den Bereich 12-14 Hz des Sigma Bandes, der durch CRH beeinflusst wird (siehe auch Kapitel 3), zeigte sich auch eine marginal signifikante Differenz zwischen Patienten mit typischen vs atypischen Merkmalen (siehe Abbildung 25).

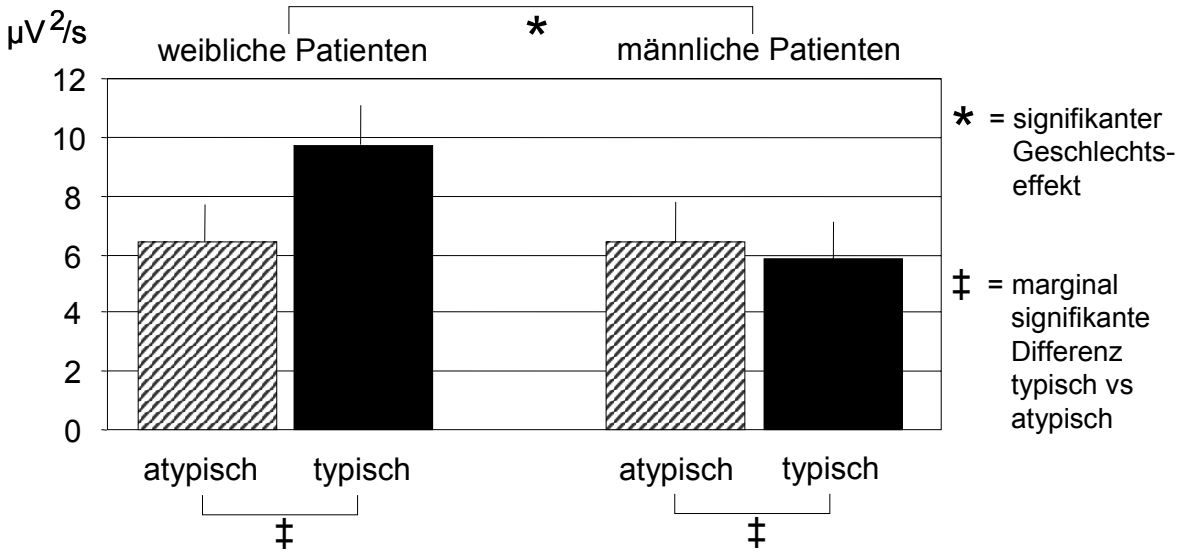


Abbildung 25: Sigma 12-14 Hz Power - atypisch vs typisch depressive Patienten

Die Sigma Power im Bereich von 12-14 Hz zeigte signifikant höhere Werte bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Patienten (* für $F (1, 29) = 6.3$, $p<0.05$). Auch zeigte sich eine marginal signifikante Differenz zwischen Patienten mit typischen vs atypischen Merkmalen (‡ für $F (1, 29) = 4.0$, $p=0.05$), der vor allem auf den deutlichen Unterschied bei Patientinnen zurückzuführen war. Angaben als Mittelwert±Standardfehler.

Weiterhin zeigte die ‘delta sleep ratio’ eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Depressionsmerkmalen [$F (1, 29) = 6.1$, $p<0.02$]. So zeigten männliche Patienten mit atypischen Merkmalen eine normale ‘delta sleep ratio’, während diese bei Männern mit typischen Merkmalen deutlich niedriger lag (Mittelwert±Standardfehler: 1.9±1.5 vs 0.8±0.7). Bei Frauen war der Unterschied deutlich geringer, und genau gegensätzlich (Mittelwert±Standardfehler bei Frauen mit atypischen vs nicht atypischen Merkmalen: 0.8±0.4 vs 1.2±0.8).

Da wir in Kapitel 7 eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und den Effekten einer Gabe von GHRH beschrieben haben, untersuchten wir die Effekte von GHRH auch bei dieser Patientenpopulation. Obwohl aufgrund der großen Standardabweichungen und der kleinen Fallzahlen die Effekte von GHRH nur marginal signifikant waren, so schienen die geschlechtsspezifischen Unterschiede noch deutlicher zu werden, wenn man Patienten nach den klinischen Merkmalen in atypisch und nicht atypisch depressiv unterteilte (siehe Abbildung 26).

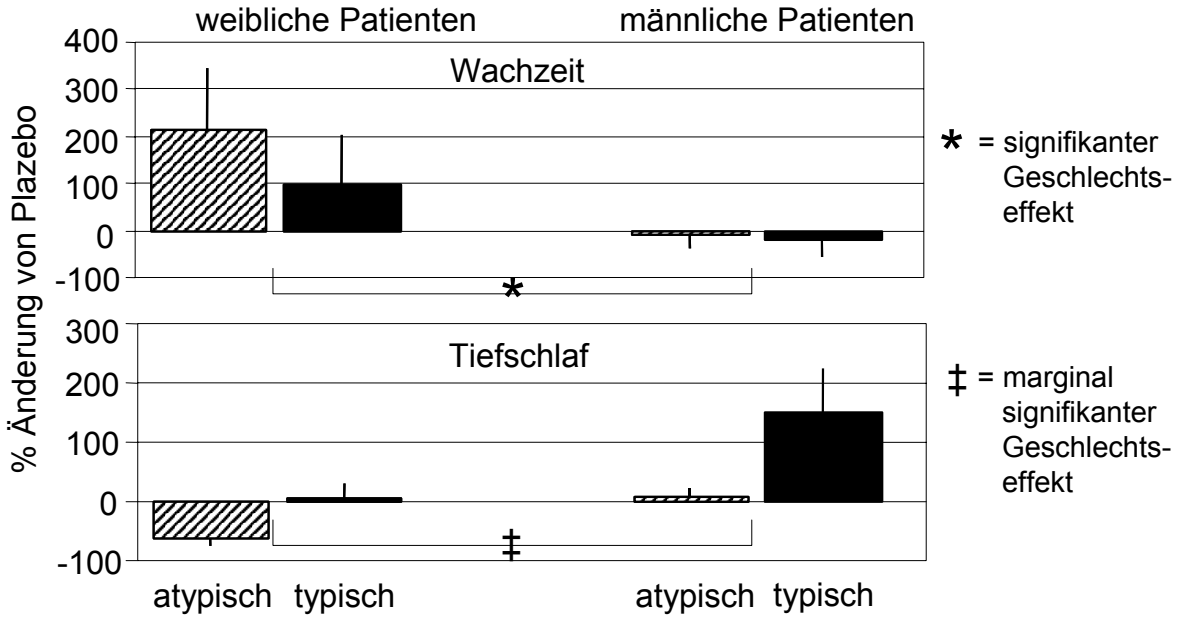


Abbildung 26: GHRH Effekte auf das Schlaf EEG

Die Schlaf-EEG Veränderungen in der Nacht der Gabe von GHRH im Vergleich zur Plazebo Nacht als Prozent Änderung zeigten einen signifikanten Geschlechtseffekte für die Veränderungen der intermittierenden Wachzeit [F (1, 29) = 4.8, $p<0.05$] und einen marginal signifikanten Geschlechtseffekt für die Tiefschlafdauer [F (1, 29) = 3.6, $p<0.1$]. Angaben als Mittelwert±Standardfehler.

8.4 Diskussion

Schlafendokrine Veränderungen, wie eine Reduktion der Schlafkontinuität, eine verkürzte REM Latenz, eine erhöhte REM Dichte und eine Verminderung der Tiefschlafdauer sind vielfach bei Patienten mit Major Depression beschrieben worden (Antonijevic et al. 2000b; Lauer et al. 1991; Reynolds et al. 1990; Steiger et al. 1989). Diese Studien haben jedoch zumeist keine Differenzierung der Patientengruppen anhand des Vorhandenseins atypischer oder nicht atypischer Merkmale vorgenommen. Andererseits gibt es Hinweise dafür, dass schlafendokrine Veränderungen bei stationären im Vergleich zu ambulanten Patienten stärker ausgeprägt sind (Antonijevic et al. 2000b; Reynolds et al. 1990; Thase et al. 1997). Auch wurde die Vermutung geäußert, dass anhand der DSM-IV Kriterien für die atypische Depression vor allem eine Gruppe leicht depressiver Patienten abgegrenzt wird (Parker et al. 2002). Unsere Daten stützen diese Hypothese nur bedingt: Einerseits haben wir keinen Zusammenhang zwischen HAMD Score und schlafendokrinen Veränderungen gefunden; andererseits haben wir vor allem eine Differenz zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit atypischen Merkmalen beobachtet. Insbesondere zeigten in unserer Studie Frauen mit atypischen Depressionsmerkmalen kaum Störungen der Schlafkontinuität und unterstreichen damit eine zuvor beschrieben

Beobachtung (Quitkin et al. 1985). Interessanterweise gibt es Hinweise dafür, dass Frauen vor allem bei den Patienten mit atypischen Merkmalen überrepräsentiert sind, während das Geschlechtsverhältnis bei nicht atypischer Depression nahezu ausgewogen scheint (Angst et al. 2002). Daher kann vermutet werden, dass die Befunde in der Literatur zur atypischen Depression vorwiegend an Frauen erhoben wurden. Damit stellt sich die Frage, ob die sogenannten atypischen Merkmale einer Major Depression bei jungen Frauen eigentlich nicht atypisch sondern häufig sind (Thase 1998).

Weiterhin gibt es Berichte die eine bessere Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) und Monoamin-Oxidase-Hemmern (MAOI) im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva (TCA) bei Patientinnen mit Depression zeigten (Kornstein et al. 2000a; Murck et al. 2003; Quitkin et al. 2002). Interessanterweise gelten SSRI, im Vergleich zu TCA, auch bei Patienten mit atypischen Merkmalen als besser wirksam (Quitkin et al. 1993; Stewart et al. 2002). Daher erscheint es sinnvoll bei Frauen mit Major Depression, und vor allem denjenigen mit atypischen Merkmalen, primär eine Behandlung mit SSRI oder MAOI einzuleiten.

Unklar sind bisher jedoch die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Depression mit atypischen und nicht atypischen Merkmalen. So gibt es Hinweise für eine Unteraktivität der HPA Achse bei Patienten mit atypischer Depression, ganz im Gegensatz zu den nicht atypisch depressiven oder sogar melancholisch depressiven Patienten (Geracioti et al. 1997; Gold et al. 2002; Murck 2002; Murck et al. 2003; Wong et al. 2000). Auch tragen eine vermehrte Sekretion von CRH und eine Überaktivität der HPA Achse zu Arousal und Agitiertheit bei (Chang and Opp 2001; Ehlers et al. 1986; Valentino 1988; Valentino et al. 1993) und reduzieren die Nahrungsaufnahme (Jones et al. 1998), während es Hinweise gibt, dass bei verminderter CRH Sekretion die Wachzeit reduziert wird, und Fatigue und Tagesmüdigkeit zunehmen (Chang and Opp 2000; Murck 2002; Tsigos and Chrousos 2002). Weiterhin liefern die Befunde in den Kapiteln 3 und 4 Hinweise dafür, dass einerseits CRH die Aktivität im Sigma Bereich um 14 Hz erhöhen kann, und andererseits eine höhere Sigma Aktivität Ausdruck einer vermehrten zentralen CRH Sekretion sein kann (Antonijevic et al. 1999a; Antonijevic et al. 1999b). Diese Daten passen zu den hier erhobenen Befunde einer höheren Sigma Aktivität vor allem bei depressiven Patientinnen mit typischen, aber nicht mit atypischen Merkmalen und unterstützen die Hypothese, dass die zentrale CRH Sekretion eine Rolle spielt für die Ausgestaltung depressiver Symptome.

Interessanterweise konnte auch gezeigt werden, dass das Immunsystem, und insbesondere das pro-inflammatorische Zytokin IL-1β, an den Effekten von CRH auf die Schlaf-Wachregulation beteiligt ist (Chang and Opp 2000; Opp and Imeri 2001; Payne et

al. 1993; Pollmächer et al. 2002). Auch gab es in den letzten Jahren verschiedene Arbeiten die eine enge Verflechtung zwischen HPA Aktivität und dem Immunsystem und der Modulation dieser Systeme durch Katecholamine zeigten [(Elenkov and Chrousos 2002; Haddad et al. 2002; Kronfol and Remick 2000; Prolo and Licinio 1999). Insbesondere wurde postuliert, dass bei einer HPA Hypoaktivität die vermehrte Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine erleichtert bzw. nicht eingedämmt wird, während umgekehrt eine HPA Überaktivität zu einer vermehrten Freisetzung anti-inflammatorischer Zytokine beitragen kann (Elenkov and Chrousos 2002).

Einige Studien beschrieben eine positive Korrelation zwischen pro-inflammatorischer Zytokinsekretion und vermehrter Tagesmüdigkeit (Vgontzas et al. 1999; Vgontzas and Chrousos 2002), so dass dies einen möglichen Pathomechanismus der atypischen Depression darstellt. Auch wurde gezeigt, dass das pro-inflammatorische Zytokin IL-1β über die Stimulierung der zerebralen Produktion und Freisetzung von NO auch zu einer tonischen Hemmung der CRH Sekretion führen kann (McCann et al. 1998), und somit weiter zur HPA Hypoaktivität bei Patienten mit atypischer Depression beitragen könnte. Interessanterweise wurde beschrieben, dass Serotonin einen hemmenden Einfluss auf aktivierte Microglia ausübt und daher bei Entzündungen im ZNS einen protektiven Effekt haben könnte (Huether et al. 1997). Dies könnte bedeuten, dass eine Stimulierung der Serotoninfreisetzung bzw. eine verminderte Wiederaufnahme besonders geeignet ist für die Therapie depressiver Symptome auf dem Boden einer inflammatorischen Immunreaktion.

Mit diesen präklinischen Befunden in Einklang stehen klinischen Untersuchungen, die immunologische Unterschiede beschrieben haben zwischen melancholischen und nicht melancholischen Patienten (Rothermundt et al. 2001a; Rothermundt et al. 2001b), und zwischen depressiven Patienten mit atypischen und nicht atypischen Merkmalen (Anisman et al. 1999a; Anisman and Merali 2002). Dabei wurde insbesondere für IL-1β eine positive Assoziation beschrieben mit der Chronizität depressiver Symptome und einem frühen Krankheitsbeginn (Anisman et al. 1999b). Auch ist interessant, dass das weibliche Geschlecht eine pro-inflammatorische Zytokinfreisetzung begünstigt (Elenkov and Chrousos 2002), und somit Erkrankungen die mit einer vermehrten pro-inflammatorischen Zytokinsekretion assoziiert sind, wie MS, deutlich mehr Frauen als Männer betreffen. In ähnlicherweise könnte dies auch für die atypische Depression zutreffen (Angst et al. 2002). Schliesslich wurde auch eine anti-inflammatorische Wirkungen von MAOI (Lin et al. 2000), sowie eine Stimulation des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 durch MAOI und SSRI beschrieben (Lin et al. 2000; Maes et al. 1999). Weiterhin wurde eine inverse Beziehung demonstriert zwischen der pro-

inflammatorischen Zytokinsekretion und der Verfügbarkeit von Tryptophan im Plasma (Maes et al. 2001; Song et al. 1998). Diese Befunde könnten bedingt sein durch den beschriebenen veränderten Tryptophan Metabolismus infolge einer immunologischen Stimulation (Konsman et al. 2002).

Zusammenfassend lassen diese verschiedenen Befunde die Hypothese zu, dass die Depression mit atypischen Merkmalen einher geht mit einer chronischen, aber moderaten, Erhöhung pro-inflammatorische Zytokine. Daher unterstützen neben den Befunden aus klinischen Therapiestudien auch immunologische Überlegungen eine initiale Therapie mit SSRI oder MAOI bei Patienten mit Major Depression und atypischen Merkmalen.

9 Depressions-typische Veränderungen der Schlafarchitektur bei Patientinnen mit Multiple Sklerose unter hochdosierter Kortikoid Gabe

Eine ausführliche Beschreibung des Studiendesigns und der Ergebnisse, sowie eine Diskussion der Ergebnisse finden sich auch in der entsprechenden Publikation (Antonijevic and Steiger 2003).

9.1 Einleitung

Multiple Sklerose ist eine zu Beginn meist schubförmig verlaufende Erkrankung, deren Hauptmerkmal akut entzündliche ZNS Läsionen mit Zeichen der Demyelinisierung sind. Im akuten Schub findet sich bei MS Patienten eine vermehrte Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine, denen auch eine Rolle bei der Demyelinsierung zugeschrieben wird (Cimini et al. 2003; Hauser et al. 1990; Sharief and Thompson 1993). Neben den Symptomen die unmittelbar aus der Lokalisation solcher Entzündungsherde erklärlich sind, berichten viele MS Patienten gerade auch im frühen Stadium der Erkrankung über Fatigue und depressive Symptome (Feinstein and Feinstein 2001; Flachenecker et al. 2002; Garland and Zis 1991; Schiffer et al. 1983). Auch wenn diese Symptome bisher nicht einem bestimmten Läsionsort zugeordnet werden konnten, so wurde die Vermutung geäussert, dass zerebrale und insbesondere hypothalamische Läsionen zu neuroendokrinen Veränderungen und affektiven Symptomen führen können (Huitinga et al. 2001; Schiffer et al. 1983; Stejskal and Stejskal 1999; Zorzon et al. 2001). Da die Überlappung der von Patienten geschilderten Symptome bei Fatigue und Depression, und vor allem atypischer Depression, nicht unerheblich ist, erstaunt es nicht, dass als mögliche Ursache für Fatigue und Depression eine verminderten Aktivität aufsteigender (vorwiegend katecholaminerger) Neurone diskutiert wird (Dickinson 1997; Gold and Chrousos 2002). Da Katecholamine im ZNS eine immunsupprimierende Funktion haben (Elenkov and Chrousos 2002; Tsigos and Chrousos 2002), könnte eine verminderte Aktivität aufsteigender Afferenzen aus dem Hirnstamm für MS Patienten sowohl zu Symptomen einer Depression als auch zur abgeschwächten Eindämmung inflammatorischer Reaktionen im ZNS betragen.

In der Tat ist ein Zusammenhang zwischen pro-inflammatorischer Zytokinsekretion und affektiven Symptomen beschrieben worden. So wiesen MS Patienten mit depressiven Symptomen im Vergleich zu nicht depressiven MS Patienten höhere Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine auf (Mikova et al. 2001; Mohr et al. 2001). Auch die Besserung der depressiven Symptomatik ging einher mit einer Reduktion der Zytokinsekretion (Mikova et al. 2001; Mohr et al. 2001). Weiterhin sind eine verstärkte Aktivität der HPA Achse bei MS, vor allem während eines akuten Schubes, berichtet

worden (Fassbender et al. 1998; Grasser et al. 1996). Anders als bei Patienten mit Major Depression gibt es Hinweise dafür, dass MS Patienten vorwiegend eine vermehrte Sekretion von AVP aufweisen (Michelson et al. 1994). Dies könnte im Sinne einer Gegenregulation gedeutet werden, da AVP 'sickness behaviour' entgegenwirkt und möglicherweise auch anti-inflammatorische Effekte ausüben kann (Schöbitz et al. 1994a).

Ein akuter MS Schub wird häufig mit hochdosierter Gabe von Glukokortikoiden behandelt, die natürlich auch eine Einfluss auf die HPA Achse ausüben (Levic et al. 1996). In den vorangegangenen Kapiteln habe ich dargestellt, dass einerseits hypothalamische Releasing Hormone, und insbesondere CRH und GHRH, die Schlafregulation beeinflussen. Andererseits modulieren auch Kortikosteroide, über Bindung an MR und GR, die Schlafarchitektur (Bohlhalter et al. 1997; Born et al. 1991; Friess et al. 1994). Weiterhin sind auch für Zytokine und inflammatorische Immunreaktionen deutliche Effekte auf das Schlafverhalten beschrieben worden (Lancel et al. 1996b; Mullington et al. 2000; Opp et al. 1995), woran eine Zytokin-vermittelte Modulation der hypothalamischen CRH Sekretion einerseits und eine Änderung der Affinität hippokampaler MR durch Zytokine andererseits beteiligt sein könnten (Opp et al. 1989; Schöbitz et al. 1994b). Daher stellte sich die Frage nach den Schlafveränderungen die akut und im weiteren Verlauf unter ausschleichender Dosierung der Kortikosteroide bei MS Patienten zu beobachten sind.

9.2 Studiendesign

Neun Patientinnen mit einem akuten Schub bei bekannter MS oder dringendem Verdacht auf MS wurden im Schlaflabor untersucht und mit neun im Alter vergleichbaren gesunden Frauen im Schlaflabor untersucht. Die Untersuchungsnächte der MS Patientinnen fanden statt a) unmittelbar vor der ersten hochdosierten intravenösen Kortikoidgabe (Vor Behandlung), b) in der Nacht nach dem zweiten Tag unter einer hochdosierten intravenösen Kortikoidgabe (Methylprednisolone, 500 mg/Tag; Nacht 2) und in der Nacht nach dem zehnten Tag unter ausschleichender oraler Dosierung mit Prednison (Nacht 10). Schema der Kortikoid-Therapie: Tag 1-5 jeweils täglich intravenöse Gabe von 500 mg Methylprednisolone, Tag 6-7 jeweils 100 mg Prednison oral, Tag 8-10 jeweils 80 mg Prednison oral, im weiteren Verlauf schrittweises Ausschleichen über 16 Tage. Sowohl die intravenöse als auch die orale Verabreichung der Kortikoide erfolgte morgens gegen 08:00 h.

Keine der MS Patientinnen hatte eine psychiatrische Vorgeschichte und auch die Familienanamnesen zeigten keine Hinweise für psychiatrische Erkrankungen. Weiterhin zeigte keine der Patientinnen kernspintomographische MS Läsionen im Bereich des Hirnstammes oder des Thalamus.

Die Analyse des Effektes der Kortikoidgabe auf das Schlaf EEG erfolgte mittels MANCOVA mit Messwiederholungen (vor Behandlung vs Nacht 2 vs Nacht 10), wobei als 'between-subjects' Faktor die Phase des Menstruationszyklus [frühe Follikelphase (= Tag 0-4) und Mitte der Follikelphase (Tag 5-8)] einbezogen wurde. Der Vergleich der Schlafarchitektur vor Beginn der Behandlung mit dem Schlaf gesunder Kontrollprobandinnen erfolgte mittels des nicht parametrischen Mann-Whitney U-Tests.

9.3 Ergebnisse

Vor Beginn der Behandlung zeigten sich signifikante Unterschiede bei der konventionellen Schlaf-EEG Auswertung zwischen MS Patientinnen und Kontrollen für die Tiefschlafdauer und die Dauer von Stadium II: während die Tiefschlafdauer bei MS Patientinnen deutlich erhöht war (Mittelwert+Standardfehler: 83.3±11.1 vs 41.4±6.0 Minuten), war die Dauer von Stadium II signifikant erniedrigt (Mittelwert±Standardfehler: 181.3±22.0 vs 262.9±11.0 Minuten). Die anderen Parameter waren nicht signifikant verändert; auch in der Spektralanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollen und MS Patientinnen vor Behandlung. Der Quotient von Tiefschlaf und Delta Power vom ersten und zweiten Schlafzyklus war ebenfalls sehr ähnlich für die Patientinnen vor Beginn der Behandlung und für die gesunden Kontrollen.

Unter Behandlung zeigte sich in der konventionellen Schlaf-EEG Auswertung kein signifikanter Effekt der akuten Gabe einer hohen Kortikoid-Dosis. Jedoch fand sich in Nacht 10 im Vergleich zu Nacht 2 eine signifikante Verkürzung der REM Latenz (Mittelwert±Standardfehler: 116.0±13.1 vs 74.1±12.2 Minuten; $F=3.4$, $p<0.05$) und eine Erhöhung der REM Dichte (Mittelwert±Standardfehler: 4.3±0.8 vs 5.2±0.9 Augenbewegungen/Zeiteinheit; $F=3.5$, $p<0.05$).

Weiterhin beobachteten wir eine kontinuierliche Reduktion sowohl des Tiefschlaf-Quotienten wie auch der 'delta sleep ratio'. So fand sich eine fast gleichmässige Verteilung von Tiefschlaf und Delta Power auf die beiden ersten Zyklen in Nacht 10, während normalerweise und auch vor Beginn der Behandlung relativ mehr Tiefschlaf und Delta Power im ersten Zyklus zu sehen waren.

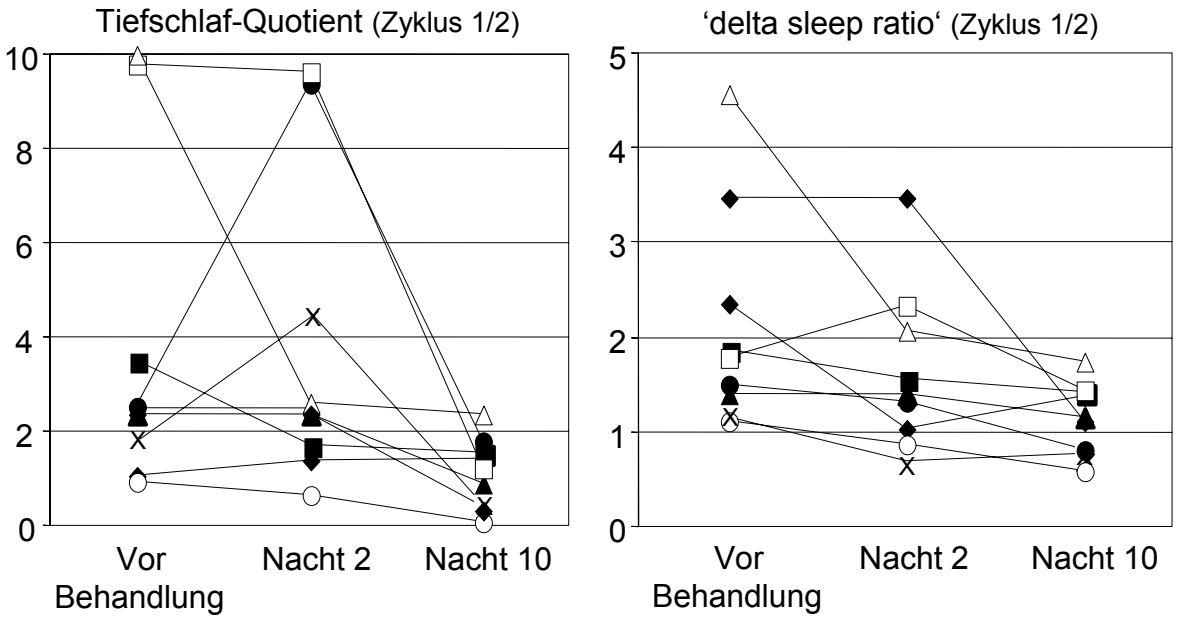


Abbildung 27: Verteilung von Tiefschlaf und Delta Power unter Kortioidgabe bei MS

Das Verhältnis (Quotient) von Tiefschlafdauer und Delta Power im ersten zum zweiten Zyklus für jede einzelne Patientin vor Behandlung und in der zweiten Nacht der Behandlung (Nacht 2) und nach 10-tägiger Behandlung (Nacht 10) zeigte, dass sowohl für Tiefschlaf und noch deutlicher für Delta Aktivität im Laufe der Behandlung der Quotient deutlich abnahm (für Tiefschlaf und Delta Aktivität: $F(1, 8) = 5.1$ und 6.3, jedes $p<0.05$). Angaben als Mittelwert±Standardfehler.

Somit hat nicht insgesamt eine Erhöhung von Tiefschlaf und Delta Power, sondern vielmehr eine Umverteilung stattgefunden (siehe auch Abbildung 27).

Da es Hinweise gibt für eine Beziehung zwischen Störungen der Schlafkontinuität und Veränderungen der Tiefschlafdauer (Jindal et al. 2002), untersuchten wir die Dauer der intermittierenden Wachzeit für die ersten beiden Schlafzyklen (Summe der Wachzeiten während der ersten beiden Schlafzyklen) im Verlauf der Kortikoidbehandlung. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Abnahme des Tiefschlaf-Quotienten und der 'delta sleep ratio' und der Verkürzung der REM Latenz, oder den Wachzeiten in den ersten beiden Zyklen (Summe der intermittierenden Wachzeit für die ersten beiden Zyklen; siehe auch Abbildung 28). Letztere waren sehr ähnlich in allen drei Untersuchungsnächten, während der Tiefschlaf-Quotient deutlich geringer war in der dritten Nacht, also nach 10-tägiger Behandlung mit Kortikoiden (siehe Abbildung 28).

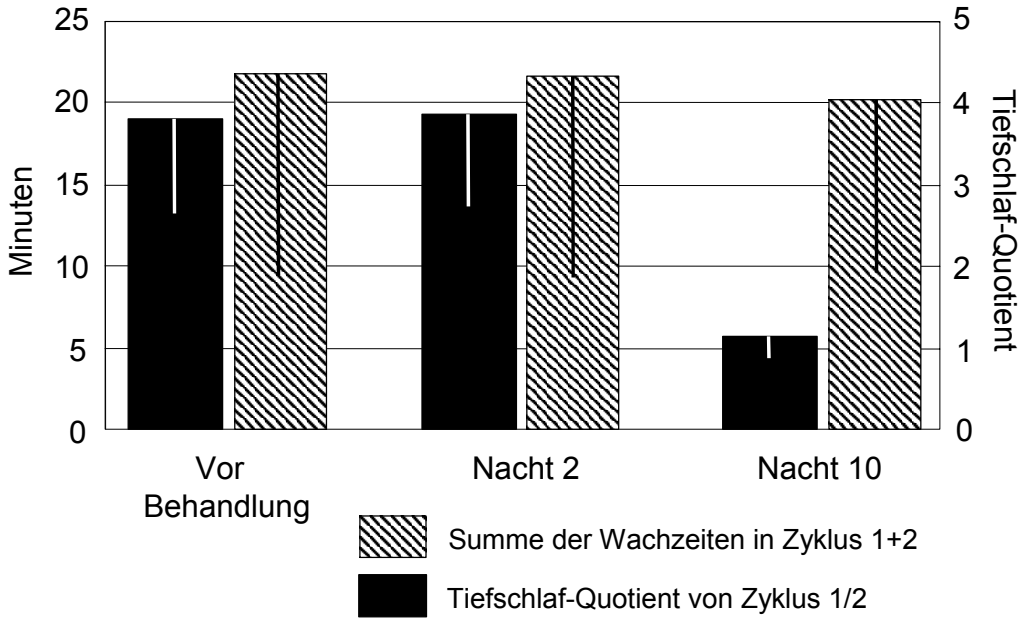


Abbildung 28: Tiefschlafverteilung und Wachzeiten unter Kortikoidgabe bei MS

Während der Tiefschlaf-Quotient unter Behandlung signifikant abnahm (vor Behandlung, in Nacht 2 und Nacht 10: 5.7±2.2, 6.1±2.1 und 1.2+0.3), zeigte sich keine Veränderungen der intermittierenden Wachzeit in den ersten beiden Schlafzyklen. Angaben jeweils als Mittelwert±Standardfehler.

Da wir zuvor eine Modulation durch CRH im Bereich des Sigma Bandes um 14 Hz gezeigt hatten, (Kapitel 3 und 4), untersuchten wir zusätzlich zur Power in den übergeordneten Frequenzbereichen auch den Sigma 12-14 Hz Bereich im Verlauf der hochdosierten Kortikosteroidbehandlung (Abbildung 29).

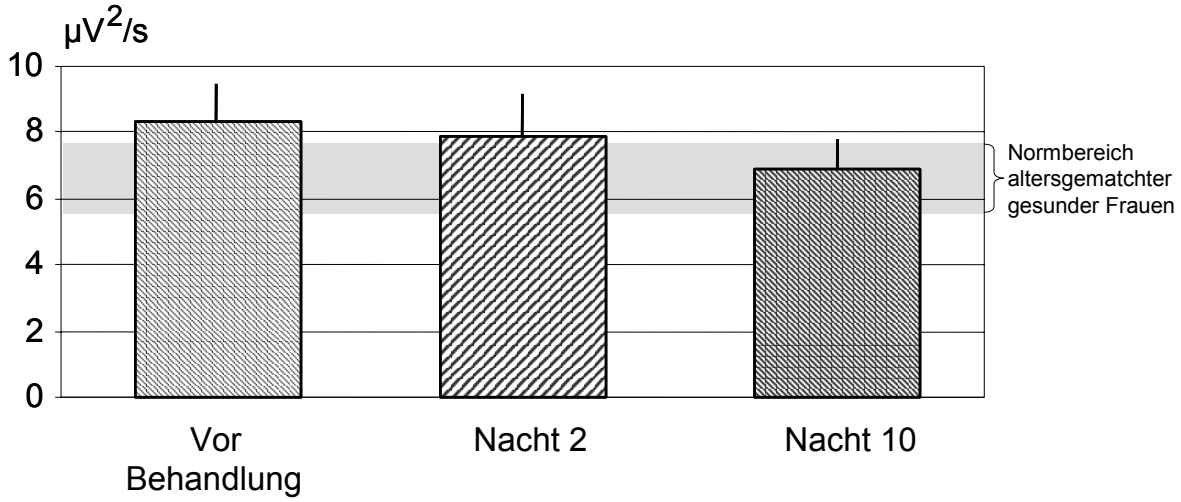


Abbildung 29: Sigma 12-14 Hz Power unter Kortikoidgabe bei MS Patienten

Im Verlauf der Kortikosteroidbehandlung zeigte sich eine kontinuierliche, aber nur marginal signifikante Abnahme der Sigma Power im Bereich von 12-14 Hz [F (2, 7) = 3.3, p<0.09). Angaben als Mittelwert±Standardfehler. Der grau unterlegte Bereich stellt den Mittelwert±Standardfehler für Sigma 12-14 Hz Aktivität der Gruppe altersgematchter gesunder Frauen dar.

9.4 Diskussion

Unsere Daten zeigten erstens, dass die Schlafarchitektur bei Patienten mit MS während eines akuten Schubes verändert ist. Weiterhin beobachteten wir nach einer mehrtägigen Gabe hochdosierter Kortikosteroide Veränderungen des Schlaf EEG, nämlich eine Verkürzung der REM Latenz, eine Erhöhung der REM Dichte und eine Verminderung des Tiefschlaf-Quotienten und der 'delta sleep ratio', die Ähnlichkeiten aufwiesen mit Veränderungen, die man typischerweise bei akut depressiven Patienten sieht (Buysse et al. 1990; Buysse et al. 1997; Holsboer-Trachsler et al. 1994; Holsboer 1989; Holsboer 1995; Holsboer 1999; Kupfer and Foster 1972; Kupfer et al. 1990; Lauer et al. 1991; Poland et al. 1992; Stefos et al. 1998; Steiger et al. 1994; Steiger 1996; Steiger and Holsboer 1997; Svendsen and Christensen 1981; Wyatt et al. 1971). Diese Veränderungen bei MS Patienten waren jedoch nicht assoziiert mit affektiven Symptomen.

Die Vermehrung von Tiefschlaf während eines akuten MS Schubes und vor Kortikosteroid Behandlung im Vergleich zu gesunden Kontrollen könnte Ausdruck der inflammatorischen Reaktion während eines MS Schubes sein, mit vermehrter Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine wie TNFα und IL-1β (Chofflon et al. 1992; Hauser et al. 1990). So wurde beobachtet, dass eine massive Entzündungsreaktion den Schlaf deutlich stört, während eine akute aber moderate Entzündungsreaktion zu einer Stimulation von Tiefschlaf führt (Lancel et al. 1996b; Mullington et al. 2000; Pollmächer et al. 2002). Zusätzlich könnte eine postulierte verstärkte AVP Sekretion bei MS Patienten auch zu der Tiefschlafvermehrung beitragen (Michelson et al. 1994; Perras et al. 1999).

Im Gegensatz zur Tiefschlafdauer war der Tiefschlaf-Quotient und die 'delta sleep ratio' im Vergleich zu Kontrollen vor Beginn der Kortikoidbehandlung nicht verändert. Auch die akute Gabe hoher Kortikoid Dosen hatte keinen Effekt, während nach längerer Kortikoid Gabe der Tiefschlaf-Quotient und die 'delta sleep ratio' abfielen, bedingt durch eine Verschiebung des Tiefschlafes und der Delta Aktivität vom ersten in den zweiten Schlafzyklus. Möglicherweise spielt dabei eine Reduzierung der Affinität hippokampaler MR durch inflammatorische Zytokine eine Rolle (Schöbitz et al. 1994b) und/oder eine verminderte Expression hippokampaler GR unter hochdosierter Kortikoidgabe (Liberzon et al. 1999; Webster et al. 1997). Unter diesen Umständen würde die mittelfristige Gabe von Kortikosteroiden im Rahmen eines akuten MS Schubes nicht zu einer normalen negativen Feedback Hemmung der CRH Freisetzung führen. Somit könnte eine neuroendokrine Konstellation entstehen, die typischerweise bei Patienten mit Major Depression beobachtet wird: Einerseits erhöhte Kortikosteroidkonzentration, und gleichzeitig, aufgrund eines gestörten Feedback Mechanismus, eine relativ übermässige

CRH (und/oder AVP) Sekretion (Holsboer 1995; Holsboer 2000; Keck et al. 2002; Keck et al. 2003; Modell et al. 1997). Insbesondere könnte nach Kortikosteroidgabe eine vermehrte AVP Sekretion, wie bei MS postuliert (Michelson et al. 1994), eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der HPA Überaktivität spielen, da AVP im Vergleich zu CRH weniger stark der GR-vermittelten negativen Rückkopplung unterliegt (Scott and Dinan 1998). Weiterhin könnte eine durch die Inflammation und die Kortikoidgabe verminderte Synthese von Serotonin zu der Verminderung des Tiefschlaf-Quotienten und der 'delta sleep ratio' beitragen (Konsman et al. 2002). Tierexperimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass eine verminderte Stimulierbarkeit der HPA Achse die Vulnerabilität erhöht an einer experimentellen autoimmunen Enzephalitis, dem Tiermodell für MS, zu erkranken (Huitinga et al. 2000). Auch haben tierexperimentelle Daten gezeigt, dass wiederholter Stress einen erneuten Krankheitsschub verhindern kann (Levine and Saltzman 1987; Whitacre et al. 1998). Bei Patienten wurde ein Anstieg von TNFα, einem pro-inflammatorischen Zytokin, und Kortisol nach einer Stress-Situation und eine Assoziation zwischen TNFα Sekretion und einem MS Schub beschrieben (Chofflon et al. 1992; Lalive et al. 2002). Da die Anzahl zerebraler akut inflammatorischer Läsionen bei MS Patienten invers korreliert war mit der HPA Aktivität (Schumann et al. 2002), scheint letztere aber auch einen hemmenden Einfluss auf die akute inflammatorische Reaktion ausüben zu können. Möglicherweise liegt die Erklärung für diese unterschiedlichen Befunde darin, dass einmal eine tonischen Erhöhung der HPA Aktivität vorliegt, die anti-inflammatorisch wirksam ist, während akuter Stress zwar die HPA Aktivität vorübergehend erhöht, aber auch mit einer transienten pro-inflammatorischen Zytokinsekretion verbunden ist (Elenkov and Chrousos 2002; Haddad et al. 2002). Inwieweit eine tonische im Vergleich zu einer transienten HPA Überaktivtät den Verlauf der MS beeinflusst, kann aufgrund unzureichender Daten derzeit nicht beurteilt werden.

Interessanterweise zeigten unsere Befunde eine leichte Abnahme der Spindelaktivität im Verlauf der hochdosierten Kortikoidbehandlung, so dass man vermuten kann, dass die Hemmung der zentralen CRH (und AVP) Sekretion trotz hochdosierter Kortikoidbehandlung bei MS Patienten nicht ausgeprägt war. Bei drei Patientinnen wurde ein weiteres Schlaf EEG mehrere Wochen nach Beendigung der Kortikoidbehandlung und nach vollständiger Remission der neurologischen Symptome durchgeführt. Alle drei Schlaf-EEG Untersuchungen zeigten normale Werte für den Tiefschlaf-Quotienten und die 'delta sleep ratio', aber weiterhin eine verlängerte Tiefschlafdauer. Auch wenn natürlich die sehr geringe Anzahl der nochmals untersuchten Patientinnen eine Schlussfolgerung unmöglich macht, so scheinen diese Daten doch die Hypothese zu unterstützen, dass die Tiefschlafvermehrung Ausdruck eines chronischen, aber moderaten inflammatorischen

Prozesses ist. Dagegen scheint für die Umverteilung von Tiefschlaf und Delta Aktivität sowie die verkürzte REM Latenz und erhöhte REM Dichte eher die protrahierte Kortikoid Gabe (möglicherweise in Verbindung mit einer nur wenig supprimierten CRH Freisetzung) eine Rolle zu spielen. Diese Hypothese wird unterstützt durch Untersuchungen an Patienten mit Major Depression, die in der akuten depressiven Episode ähnliche Veränderungen der schlafendokrinen Regulation zeigen (Veränderungen der REM Schlaf Parameter und eine Verminderung des Tiefschlaf-Quotienten und der 'delta sleep ratio'), für die eine Erhöhung der CRH Sekretion und eine unzureichende negativer Rückkopplung durch Kortisol verantwortlich gemacht werden [(Antonijevic et al. 2000a; Antonijevic et al. 2000b; Armitage et al. 2001; Buysse et al. 1997; Kupfer et al. 1990), siehe auch Kapitel 7]. Interessanterweise wurde eine erhöhte REM Dichte und die Umverteilung von Tiefschlaf und Delta Aktivität mit einem erhöhten Risiko eine depressive Episode zu entwickeln assoziiert (Buysse et al. 1997; Kupfer et al. 1990; Murck et al. 2003; Steiger et al. 1989; Zobel et al. 1999). Obwohl keine der MS Patientinnen zeitgleich mit den beobachteten Schlaf-EEG Veränderungen depressive Symptome zeigte, entwickelten zwei Patientinnen innerhalb weniger Wochen nach Beendigung der Kortikoidtherapie eine depressive Symptomatik. Da sich in der Literatur vielfache Hinweise für ein erhöhtes Risiko an einer Depression zu erkranken bei MS Patienten finden (Feinstein and Feinstein 2001; Feinstein 2002; Garland and Zis 1991; Schiffer et al. 1983), könnten unsere Befunde ein neurobiologisches Korrelat für dieses erhöhte Risiko darstellen.

10 Zusammenfassung und abschliessende Diskussion

10.1 Geschlechtsunterschiede der schlafendokrinen Regulation bei jungen Kontrollen

Die Befunde aus den vorangegangenen Kapiteln haben gezeigt, dass hypothalamische Releasing Hormone und insbesondere CRH und GHRH, das Schlaf EEG des Menschen modulieren können und dass diese Modulation geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist.

Erst in den letzten Jahren haben einige Arbeiten aufgezeigt, dass das Geschlecht eine wichtige Rolle für die schlafendokrine Regulation spielt, sowohl bei jungen Probanden, aber auch im Alterungsprozess (Armitage 1995; Dijk et al. 1989; Ehlers and Kupfer 1997). Wir konnten diese Befunde bestätigen und erweitern, durch Untersuchung einer größeren Personengruppe, die ein weites Altersspektrum abdeckte, und durch Einbeziehung von Parametern, die den dynamischen Prozess des Schlafes im Verlauf einer Nacht abbilden (Antonijevic et al. 1999b; Antonijevic et al. 2000a; Antonijevic et al. 2000b). Eine Beteiligung gonadaler Steroide an dieser geschlechtsspezifischen Regulation scheint wahrscheinlich, da sowohl im Verlauf der Schwangerschaft als auch während eines normalen Menstruationszyklus Veränderungen, insbesondere im Spindel-Frequenzbereich um 14 Hz, beschrieben worden sind (Brunner et al. 1994; Driver et al. 1996).

Interessanterweise wurde schon viel früher beschrieben, dass Frauen deutlich mehr Spindeln aufweisen als Männer (Gaillard and Blois 1981). Es ist bekannt, dass GABA-A Rezeptoren massgeblich an der Modulation des Spindel-Frequenzbereichs beteiligt sind (Lancel et al. 1996a; Lancel et al. 1996c). Weiterhin haben verschiedene Arbeiten gezeigt, dass Östrogene die GABA-A Rezeptor vermittelte Neurotransmission fördern können, indem die GABA-A Rezeptor Expression und die GABA Freisetzung verstärkt werden (Herbison et al. 1989; Herbison and Fenelon 1995). Auch wurde im ZNS eine weitverbreitete Lokalisation von Östrogenrezeptoren in GABAergen inhibitorischen Neuronen beschrieben (Blurton-Jones and Tuszynski 2002). Zusätzlich haben Progesteron und einige der Metabolite eine agonistische Wirkung am GABA-A Rezeptor (Lancel et al. 1996a; Paul and Purdy 1992).

Weiterhin haben wir, basierend auf unseren Befunden, die Hypothese aufgestellt, dass die bei jungen gesunden Frauen im Vergleich zu Männern höhere Spindelaktivität durch eine vermehrte zentrale Sekretion von CRH bedingt sein könnte [(Antonijevic et al. 1999b) und Kapitel 4]. In der Tat haben tierexperimentelle Studien eine Erhöhung der Spindelaktivität nach icv Gabe von CRH, in einer Dosierung, die nicht zu einer peripheren

Hormonantwort führte, gezeigt (Ehlers et al. 1986). Ein möglicher Wirkort dafür ist der Thalamus, wohin hypothalamische CRH Neurone projizieren (Chronwall 1985; Otake and Nakamura 1995) und wo CRH zu einer neuronalen Hyperpolarisation führt (Eberly et al. 1983), die wiederum als Voraussetzung für die Generierung von Spindelaktivität angesehen wird (Nunez et al. 1992; Steriade et al. 1991). Eine solche (im Vergleich zu Männern) vermehrte zentrale CRH Sekretion könnte auch zu den beobachteten geschlechtsspezifischen Hormonprofilen beitragen, insbesondere der stärker pulsatilen Freisetzung von GH bei Frauen [(Antonijevic et al. 1999b; Hartman et al. 1993) und Kapitel 4]. So fördert CRH die hypothalamische Somatostatin Freisetzung (Lesch et al. 1989), die wiederum die hypophysäre Sensitivität für die GHRH-induzierte GH Stimulation erhöhen und somit zu vermehrten GH Pulsen führen kann (Turner and Tannenbaum 1995; Tzanela et al. 1996).

10.2 Die klinische Relevanz einer geschlechtsspezifischen schlafendokrinen Regulation

Die psychiatrische Relevanz unserer Befunde wird einerseits unterstrichen durch unsere Beobachtung, dass die an gesunden Kontrollprobanden beschriebenen Geschlechts-unterschiede bei Patienten mit Major Depression noch deutlicher zum Ausdruck kommen [(Antonijevic et al. 2000a; Antonijevic et al. 2000b) und Kapitel 7]. Andererseits zeigen unsere Daten auch, dass die Ausgestaltung depressiver Symptome, und insbesondere die Unterscheidung in atypische vs nicht atypische Symptome, zu den beobachteten Geschlechtsdifferenzen beitragen kann. Interessanterweise gibt es Hinweise dafür, dass bei depressiven Patienten mit atypischen vs nicht atypischen oder melancholischen Symptomen gegensätzliche neuroendokrine Prozesse die unterschiedliche klinische Symptomatik hervorrufen [(Gold and Chrousos 2002; Gold et al. 2002; Murck 2002; Tsigos and Chrousos 2002) und Abbildung 30]. So schliessen typische depressive Symptome Schlafstörungen, besonders Ein- und Durchschlafstörungen sowie Früherwachen, Appetitverlust und innere Unruhe und Anspannung ein. Dieser Symptomen-Gruppe entspricht auf schlafendokriner Seite eine Überaktivität der HPA Achse, teilweise mit besonders deutlich erhöhter ACTH und/oder Kortisol Sekretion zu Beginn der Ruheperiode (Antonijevic et al. 2000a; Wong et al. 2000), eine verminderte GH Sekretion (Steiger 1996; Steiger and Holsboer 1997), eine Verminderung von Tiefschlaf und NREM Schlaf, eine Verkürzung der REM Latenz und eine Erhöhung der REM Dichte (Buysse et al. 1990; Buysse et al. 1997; Holsboer-Trachsler et al. 1994; Holsboer 1989; Holsboer 1995; Holsboer 1999; Kupfer and Foster 1972; Kupfer et al. 1990; Lauer et al. 1991; Poland et al. 1992; Stefos et al. 1998; Steiger et al. 1994; Steiger

1996; Steiger and Holsboer 1997; Svendsen and Christensen 1981; Wyatt et al. 1971). Weiterhin lässt sich bei diesen typischen Symptomen die melancholische Form der Depression abgrenzen, die insbesondere gekennzeichnet ist durch die oben genannten Schlafstörungen, Appetitverlust und eine morgens besonders deutlich niedergedrückte Stimmung. Für diese melancholischen Merkmale wurde eine ausgeprägte Überaktivität sowohl der HPA Achse als auch der afferenten noradrenergen Funktionssysteme beschrieben (Wong et al. 2000).

Im Gegensatz dazu wird zunehmend häufiger eine andere Form der Major Depression mit sogenannten atypischen Merkmalen beschrieben, für die eine verminderte Aktivität der HPA Achse und der afferenten katecholaminergen Neurone vermutet wird (Gold et al. 2002). Nach DSM-IV zählen zu den charakteristischen Symptomen dieser sogenannten atypischen Depression ein vermehrtes Schlafbedürfnis, eine erhöhte Nahrungszufuhr häufig mit Gewichtszunahme, eine bleierne Schwere und Müdigkeit während des Tages, eine Aufhellbarkeit der Stimmung sowie eine starke Empfindlichkeit auf Zurückweisung. Diese Merkmale werden jedoch noch kontrovers diskutiert (Angst et al. 2002; Parker et al. 2002; Thase et al. 1991; Wager et al. 1990).

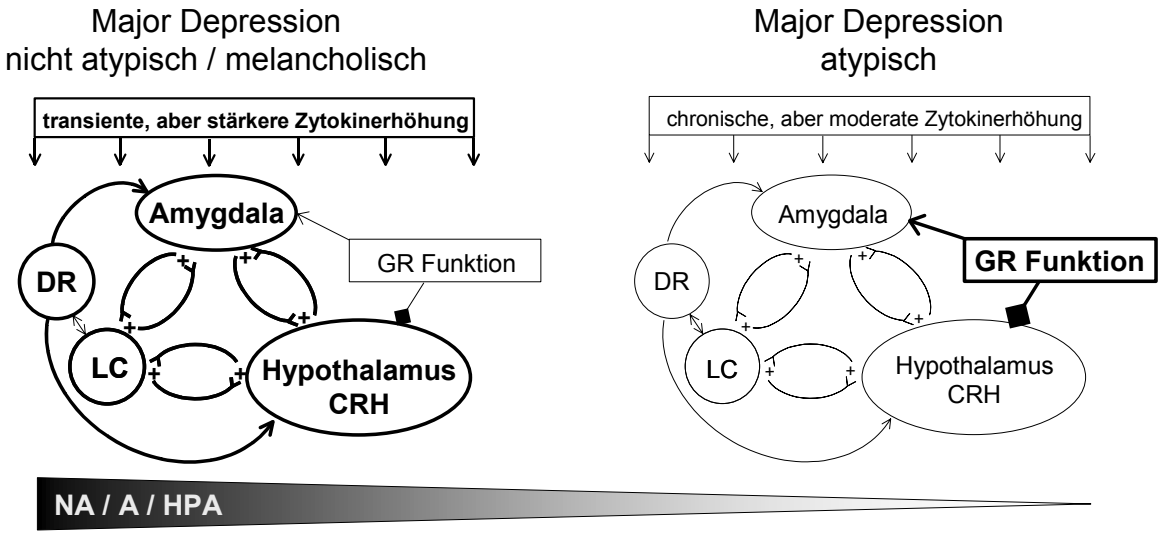


Abbildung 30: Hypothese zur Pathophysiologie der atypischen vs nicht atypischen Depression modifiziert nach Gold & Chrousos, Mol Psychiatry 2002

Physiologischerweise findet sich ein Gleichgewicht der massgeblich an der Stressregulation beteiligten Neuronenverbände, so dass dieser Zustand weniger als Ruhezustand, sondern vielmehr als ausgeglichener Zustand zu bezeichnen ist, in dem Stimulation und Hemmung ausgewogen und aufeinander abgestimmt sind.

Links: Major Depression nicht atypisch / melancholisch
Bei Patienten mit nicht atypischer Major Depression findet sich eine protrahierte und sich gegenseitig verstärkende Überaktivität der Stress-Systeme, die weiter aufrechterhalten werden könnte durch eine gestörte gegenregulatorische negative Rückkopplung und eine transiente Erhöhung der zerebralen pro-inflammatorischen Zytokine. Die Folgen sind eine tonische Überaktivität der HPA Achse, der Amygdala, und der afferenten Hirnstamm Neurone, deren klinische Korrelate eine Verminderung des Appetits, der Schlafkontinuität, des NREM Schlafs sowie eine innere Unruhe und Anspannung sind.

Rechts: Major Depression atypisch
Bei Patienten mit atypischer Major Depression findet sich eine verminderte Aktivität der Stress-Systeme aufgrund einer übermässigen negativen Rückkopplung und einer Verminderung aktivierender Einflüsse. Weiterhin könnte eine lediglich moderate, aber chronische Erhöhung zerebraler pro-inflammatorischer Zytokine daran beteiligt sein. Die Folgen sind eine tonische Unteraktivität der HPA Achse, der Amygdala und der afferenten Hirnstamm Neurone. Die klinischen Korrelate sind eine Steigerung des Appetits und der Nahrungszufuhr, ein vermehrtes Schlafbedürfnis, sowie eine quälende Tagesmüdigkeit, teilweise mit bleierner Schwere.

Die bisher wenigen publizierten Untersuchungen zur schlafendokrinen Regulation der atypischen Depression haben ergeben, dass im Vergleich zu Patienten mit typischer Depression Veränderungen diskreter sind oder ganz fehlen (Asnis et al. 1995; Quitkin et al. 1985; Sullivan et al. 2002; Wager et al. 1990). Für die postulierte HPA Unteraktivität bei diesen Patienten gibt es indirekte Hinweise, wie eine gesteigerte negative Rückkopplung durch Kortisol, erniedrigte Kortisolwerte und das Fehlen von Zeichen einer

noradrenergen Funktionssteigerung (Anisman et al. 1999a; Asnis et al. 1995; McGinn et al. 1996). Vielmehr wurde bei Patienten mit atypischer Depression, im Gegensatz zu Patienten mit typischer und melancholischer Depression, eine verminderte Aktivität der afferenten serotonergen und noradrenerger Neurone postuliert (Gold and Chrousos 2002).

Wir fanden in Übereinstimmung mit anderen Autoren insgesamt eine geringere Abweichung der schlafendokrinen Regulation bei depressiven Patienten mit atypischen vs nicht atypischen Merkmalen. Hingegen waren bei depressiven Patienten mit atypischen Merkmalen die nächtlichen ACTH- und Kortisolkonzentrationen nur leicht und nicht signifikant erniedrigt. Vor allem aber beobachteten wir einen Einfluss des Geschlechts auf die schlafendokrine Regulation der Untergruppen depressiver Patienten, so dass es eine graduelle Abstufung der Veränderungen zu geben schien von Frauen mit atypischer Depression, über Frauen mit typischer Depression, zu Männern mit atypischer Depression und schliesslich Männern mit typischer Depression, die die ausgeprägtesten Veränderungen aufwiesen.

Die Wichtigkeit des Geschlechts für die depressiven Merkmale wird auch unterstrichen durch zwei kürzlich erschienene Studien, die ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts lediglich bei depressiven Patienten mit atypischen Merkmalen fanden (Angst et al. 2002; Silverstein 2002). Weiterhin gibt es Hinweise für eine differenzielle Antwort der Patienten mit atypischer vs nicht atypischer Depression auf eine psychopharmakologische Therapie: So scheinen Patienten mit atypisch depressiven Symptomen besser auf SSRI oder MAOI anzusprechen als auf eine Therapie mit TCA (McGrath et al. 1992; Quitkin et al. 1993; Quitkin et al. 1997; Stewart et al. 1998; Stewart et al. 2002). Interessanterweise gibt es Studien, die ohne Differenzierung nach atypischer und nicht atypischer Depression bei Frauen im Vergleich zu Männern eine bessere Therapieantwort auf SSRI beobachteten (Kornstein et al. 2000a; Murck et al. 2003).

10.3 Pathophysiologische Überlegungen zur Geschlechtsspezifität der schlafendokrinen Regulation bei Patienten mit Major Depression

Es ist gut bekannt, dass Östrogene Serotonin-Rezeptoren, Transporter und auch die serotonerge Transmission beeinflussen (Klink et al. 2002; Lu and Bethea 2002; McEwen 2002). Es wurde auch postuliert, dass eine Behandlung mit SSRI durch Zugabe von Östrogenen augmentiert werden kann (Soares et al. 2003), und dies könnte auch die besseren Behandlungserfolge bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Patienten mit Major Depression unter SSRI Therapie erklären (Kornstein et al. 2000a; Murck et al. 2003). Weiterhin sind die serotonergen Neurone der Raphe Kerne, wie auch die

noradrenergen Neurone im Hirnstamm und LC, wichtige Afferenzen für die Stimulation der hypothalamischen CRH Sekretion, aber auch für weitere limbische Kerngebiete wie die Amygdala (Commons et al. 2003; Grignaschi et al. 1996; Jensen et al. 1999; Maes et al. 1995; Torres et al. 1998; Weidenfeld et al. 2002). Zusätzlich wurde kürzlich gezeigt, dass eine stress-induzierte CRH Freisetzung, im Sinne einer positiven Rückkopplung, die Freisetzung von Serotonin erhöhen kann (Linthorst et al. 2002). Im Gegensatz dazu können niedrige CRH Konzentrationen afferente serotonerge Neurone im DR hemmen (Thomas et al. 2003).

Neben CRH beeinflussen auch Kortikosteroide die serotonerge Transmission, einerseits über eine Reduktion der verfügbaren Serotonintransporter (Fumagalli et al. 1996; Heinz et al. 2002; Slotkin et al. 1997) und andererseits über eine Funktionsminderung der hemmenden 5-HT_{1A} Autorezeptoren (Leitch et al. 2003; (Man et al. 2002). Insbesondere scheint ein abgeflachter Kortisolrhythmus eine Funktionsstörung der 5-HT_{1A} Auto-Rezeptoren zu bewirken (Leitch et al. 2003). Bei Patienten mit Major Depression ist eine verminderte Amplitude des Kortisolrhythmus mit erhöhter Kortisolkonzentration am Nadir beschrieben worden [(Antonijevic et al. 2000a; Antonijevic et al. 2000b) und Kapitel 7], so dass eine HPA Überaktivität bei Patienten mit Major Depression zu einer erhöhten Aktivität serotonerger Neurone beitragen könnte. Dazu in Einklang steht der Befund einer verminderten Dichte von Serotonintransportern im Hirnstamm depressiver Patienten (Malison et al. 1998). Auch wurde kürzlich eine inverse Korrelation zwischen der Verfügbarkeit von Serotonintransportern im Hirnstamm und dem zerebralen Umsatz von Serotonin, der Kortisolkonzentration und depressiven Symptomen bei männlichen Alkoholkranken berichtet (Heinz et al. 2002).

Interessanterweise wurde bei gesunden Frauen im Vergleich zu Männern eine höhere Serotonin 5-HT_{1A} Rezeptor Bindung in verschiedenen Hirnregionen, einschließlich des DR und limbischer Kerngebiete, beschrieben (Parsey et al. 2002). Da 5-HT_{1A} Auto-Rezeptoren die serotonerge Neurotransmission vermindern (Stahl 1998), könnte dieser Befund zu der höheren Vulnerabilität von Frauen im Vergleich zu Männern, an einer atypischen Depression zu erkranken, beitragen. Die Hypothese einer größeren Vulnerabilität bei Frauen für eine verminderte serotonerge Funktion wird auch bestärkt durch eine aktuelle Studie, in der gesunde Frauen, im Gegensatz zu Männern, eine gestörte Verarbeitung emotionaler Stimuli nach Tryptophan-Depletion aufwiesen (Harmer et al. 2003). An der Verarbeitung emotionaler Reize sind die Amygdala Kerne maßgeblich beteiligt (Goldstein et al. 1996). Weiterhin übt die Amygdala einen stimulierenden Einfluss auf die HPA Achse aus und ist wichtig für eine HPA Aktivierung durch afferente DR Neurone (Weidenfeld et al. 1997; Weidenfeld et al. 2002). Somit könnte eine bei Frauen

erhöhte Anfälligkeit für eine Minderung der serotonergen Neurotransmission die Entwicklung einer HPA Unteraktivität und somit die Entstehung einer Depression mit atypischen Merkmalen begünstigen.

Zusätzlich wurde beschrieben, dass eine Reduktion der Serotoninsynthese in den Raphe Kernen zu einer Zunahme der Tiefschlafdauer führt (Gao et al. 2002), ein Mechanismus, der die von uns beobachtete Tiefschlafvermehrung, vor allem bei Patientinnen mit atypischer Depression, gut erklären könnte. Weiterhin wurde vor kurzem berichtet, dass bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Tieren die Aktivität serotonerger Raphe Neurone niedriger ist, da bei letzteren eine geringere GABA-vermittelte tonische Hemmung vorliegt (Klink et al. 2002). Diese aktuelle Untersuchung ergänzt somit die mehrfach beschriebene Beobachtung, dass Östrogene die GABAerge Neurotransmission fördern, sowohl über eine vermehrte Rezeptor Expression als auch über eine Stimulierung der GABA Freisetzung (Herbison and Fenelon 1995; Herbison 1997). Diese Befunde könnten auch eine Erklärung dafür sein, dass vor allem bei jüngeren Frauen mit depressiven Symptomen atypische Merkmale häufig (und eigentlich nicht atypisch) sind (Maes 2002; Thase 1998). Andererseits können Östrogenen, wie oben beschrieben, die serotonerge Neurotransmission auch fördern (Klink et al. 2002; Lu and Bethea 2002; McEwen 2002), so dass die Einflüsse gonadaler Steroide auf die serotonergen Neurone in verschiedenen Kerngebieten unterschiedlich sein können.

Zusammengenommen legen diese verschiedenen Untersuchungen die Hypothese nahe, die durch unsere Daten weiter unterstützt wird, dass einerseits Frauen mit Major Depression häufiger als Männer sogenannte atypische Merkmale aufweisen und dass diese Symptome Ausdruck einer relativen Untererregung vor allem des serotonergen afferenten Systems und einer verminderten CRH Freisetzung und HPA Aktivität sein könnten. Unsere Beobachtung, dass Frauen mit atypischer Depression eine niedrige Power im Bereich der Spindelfrequenz, die durch CRH stimuliert wird, aufwiesen [(Antonijevic et al. 1999a; Antonijevic et al. 1999b) und Kapitel 3 und 8], liefert einen weiteren Baustein zu dieser Hypothese. Interessanterweise wurde berichtet, dass Nahrungsaufnahme zu einer deutlichen CRH Freisetzung in der Amygdala führt (Merali et al. 1998), die wiederum einen aktivierenden Einfluss auf die HPA Achse ausübt (Weidenfeld et al. 1997; Weidenfeld et al. 2002). Somit könnte die häufig vermehrte Nahrungsaufnahme bei Patienten mit atypischer Depression einen Kompensations-versuch darstellen, die verminderte CRH Sekretion zu stimulieren. Auch beobachteten wir, dass vor allem Patient<u>innen</u> mit Major Depression eine vermehrte Leptin Sekretion aufweisen (Antonijevic et al. 1998). Leptin, ein Zytokin, das aus Fettzellen freigesetzt wird, stimuliert die CRH Freisetzung (Hanson and Dallman 1995; Raber et al. 1997; Schwartz

et al. 1996) und reduziert die Nahrungsaufnahme (Hanson and Dallman 1995; Tomaszuk et al. 1996). Da in unserer Studie zur Leptin Sekretion keine Unterteilung der Patienten nach atypischen und nicht atypischen Merkmalen vorgenommen wurde (Antonijevic et al. 1998), kann man nur vermuten, dass die Erhöhung der Leptin Konzentration vor allem bei Patientinnen mit Major Depression dadurch bedingt war, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patientinnen atypische Merkmale aufgewiesen hat (anhand der Krankenakten gibt es dafür, wenn auch retrospektiv erhoben, Hinweise). Dies wiederum würde die Hypothese stützen, dass vor allem bei Patientinnen mit Major Depression atypische Symptome nicht selten sind und assoziiert sind mit einer lediglich diskreten, aber chronischen inflammatorischen Zytokinsekretion, die auch einen Kompensationsmechanismus darstellen könnten, um die HPA Achse zu aktivieren. Zusammenfassend erscheint somit eine initiale Therapie mit einem SSRI insbesondere bei Patientinnen mit atypischer Depression empfehlenswert, mit dem Ziel, eine Aktivierung auf neuronaler Ebene (insbesondere die serotonerge Neurotransmission und die HPA Achse) und damit auch auf der Verhaltensebene zu erreichen.

Wie oben bereits angedeutet, könnten auch Immunmechanismen beitragen zu der Entwicklung und höheren Prävalenz atypischer Symptome einer Depression bei Frauen (Korf et al. 2002). So ist bekannt, dass Frauen eine höhere Vulnerabilität für autoimmune Erkrankungen aufweisen, die durch ein relatives Überwiegen der zellulären (Th1) Immunreaktionen bedingt sind und eine vermehrte pro-inflammatorische Zytokinsekretion aufweisen (Elenkov and Chrousos 2002; Whitacre et al. 1999; Whitacre 2001). Für diese immunologischen Geschlechtsunterschiede scheinen gonadale Steroide eine wichtige Rolle zu spielen (Bebo et al. 1998; Kim et al. 1999; Kim and Voskuhl 1999).

Pro-inflammatorische Zytokine beeinflussen konzentrationsabhängig die schlafendokrine Regulation: So führen niedrige Konzentrationen zu einer Abnahme der Wachzeiten und zu einer Zunahme von Tiefschlaf, während hohe Konzentrationen gegensätzliche Veränderungen bewirken (Lancel et al. 1996b; Mullington et al. 2000; Opp et al. 1989; Payne et al. 1993; Pollmächer et al. 2002). Dazu passt auch die Beobachtung, dass das pro-inflammatorische Zytokin IL-1β in niedriger Konzentration die Aktivität des LC hemmt, während höhere Konzentrationen zu einer Aktivierung führen (Borsody and Weiss 2002). Eine reduzierte Aktivität des LC wiederum ist kritisch für die normale Schlafregulation, insbesondere für REM und Tiefschlaf (Aston-Jones and Bloom 1981; Aston-Jones et al. 2001). Kürzlich wurde auch gezeigt, dass eine gesteigerte Tagesmüdigkeit einhergeht mit einer vermehrten Sekretion der pro-inflammatorischen Zytokine IL-6 und TNFα während des Tages (Vgontzas and Chrousos 2002). Weiterhin wurde ein Zusammenhang beschrieben zwischen einer vermehrten Sekretion des pro-inflammatorischen Zytokins IL-

6 und depressiven Symptomen (Bonaccorso et al. 2001; Maes et al. 1997; Maes et al. 2001; Musselman et al. 2001). Auch wurde vermutet, dass es eine Beziehung zwischen einer verstärkten IL-1β Sekretion und der Entwicklung depressiver Symptome gibt (Anisman et al. 1999b; Owen et al. 2001), wobei insbesondere IL-1β als 'trait marker' vorgeschlagen wurde, der mit einem frühen Krankheitsbeginn und einem chronischen Verlauf assoziiert sein könnte (Anisman et al. 1999b). Obwohl verschiedene Studien auch die Zytokinsekretion in Abhängigkeit von den klinischen Merkmalen (atypische vs nicht atypische und melancholische Depression und Dysthymie) untersucht haben (Anisman et al. 1999a; Rothermundt et al. 2001a; Rothermundt et al. 2001b; Zaharia et al. 2000), scheint bisher eine sichere Abgrenzung dieser Unterformen der Depression anhand des Zytokinprofils nicht möglich. Basierend auf den vorliegenden Befunden erscheint jedoch die Vermutung berechtigt, dass eine mässige aber chronische pro-inflammatorische Zytokinsekretion im Sinne einer Th1 Immunreaktion, die durch eine verminderte HPA Aktivität begünstigt wird (Elenkov and Chrousos 2002), zu der Entwicklung einer atypischer Depression beitragen kann (siehe Abbildung 30).

Andererseits können pro-inflammatorische, aber auch anti-inflammatorische Zytokine die CRH Sekretion stimulieren (Barkhudaryan and Dunn 1999; Huitinga et al. 2000; Leonard 2001; Opp and Imeri 2001; Smith et al. 1999). Interessanterweise scheinen die schlafendokrinen Effekte pro-inflammatorischer Zytokine abhängig zu sein von der (genetisch determinierten) Aktivierbarkeit der CRH Sekretion und HPA Aktivität (Opp and Imeri 2001): So zeigten Tiere mit einer verminderten Ansprechbarkeit der HPA Achse nach Gabe von IL-1β einen schnellen und sehr ausgeprägten Anstieg der Tiefschlafdauer. Bei Tieren, in denen IL-1β eine normale HPA Aktivierung induzierte, beobachteten die Autoren eine primäre Zunahme der Wachzeiten. Somit könnte es sein, dass Patienten, die eine (genetisch bedingte) verminderte Aktivierbarkeit der HPA Achse aufweisen, ein erhöhtes Risiko haben, eine Depression mit atypischen Merkmalen (mit Hypersomie statt Insomnie) zu entwickeln.

Pro-inflammatorische Zytokine stimulieren neben der HPA Achse auch den Serotonin Metabolismus und tragen daher zu einer reduzierten Verfügbarkeit von Tryptophan, einer Vorstufe des Serotonin, bei (Barkhudaryan and Dunn 1999; Leonard 2001; Maes et al. 1994; Maes et al. 2001; Song et al. 1998). Weiterhin verändern immunologische Stimuli den Tryptophan Metabolismus dahingehend, dass weniger Serotonin synthetisiert wird (Konsman et al. 2002). Interessanterweise wurde auch berichtet, dass Serotonin freie Radikale bei Entzündungen im ZNS abfangen und somit eine neuroprotektive Wirkung ausüben kann (Huether et al. 1997). Insbesondere wurde für Antidepressiva, die die

serotonerge Neurotransmission fördern, eine Modulation des Zytokinprofils beschrieben: Nämlich eine Verminderung der pro-inflammatorischen Zytokinsekretion und eine vermehrte Freisetzung anti-inflammatorischer Zytokine, insbesondere des IL-10 (Kenis and Maes 2002; Kubera et al. 2001; Lin et al. 2000; Maes et al. 1999; Maes 2001). Diese Befunde sowie die klinischen Hinweise, dass Patienten mit atypischer Depression besser auf SSRI als auf TCA ansprechen, scheinen einen preferentiellen Einsatz dieser Medikamente bei entsprechender klinischer Symptomatik zu rechtfertigen. Aufgrund der oben erläuterten Überlegungen scheint es auch vorstellbar, dass zu Beginn einer Therapie mit SSRI die zusätzliche Gabe von Tryptophan die antidepressive Wirksamkeit der SSRI günstig beeinflussen könnte.

Weiterhin haben wir in der Gruppe der Patienten mit atypischer Depression einen deutlichen Geschlechtsunterschied für die ‘delta sleep ratio’ gefunden, mit normalen Werten bei Männern und deutlich erniedrigten Werten bei Frauen. Bisher ist unklar, wodurch die bei Patienten mit Major Depression beobachtete Reduzierung der ‘delta sleep ratio’ zustande kommt. Eine reduzierte ‘delta sleep ratio’ wurde einerseits bei sehr jungen Frauen mit Major Depression beobachtet (Armitage et al. 2001) und wurde andererseits in einer weiteren Studie mit einem frühen Rückfall assoziiert (Buysse et al. 1997; Kupfer et al. 1990), so dass dieser Parameter Ausdruck für die Chronizität der depressiven Störung sein könnte. Um diese Möglichkeit zu untersuchen, sind prospektive polysomnographische Studien bei Patienten mit Major Depression notwendig. Interessanterweise scheint auch Serotonin für eine normale Verteilung von Tiefschlaf und Delta Aktivität wichtig zu sein (Murck et al. 2001), so dass die Reduktion des Tiefschlaf-Quotienten und der ‘delta sleep ratio‘ auch Ausdruck einer verminderten serotonergen Neurotransmission bei Patientinnen mit atypischer Depression sein könnte.

Da bei Patientinnen mit MS die ‘delta sleep ratio’ unter einer längerfristigen Gabe eines Glukokortikoids abnahm, könnte auch die Funktionsfähigkeit der GR eine Rolle für die normale ‘delta sleep ratio’ spielen. Unter einer mehrtägigen Glukokortikoidgabe kann man annehmen, dass die Verfügbarkeit zerebraler, einschliesslich hippokampler, GR reduziert wird, im Sinne einer ‘down regulation’ (Liberzon et al. 1999; Webster et al. 1997)]. Eine verminderte Funktion zerebraler GR, entweder aufgrund einer reduzierten Expression oder aufgrund dysfunktionaler Postrezeptor-Mechanismen, wäre auch bei Patienten mit nicht atypischer Depression zu erwarten (Holsboer 2000; Karanth et al. 1997; Modell et al. 1997). In der Tat fanden wir bei Patienten mit nicht atypischer Depression, unabhängig vom Geschlecht, eine deutliche Reduzierung der ‘delta sleep ratio’. Ob das Fehlen eines Geschlechtsunterschieds in dieser Patientengruppe darauf zurückzuführen ist, dass die Schwere der depressiven Störung bzw. der GR Dysfunktion bei Männern und Frauen

vergleichbar war, kann derzeit nicht beantwortet werden. Andererseits zeigten unsere Daten jedoch bei dieser Patientengruppe geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich anderer depressions-typischer Schlaf-EEG Parameter, sowohl unter der Plazebo Bedingung als auch nach pulsatiler Verabreichung von GHRH. Somit unterstreichen unsere Daten die Dringlichkeit, Befunde depressiver Patienten unter Berücksichtigung des Geschlechts auszuwerten, auch im Hinblick auf mögliche geschlechtsspezifische Behandlungsansätze.

Bei Patienten mit nicht atypischer Depression wird heute in der Überaktivität der HPA Achse, einschliesslich der gesteigerten hypothalamischen CRH Sekretion, eine zentrale pathophysiologische Veränderung gesehen [(Gold et al. 2002; Holsboer 1989; Holsboer 1995; Holsboer 1999) und Abbildung 30]. Da wir anhand unserer Untersuchungen vermuten können, dass bei gesunden Menschen die hypothalamische CRH Sekretion durch das Geschlecht beeinflusst wird (Antonijevic et al. 1999b), scheint es nicht unwahrscheinlich, dass auch bei Patienten mit Major Depression Geschlechts-unterschiede der schlafendokrinen Regulation bestehen. Dies ist insbesondere zu erwarten, wenn eine gesteigerte pro-inflammatorische Zytokinsekretion, die bevorzugt bei Frauen zu beobachten ist (Elenkov and Chrousos 2002; Whitacre et al. 1999; Whitacre 2001), zur Pathophysiologie der Major Depression beiträgt (Korf et al. 2002).

Interessanterweise können pro-inflammatorische Zytokine die HPA Achse sensibilisieren, so dass auch ohne weitere Immunstimulation die erhöhte Aktivität der HPA Achse und der afferenten noradrenergen Neurone über längere Zeit erhalten bleibt (Huitinga et al. 2000; Schmidt et al. 2001; Tilders et al. 1999). Auch wurde nach einer einmaligen Immunstimulation eine überschiessende neuroendokrine Reaktion sowohl auf Stress als auch auf eine erneute Immunstimulation beschrieben (Jansen et al. 2003). Stress-Situationen, als auch immunologische Reize, aktivieren afferente katecholaminerge Neurone und die HPA Achse, wodurch auch die limbischen Kerngebiete und insbesondere die Amygdala, stimuliert werden (Elenkov and Chrousos 2002; Gold and Chrousos 2002). Die Amygdala spielt eine herausragende Rolle für das emotionale Gedächtnis (Cahill et al. 1996; McGaugh et al. 1996; Roozendaal et al. 1997) und die Integration emotionaler Stimuli (Goldstein et al. 1996). Weiterhin werden emotionale Erinnerungen in den Amygdala Kernen sowohl durch Aktivierung von GR infolge der stress-bedingten Kortikosteroid Freisetzung als auch durch Aktivierung afferenter noradrenerger Neurone über Beta-adrenerge Rezeptoren verstärkt (Roozendaal et al. 1999; Roozendaal 2000). Auch wurde beschrieben, dass erhöhte Kortikosteroid-Konzentrationen in der Amygdala die hypothalamische CRH Expression stimulieren (Shepard et al. 2003). Bei Patienten mit Major Depression wird eine verstärkte Aktivierung

der Amygdala Kerne angenommen (Drevets 1999; Frodl et al. 2002). Da eine Aktivierung der Amygdala Kerne zu einer Verstärkung der HPA Aktivität beitragen kann (Weidenfeld et al. 1997; Weidenfeld et al. 2002), könnte eine durch immunologische Stimuli hervorgerufene Sensibilisierung der HPA Achse zu einer chronischen HPA Überaktivität mit gesteigerter zentraler CRH Sekretion führen.

Einen weiteren Baustein in diesem Teufelskreis könnte die CRH-induzierte verminderte Bluthirnschrankenfunktion darstellen (Esposito et al. 2001; Esposito et al. 2002), die wiederum den Übertritt pro-inflammatorischer Zytokine ins ZNS erleichtern könnte. Da pro-inflammatorische Zytokine die negative Rückkopplung der HPA Achse beeinträchtigen können, indem sie die Affinität hippokampaler MR für Kortisol vermindern (Schöbitz et al. 1994b), würde auch dieser Mechanismus dazu beitragen, die HPA Überaktivität aufrechtzuerhalten. In der Tat wurde postuliert, dass neben der vermehrten hypothalamischen CRH Sekretion die verminderte negative Rückkopplung durch Kortisol über MR und GR einen wichtigen Aspekt der Pathophysiologie affektiver Störungen darstellt (Holsboer 2000; Modell et al. 1997).

Interessanterweise beobachteten wir, dass die Gabe von GHRH im Sinne eines Gegenspielers der gesteigerten CRH Freisetzung nur bei männlichen Patienten die depressions-typischen schlafendokrinen Veränderungen günstig beeinflusste, während bei Patientinnen die schlafendokrinen Störungen noch verstärkt wurden. Eine mögliche Interpretation dieser Befunde ist, dass bei männlichen Patienten eine verminderte GHRH Freisetzung aufgrund einer erhöhten hypothalamischen CRH Sekretion entscheidend für die schlafendokrine Dysregulation ist und daher die Gabe von GHRH, zumindest vorübergehend, dieser Veränderung entgegenwirken kann. Bei Frauen hingegen vermuten wir, aufgrund der stärker pulsatilen GH Sekretion und der höheren Kortisolsekretion und Spindelaktivität zu Beginn der Schlafperiode, dass auch physiologischerweise die GHRH Sekretion zu diesem Zeitpunkt weniger dominant ist. In diesem Falle würde die wiederholte Gabe von GHRH bei Frauen, im Gegensatz zu Männern, nicht die physiologische Situation imitieren. Vielmehr könnte die wiederholte Gabe von GHRH eine Störung darstellen und zu der beobachteten Verschlechterung der Schlafes und der Aktivierung der HPA Achse bei Frauen beitragen. Ob eine einmalige Gabe oder eine geringe Dosis von GHRH bei Frauen wirkungsvoller wäre, kann derzeit nicht beurteilt werden.

10.4 Über die mögliche Rolle inflammatorischer Reaktionen für schlafendokrine Veränderungen bei Patienten mit Major Depression

Schliesslich haben wir gezeigt, dass bei Patientinnen mit einem akuten MS Schub und somit einer akuten inflammatorischen Reaktion, eine längerfristige Glukokortikoidgabe zu Schlafveränderungen führt, die den Veränderungen, wie sie bei Patienten mit typischer Major Depression beschrieben werden, sehr ähnlich sind (Antonijevic and Steiger 2003). Insbesondere beobachteten wir bei Patientinnen mit MS eine kontinuierliche Abnahme der 'delta sleep ratio' unter einer längerfristigen Kortikoidtherapie, während vor Behandlung die 'delta sleep ratio' nicht wesentlich verändert war. Weiterhin scheint eine akute, aber moderate Inflammation, wie sie bei Patienten mit einem MS Schub auftritt, zwar zu einer Tiefschlafvermehrung zu führen, aber kaum weitere Veränderungen des Schlaf EEG zu induzieren (Lancel et al. 1996b; Mullington et al. 2000). Auch fanden wir nach akuter Glukokortikoidgabe keine deutlichen Veränderungen. Das Fehlen einer weiteren Zunahme von Tiefschlaf, wie nach Kortikoidgabe beschrieben (Bohlhalter et al. 1997; Friess et al. 1994), könnte daran liegen, dass die Patientinnen schon zu Baseline eine deutliche Verlängerung der Tiefschlafdauer aufwiesen. Ob es sich somit um einen 'ceiling' Effekt handelt, oder ob das Fehlen der Tiefschlafveränderungen unter akuter Glukokortikoidgabe ein Zeichen für eine GR und/oder MR Funktionsstörung ist, können wir mit unserer Studie nicht beantworten. Jedoch ist vermutet worden, dass bei Patienten mit MS eine GR Funktionsstörung vorliegt und daher eine verminderte negative Rückkopplung besteht, die weiter verstärkt werden könnte durch die inflammatorische Reaktion (Grasser et al. 1996; Schöbitz et al. 1994b; Then Bergh et al. 1999a). Somit könnte die längerfristige Glukokortikoid Gabe, anders als eine akute kurzfristige Gabe, eine vorliegende GR Funktionsstörung bei MS Patienten noch verstärken.

Zusammengenommen zeigen diese Befunde bei MS Patienten depressions-typische Veränderungen der schlafendokrinen Regulation unter mehrtägiger hochdosierter Glukokortikoidbehandlung auf, die auf eine erhöhte Vulnerabilität für affektive Störung hinweisen könnten. Zwei unserer Patientinnen entwickelten innerhalb weniger Wochen nach Beendigung der Kortikoidtherapie eine depressive Symptomatik im Sinne einer typischen Major Depression. Diese beiden Patientinnen hatten jedoch nicht besonders deutliche Veränderungen unter der Glukokortikoidtherapie aufgewiesen. Es ist jedoch bei Patienten mit Major Depression beschrieben worden, dass eine reduzierte 'delta sleep ratio' bei klinischer Remission mit einem erhöhten Risiko für eine erneute Erkrankung verbunden ist (Buysse et al. 1997; Kupfer et al. 1990; Kupfer 1995; Lee et al. 1993). Da wir lediglich Follow-up Befunde über sechs Monate haben, können wir zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussagen dazu machen, ob die beobachteten Veränderungen, und

insbesondere die verminderte ‘delta sleep ratio’, auch bei MS Patienten eine erhöhte Vulnerabilität für die Entwicklung einer depressiven Störung darstellen.

Verschiedene Studien haben bei MS Patienten eine erhöhte Inzidenz depressiver Symptome beschrieben (Feinstein and Feinstein 2001; Garland and Zis 1991). Da diese nicht nur als Ausdruck einer psychologischen Reaktion auf eine schwere chronische Erkrankung interpretiert werden und nicht notwendigerweise mit der Schwere der körperlichen Beeinträchtigung korrelieren, sondern durchaus auch in frühen Phasen der MS auftreten, wenn körperliche Beschwerden kaum oder wenig im Vordergrund stehen (Garland and Zis 1991; Schiffer et al. 1983), stellt sich die Frage nach den zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen. So wurden pro-inflammatorische Zytokine mit depressiven Symptomen assoziiert (Anisman et al. 1999b; Maes et al. 1995; Maes et al. 1997; Musselman et al. 2001; Owen et al. 2001), die insbesondere bei MS Patienten in einem frühen Krankheitsstadium, in dem noch die akute inflammatorische Aktivität überwiegt, zu depressiven Symptomen beitragen könnten. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Beobachtung einer Reduktion der pro-inflammatorischen Zytokinsekretion unter einer erfolgreichen antidepressiven Pharmakotherapie bei MS Patienten (Mikova et al. 2001; Mohr et al. 2001). Andererseits wurde auch eine Korrelation zwischen der Schwere der depresssiven Störung und der körperlichen Beeinträchtigung beschrieben (Zorzon et al. 2001). Weiterhin wurde beobachtet, dass Patienten mit progredienter MS eine ausgeprägtere HPA Überaktivität aufweisen als Patienten mit schubförmig-remittierender MS und die HPA Aktivität korrelierte mit der körperlichen Beeinträchtigung (Then Bergh et al. 1999b). Somit scheint es wahrscheinlich, dass in den verschiedenen Phasen der MS unterschiedliche Mechanismen zur HPA Überaktivität und der depressiven Symptomatik beitragen können.

Interessanterweise wurde zwischen HPA Aktivität und akut entzündlichen zerebralen Läsionen eine inverse Korrelation bei MS Patienten beschrieben (Schumann et al. 2002). Dieser Befund wird unterstützt durch tierexperimentelle Studien, die einen protektiven Effekt einer HPA Aktivierung auf inflammatorische Schübe gezeigt haben (Levine and Saltzman 1987; Whitacre et al. 1998). Somit könnte einerseits eine HPA Überaktivität die akut inflammatorische Komponente der MS günstig beeinflussen, während eine protrahierte HPA Überaktivität zu einer dauerhaften neuronalen Schädigung beitragen könnte. Diese Hypothese wird durch die beschriebene Korrelation zwischen HPA Aktivität und körperlicher Beeinträchtigung (als Ausdruck einer neuronalen Schädigung) gestärkt (Then Bergh et al. 1999b). In der Tat wird auch bei Patienten mit Major Depression ein Zusammenhang zwischen HPA Überaktivität und Untergang von Neuronen von manchen Autoren angenommen und auf eine GR Aktivierung durch hohe Kortisolkonzentrationen

zurückgeführt (Sapolsky 1987; Sheline et al. 1996; Sheline et al. 1999). Somit könnte eine protrahierte Glukokortikoidbehandlung von MS Patienten zu einer neuronalen Schädigung, vor allem im Hippokampus, beitragen und dadurch die HPA Überaktivität, aufgrund einer beeinträchtigten negativen Rückkopplung, weiter begünstigen. Diese Überlegungen würden eine kurzfristige Gabe von Glukokortikoiden zur Behandlung eines MS Schubes favorisieren.

Da in unserer Studie an MS Patienten ausschliesslich Frauen teilgenommen haben, bleibt derzeit die Frage offen, inwieweit die von uns beobachteten Schlaf-EEG Veränderungen einerseits im Rahmen eines akuten MS Schubes und andererseits unter einer Kortikosteroidbehandlung geschlechtsspezifisch sind. Möglicherweise könnte die von uns vermutete höhere hypothalamische CRH Sekretion, zusammen mit der bekannten stärkeren pro-inflammatorischen Immunreaktion bei Frauen, die durch Kortikosteroidgabe ausgelösten schlafendokrinen Veränderungen bei MS verstärken. Jedoch erkranken deutlich mehr Frauen als Männer an MS, so dass unsere Befunde, selbst wenn auf Patientinnen mit MS beschränkt, für einen Grossteil der Patienten relevant wären.

10.5 Zusammenfassende Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass bei gesunden Kontrollpersonen als auch bei Patienten mit Major Depression die schlafendokrine Regulation geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist. Basierend auf Daten aus der Literatur und aus eigenen Arbeiten scheint es wahrscheinlich, dass geschlechtsspezifische pathophysiologische Veränderungen zu diesen Unterschieden im Rahmen einer Major Depression beitragen.

Weiterhin stellen wir die Hypothese auf, dass sogenannte atypische Symptome der Depression bei jüngeren Frauen eher häufig sind und in einer Unteraktivität der HPA Achse (vielleicht als Ausdruck einer genetisch bedingten Untererregbarkeit), der afferenten, aktivierenden Serotoninneurone und der Amygdala Kerne begründet liegen. Zu dieser Konstellation könnte auch eine chronische, aber moderate inflammatorische Immunreaktion beitragen. Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit nicht atypischer Depression Zeichen einer Überaktivität der HPA Achse und der Amygdala Kerne auf, die sich im Sinne eines Teufelskreises gegenseitig verstärken und afferente katecholaminerge Neurone einbeziehen können. Die Möglichkeit, dass eine durch inflammatorische Zytokine hervorgerufene Sensibilisierung der HPA Aktivität zu dieser Entwicklung beiträgt scheint plausibel und sollte in zukünftigen Studien überprüft werden.

Diese Überlegungen sind insbesondere im Hinblick auf die beobachteten geschlechtsspezifischen Behandlungserfolge unter antidepressiver Pharmakotherapie von unmittelbarer klinischer Relevanz. Weiterhin unterstreichen aber unsere Daten auch die Wichtigkeit, reliable klinische und neurobiologische Korrelate zu identifizieren, die eine Einteilung depressiver Patienten nach den zugrundeliegenden pathophysiologischen Veränderungen erlauben. Dies kann einerseits dazu beitragen, die Pharmakotherapie und damit den Behandlungserfolg bei Patienten mit affektiven Erkrankungen zu optimieren, und andererseits neue und spezifischere Behandlungsstrategien für Patienten mit Major Depression zu entwickeln.

Literaturverzeichnis

Aeschbach D, Matthews JR, Postolache TT, Jackson MA, Giesen HA, Wehr TA (1997): Dynamics of the human EEG during prolonged wakefulness: evidence for frequency-specific circadian and homeostatic influences. Neurosci Lett 239:121-124.

Agosti V and McGrath PJ (2002): Comparison of the effects of fluoxetine, imipramine and placebo on personality in atypical depression. J Affect Disord 71:113-120.

Agosti V and Stewart JW (2001): Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features. J Affect Disord 65:75-79.

Akil H, Haskett RF, Young EA, Grunhaus L, Kotun J, Weinberg V, et al (1993): Multiple HPA profiles in endogenous depression: effect of age and sex on cortisol and beta-endorphin. Biol Psychiatry 33:73-85.

Albers HE (1981): Gonadal hormones organize and modulate the circadian system of the rat. Am J Physiol 10:R62-R66.

Almeida OF, Nikolarakis KE, Herz A (1988): Evidence for the involvement of endogenous opioids in the inhibition of luteinizing hormone by corticotropin-releasing factor. Endocrinology 122:1034-1041.

Angst J, Gamma A, Gastpar M, Lepine JP, Mendlewicz J, Tylee A (2002): Gender differences in depression Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 252:201-209.

Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K (2002): Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. J Affect Disord 72:125-138.

Anisman H and Merali Z (2002): Cytokines, stress, and depressive illness. Brain Behav Immun 16:513-524.

Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z (1999a): Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. Mol Psychiatry 4:182-188.

Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z (1999b): Interleukin-1 beta production in dysthymia before and after pharmacotherapy. Biol Psychiatry 46:1649-1655.

Antoni FA (1993): Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. Front Neuroendocrinol 14:76-122

Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Holsboer F, Steiger A (1999b): On the gender differences in sleep-endocrine regulation in young normal humans. Neuroendocrinology 70:280-287.

Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R, Brabant G, Steiger A (1998): Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. J Psychiatr Res 32:403-410.

Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Schier T, Holsboer F, Steiger A (1999a): Hyporesponsiveness of the pituitary to CRH during slow wave sleep is not mimicked by systemic GHRH. Neuroendocrinology 69:88-96.

Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Steiger A (2000a): Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls - part I: the sleep EEG. Sleep Research Online 3:5-13.

Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Steiger A (2000b): Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls - part II: hormone secretion. Sleep Research Online 3:15-21.

Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Steiger A (2003): Sleep-endocrine correlates of atypical vs. typical depression. Biol Psychiatry (submitted).

Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Uhr M, Steiger A (2003): On the role of menopause for sleep-endocrine alterations associated with major depression. Psychoneuroendocrinology 28:401-418.

Antonijevic IA, Stalla GK, Steiger A (2000c): Modulation of the sleep electroencephalogram by oestrogen replacement in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 182:277-282.

Antonijevic IA and Steiger A (2003): Depression-like changes of the sleep-EEG during high dose corticosteroid treatment in patients with multiple sclerosis. Psychoneuroendocrinology (in press).

Armitage R (1995): The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. Sleep 18:334-341.

Armitage R, Emslie GJ, Hoffmann RF, Rintelmann J, Rush AJ (2001): Delta sleep EEG in depressed adolescent females and healthy controls. J Affect Disord 63:139-148.

Armitage R, Hoffmann R, Fitch T, Trivedi M, Rush AJ (2000a): Temporal characteristics of delta activity during NREM sleep in depressed outpatients and healthy adults: group and sex effects. Sleep 23:607-617.

Armitage R, Hoffmann R, Trivedi M, Rush AJ (2000b): Slow-wave activity in NREM sleep: sex and age effects in depressed outpatients and healthy controls. Psychiatry Res 95:201-213.

Asnis GM, McGinn LK, Sanderson WC (1995): Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function. Am J Psychiatry 152:31-36.

Asnis GM, Sachar EJ, Halbreich U, Nathan RS, Novacenko H, Ostrow LC (1981): Cortisol secretion in relation to age in major depression. Psychosom Med 43:235-242.

Aston-Jones G and Bloom FE (1981): Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. J Neurosci 1:876-886.

Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML (2001): A neural circuit for circadian regulation of arousal. Nature Neuroscience 4:732-738.

Baldwin RC and Tomenson B (1995): Depression in later life. A comparison of symptoms and risk factors in early and late onset cases. Br J Psychiatry 167:649-652.

Barkhudaryan N and Dunn AJ (1999): Molecular mechanisms of actions of interleukin-6 on the brain, with special reference to serotonin and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Neurochem Res 24:1169-1180.

Bebbington PE, Dunn G, Jenkins R, Lewis G, Brugha T, Farrell M, et al (1998): The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity [published erratum appears in Psychol Med 1998 Sep;28(5):1253]. Psychol Med 28:9-19.

Bebo BFJ, Schuster JC, Vandenbark AA, Offner H (1999): Androgens alter the cytokine profile and reduce encephalitogenicity of myelin-reactive T cells. J Immunol 162:35-40.

Bebo BFJ, Zelinka-Vincent E, Adamus G, Amundson D, Vandenbark AA, Offner H (1998): Gonadal hormones influence the immune response to PLP 139-151 and the clinical course of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neuroimmunol 84:122-130.

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

Beranek L, Obál Jr. F, Bodosi B, Taishi P, Laczi F, Krueger JM (1996): Inhibition of non-REM sleep in response to a long-acting somatostatin analogue, sandostatin, in the rat. J Sleep Res 5 (Suppl. 1):14.

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

Beyer HS, Matta SG, Sharp BM (1988): Regulation of the messenger ribonucleic acid for corticotropin-releasing factor in the paraventricular nucleus and other brain sites of the rat. Endocrinology 123:2117-2123.

Bierwolf C, Struve K, Marshall L, Born J, Fehm HL (1997): Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. J Neuroendocrinol 9:479-484.

Bleuer E and Bleuler M: Lehrbuch der Psychiatrie. Berlin: Springer Verlag, 1983;

Bliwise DL (1993): Sleep in normal aging and dementia. Sleep 16:40-81.

Blurton-Jones M and Tuszynski MH (2002): Estrogen receptor-beta colocalizes extensively with parvalbumin-labeled inhibitory neurons in the cortex, amygdala, basal forebrain, and hippocampal formation of intact and ovariectomized adult rats. J Comp Neurol 452:276-287.

Bohlhalter S, Murck H, Holsboer F, Steiger A (1997): Cortisol enhances non-REM sleep and growth hormone secretion in elderly subjects. Neurobiol Aging 18:423-429.

Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, Pasquini M, Biondi M, Artini M, et al (2001): Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. Psychiatry Res 105:45-55.

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

Borbély AA, Mattmann P, Loepfe M, Strauch I, Lehmann D (1985): Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. Hum Neurobiol 4:189-194.

Born J, De Kloet ER, Wenz H, Kern W, Fehm HL (1991): Gluco- and antimineralocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. Am J Physiol 260:E183-E188

Born J, Ditschuneit I, Schreiber M, Dodt C, Fehm HL (1995): Effects of age and gender on pituitary-adrenocortical responsiveness in humans. Eur J Endocrinol 132:705-711.

Born J, Fehm HL (1998): Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. Exp Clin Endocrinol Diabetes 106:153-163.

Born J, Hansen K, Marshall L, Molle M, Fehm HL (1999): Timing the end of nocturnal sleep. Nature 397:29-30.

Born J, Muth S, Fehm HL (1988): The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. Psychoneuroendocrinology 13:233-243.

Born J, Späth-Schwalbe E, Schwakenhofer H, Kern W, Fehm HL (1989): Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. J Clin Endocrinol Metab 68:904-911.

Born J, Steinbach D, Dodt C, Fehm HL (1997): Blocking of central nervous mineralocorticoid receptors counteracts inhibition of pituitary-adrenal activity in human sleep. J Clin Endocrinol Metab 82:1106-1110.

Borsody MK and Weiss JM (2002): Peripheral endotoxin causes long-lasting changes in locus coeruleus activity via IL-1 in the brain. Acta Neuropsychiatrica 14:303-321.

Brady LS (1994): Stress, antidepressant drugs, and the locus coeruleus. Brain Res Bull 35:545-556.

Branchey M, Branchey L, Nadler RD (1971): Effects of estrogen and progesterone on sleep patterns of female rats. Physiol Behav 6:743-746.

Brunner DP, Münch M, Biedermann K, Huch R, Huch A, Borbély AA (1994): Changes in sleep and sleep electroencephalogram during pregnancy. Sleep 17:576-582.

Bschor T, Adli M, Baethge C, Eichmann U, Ising M, Uhr M, et al (2002): Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. Neuropsychopharmacology 27:470-478.

Burgess LH and Handa RJ (1992): Chronic estrogen-induced alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats. Endocrinology 131:1261-1269.

Butler PD, Weiss JM, Stout JC, Nemeroff CB (1990): Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. J Neurosci 10:176-183.

Buysse DJ, Frank E, Lowe KK, Cherry CR, Kupfer DJ (1997): Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression. Biol Psychiatry 41:406-418.

Buysse DJ, Hall M, Tu XM, Land S, Houck PR, Cherry CR, et al (1998): Latent structure of EEG sleep variables in depressed and control subjects: descriptions and clinical correlates. Psychiatry Res 79:105-122.

Buysse DJ, Jarrett DB, Miewald JM, Kupfer DJ, Greenhouse JB (1990): Minute-by-minute analysis of REM sleep timing in major depression. Biol Psychiatry 28:911-925.

Cahill L, Haier RJ, Fallon J, Alkire MT, Tang C, Keator D, et al (1996): Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. Proc Natl Acad Sci U S A 93:8016-8021.

Capuron L, Ravaud A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M, Dantzer R (2002): Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. Mol Psychiatry 7:468-473.

Casanueva FF, Burguera B, Muruais C, Dieguez C (1990): Acute administration of corticoids: a new and peculiar stimulus of growth hormone secretion in man. J Clin Endocrinol Metab 70:234-237.

Chalmers DT, Lovenberg TW, De Souza EB (1995): Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain: comparison with CRF1 receptor mRNA expression. J Neurosci 15:6340-6350.

Chang FC and Opp MR (2000): IL-1 is a mediator of increases in slow-wave sleep induced by CRH receptor blockade. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 279:R793-R802

Chang FC and Opp MR (2001): Corticotropin-releasing hormone (CRH) as a regulator of waking. Neurosci Biobehav Rev 25:445-453.

Chofflon M, Juillard C, Juillard P, Gauthier G, Grau GE (1992): Tumor necrosis factor alpha production as a possible predictor of relapse in patients with multiple sclerosis. European Cytokine Network 3:523-531.

Chronwall BM (1985): Anatomy and physiology of the neuroendocrine arcuate nucleus. Peptides 6 (Suppl. 2):1-11.

Cimini A, Bernardo A, Cifone G, Di Muzio L, Di Loreto S (2003): TNFalpha downregulates PPARdelta expression in oligodendrocyte progenitor cells: Implications for demyelinating diseases. GLIA 41:3-14.

Clark RG, Carlsson LM, Robinson IC (1987): Growth hormone secretory profiles in conscious female rats. J Endocrinol 114:399-407.

Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G (1984): A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. Biol Psychiatry 19:1215-1228.

Commons KG, Connolley KR, Valentino RJ (2003): A neurochemically distinct dorsal raphe-limbic circuit with a potential role in affective disorders. Neuropsychopharmacology 28:206-215.

Conde GL, Bicknell RJ, Herbison AE (1995): Changing patterns of Fos expression in brainstem catecholaminergic neurons during the rat oestrous cycle. Brain Res 672:68-76.

Copinschi G and Van Cauter E (1995): Effects of ageing on modulation of hormonal secretions by sleep and circadian rhythmicity. Horm Res 43:20-24.

Dahabra S, Ashton CH, Bahrainian M, Britton PG, Ferrier IN, McAllister VA, et al (1998): Structural and functional abnormalities in elderly patients clinically recovered from early- and late-onset depression. Biol Psychiatry 44:34-46.

Dayas CV, Buller KM, Day TA (2001): Medullary neurones regulate hypothalamic corticotropin-releasing factor cell responses to an emotional stressor. Neuroscience 105:707-719.

Dayas CV, Xu Y, Buller KM, Day TA (2000): Effects of chronic oestrogen replacement on stress-induced activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis control pathways. J Neuroendocrinol 12:784-794.

De Kloet ER, Ratka A, Reul JMHM, Sutanto W, van Eekelen JAM (1987): Corticosteroid receptor types in brain: regulation and putative function. Ann N Y Acad Sci 512:351-361.

De Kloet ER and Reul JM (1987): Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. Psychoneuroendocrinology 12:83-105.

De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M (1998): Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocr Rev 19:269-301.

de Novaes Soares C and Almeida OP (2001): Depression during the Perimenopause. Arch Gen Psychiatry 58:306

Del Gadillo JC, Siebzehnrubl E, Dittrich R, Wildt L, Lang N (2002): Comparison of GnRH agonists and antagonists in unselected IVF/ICSI patients treated with different controlled ovarian hyperstimulation protocols: a matched study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 102:179-183.

Del Rio G, Velardo A, Menozzi R, Zizzo G, Tavernari V, Venneri MG, et al (1998): Acute estradiol and progesterone administration reduced cardiovascular and catecholamine responses to mental stress in menopausal women. Neuroendocrinology 67:269-274.

Deshauer D, Grof E, Alda M, Grof P (1999): Patterns of DST positivity in remitted affective disorders. Biol Psychiatry 45:1023-1029.

Devesa J, Lima L, Tresguerres JA (1992): Neuroendocrine control of growth hormone secretion in humans. TEM 3:175-183.

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

Dickinson CJ (1997): Chronic fatigue syndrome - aetiological aspects. Eur J Clin Invest 27:257-267.

Dijk DJ (1995): EEG slow waves and sleep spindles: windows on the sleeping brain. Behav Brain Res 69:109-116.

Dijk DJ (1999): Circadian variation of EEG power spectra in NREM and REM sleep in humans: dissociation from body temperature. J Sleep Res 8:189-195.

Dijk DJ, Beersma DG, Bloem GM (1989): Sex differences in the sleep EEG of young adults: visual scoring and spectral analysis. Sleep 12:500-507.

Dijk DJ and Czeisler CA (1995a): Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. J Neurosci 15:3526-3538.

Dijk DJ and Czeisler CA (1995b): Circadian control of the EEG in nonREM sleep. Sleep Res 24:518

Dijk DJ and Duffy JF (1999): Circadian regulation of human sleep and age-related changes in its timing, consolidation and EEG characteristics. Ann Med 31:130-140.

Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA (2000): Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. Chronobiol Int 17:285-311.

Dijk DJ, Hayes B, Czeisler CA (1993): Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. Brain Res 626:190-199.

Dijk DJ and Lockley SW (2002): Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. J Appl Physiol 92:852-862.

Drevets WC (1999): Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. Ann N Y Acad Sci 877:614-637.

Driver HS, Dijk DJ, Werth E, Biedermann K, Borbély AA (1996): Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. J Clin Endocrinol Metab 81:728-735.

Driver HS and Shapiro CM (1992): A longitudinal study of sleep stages in young women during pregnancy and postpartum. Sleep 15:449-453.

Eberly LB, Dudley CA, Moss RL (1983): Iontophoretic mapping of corticotropin-releasing factor (CRF) sensitive neurons in the rat forebrain. Peptides 4:837-841.

Ehlers CL, Kaneko WM, Owens MJ, Nemeroff CB (1993): Effects of gender and social isolation on electroencephalogram and neuroendocrine parameters in rats. Biol Psychiatry 33:358-366.

Ehlers CL and Kupfer DJ (1987): Hypothalamic peptide modulation of EEG sleep in depression: a further application of the S-process hypothesis. Biol Psychiatry 22:513-517.

Ehlers CL and Kupfer DJ (1997): Slow-wave sleep: do young adult men and women age differently? J Sleep Res 6:211-215.

Ehlers CL, Reed TK, Henriksen SJ (1986): Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone- releasing factor on sleep and activity in rats. Neuroendocrinology 42:467-474.

Elenkov IJ and Chrousos GP (2002): Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. Ann N Y Acad Sci 966:290-303.

Endicott J (1998): Gender similarities and differences in the course of depression. J Gend Specif Med 1:40-43.

Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, Lomax P, Bajorek JG, Judd HL (1981): Association of waking episodes with menopausal hot flushes. JAMA 245:1741-1744.

Esposito P, Chandler N, Kandere K, Basu S, Jacobson S, Connolly R, et al (2002): Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress. J Pharmacol Exp Ther 303:1061-1066.

Esposito P, Gheorghe D, Kandere K, Pang X, Connolly R, Jacobson S, et al (2001): Acute stress increases permeability of the blood-brain-barrier through activation of brain mast cells. Brain Res 888:117-127.

Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, Kischka U, Kuhnen J, Schwartz A, et al (1998): Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. Arch Neurol 55:66-72.

Fava M, Alpert JE, Borus JS, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF (1996): Patterns of personality disorder comorbidity in early-onset versus late-onset major depression. Am J Psychiatry 153:1308-1312.

Feinstein A (2002): An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. Neurology 59:674-678.

Feinstein A and Feinstein K (2001): Depression associated with multiple sclerosis. Looking beyond diagnosis to symptom expression. J Affect Disord 66:193-198.

Ferrini M, Piroli G, Frontera M, Falbo A, Lima A, De Nicola AF (1999): Estrogens normalize the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress and increase glucocorticoid receptor immuno-reactivity in hippocampus of aging male rats. Neuroendocrinology 69:129-137.

Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al (2002): Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. Mult Scler 8:523-526.

Frank E, Carpenter L, Kupfer DJ (1988): Sex differences in recurrent depression: are there any that are significant? Am J Psychiatry 145:41-45.

Frieboes RM, Murck H, Schier T, Holsboer F, Steiger A (1997): Somatostatin impairs sleep in elderly human subjects. Neuropsychopharmacology 16:339-345.

Friess E, Tagaya H, Trachsel L, Holsboer F, Rupprecht R (1997): Progesterone-induced changes in sleep in male subjects. Am J Physiol 272:E885-E891

Friess E, Trachsel L, Guldner J, Schier T, Steiger A, Holsboer F (1995): DHEA administration increases rapid eye movement sleep and EEG power in the sigma frequency range. Am J Physiol 268:E107-E113

Friess E, von Bardeleben U, Wiedemann K, Lauer C, Holsboer F (1994): Effects of pulsatile cortisol infusion on sleep-EEG and nocturnal growth hormone release in healthy men. J Sleep Res 3:73-79.

Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, et al (2002): Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. Biol Psychiatry 51:708-714.

Fumagalli F, Jones SR, Caron MG, Seidler FJ, Slotkin TA (1996): Expression of mRNA coding for the serotonin transporter in aged vs. young rat brain: differential effects of glucocorticoids. Brain Res 719:225-228.

Gaillard JM and Blois R (1981): Spindle density in sleep of normal subjects. Sleep 4:385-391.

Gais S, Molle M, Helms K, Born J (2002): Learning-dependent increases in sleep spindle density. J Neurosci 22:6830-6834.

Gao J, Zhang JX, Xu TL (2002): Modulation of serotonergic projection from dorsal raphe nucleus to basolateral amygdala on sleep-waking cycle of rats. Brain Res 945:60-70.

Garland EJ and Zis AP (1991): Multiple sclerosis and affective disorders. Can J Psychiatry 36:112-117.

Gaudreau H, Carrier J, Montplaisir J (2001): Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. J Sleep Res 10:165-172.

Geracioti TDJ, Loosen PT, Orth DN (1997): Low cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in eucortisolemic depression. Biol Psychiatry 42:165-174.

Ghigo E, Goffi S, Nicolosi M, Arvat E, Valente F, Mazza E, et al (1990): Growth hormone (GH) responsiveness to combined administration of arginine and GH-releasing hormone does not vary with age in man. J Clin Endocrinol Metab 71:1481-1485.

Gillin JC, Duncan WC, Murphy DL, Post RM, Wehr TA, Goodwin FK, et al (1981): Age-related changes in sleep in depressed and normal subjects. Psychiatry Res 4:73-78.

Gold PW and Charney DS (2002): Depression: A disease of the mind, brain and body. Am J Psychiatry 159:1826.

Gold PW and Chrousos GP (2002): Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. Mol Psychiatry 7:254-275.

Gold PW, Gabry KE, Yasuda MR, Chrousos GP (2002): Divergent endocrine abnormalities in melancholic and atypical depression: clinical and pathophysiologic implications. Endocrinol Metab Clin North Am 31:37-62.

Goldstein LE, Rasmusson AM, Bunney BS, Roth RH (1996): Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. J Neurosci 16:4787-4798.

Golomb D, Wang XJ, Rinzel J (1994): Synchronization properties of spindle oscillations in a thalamic reticular nucleus model. J Neurophysiol 72:1109-1126.

Gonzalez MM and Valatx JL (1997): Effect of intracerebroventricular administration of alpha-helical CRH (9-41) on the sleep/waking cycle in rats under normal conditions or after subjection to an acute stressful stimulus. J Sleep Res 6:164-170.

Grasser A, Moller A, Backmund H, Yassouridis A, Holsboer F (1996): Heterogeneity of hypothalamic-pituitary-adrenal system response to a combined dexamethasone-CRH test in multiple sclerosis. Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes 104:31-37.

Grignaschi G, Sironi F, Samanin R (1996): Stimulation of 5-HT2A receptors in the paraventricular hypothalamus attenuates neuropeptide Y-induced hyperphagia through activation of corticotropin releasing factor. Brain Res 708:173-176.

Guldner J, Schier T, Friess E, Colla M, Holsboer F, Steiger A (1997): Reduced efficacy of growth hormone-releasing hormone in modulating sleep endocrine activity in the elderly. Neurobiol Aging 18:491-495.

Haddad JJ, Saade NE, Safieh-Garabedian B (2002): Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. J Neuroimmunol 133:1-19.

Halbreich U, Asnis GM, Shindledecker R, Zumoff B, Nathan RS (1985): Cortisol secretion in endogenous depression. II. Time-related functions. Arch Gen Psychiatry 42:909-914.

Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O'Keefe JA (1994): Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Horm Behav 28:464-476.

Hanson ES and Dallman MF (1995): Neuropeptide Y (NPY) may integrate responses of hypothalamic feeding systems and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. J Neuroendocrinol 7:273-279.

Harmer CJ, Rogers RD, Tunbridge E, Cowen PJ, Goodwin GM (2003): Tryptophan depletion decreases the recognition of fear in female volunteers. Psychopharmacology 167:417

Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO (1993): Normal control of growth hormone secretion. Horm Res 40:37-47.

Haskell SG, Richardson ED, Horwitz RI (1997): The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: a critical review of the literature. J Clin Epidemiol 50:1249-1264.

Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, Brown RH, Dinarello CA (1990): Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis patients: frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6. Neurology 40:1735-1739.

Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC (1994): Affective symptoms in women attending a menopause clinic. Br J Psychiatry 164:513-516.

Heilig M, Koob GF, Ekman R, Britton KT (1994): Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. Trends Neurosci 17:80-85.

Heinz A, Jones DW, Bissette G, Hommer D, Ragan P, Knable M, et al (2002): Relationship between cortisol and serotonin metabolites and transporters in alcoholism [correction of alcolholism]. Pharmacopsychiatry 35:127-134.

Herbison AE (1997): Estrogen regulation of GABA transmission in rat preoptic area. Brain Res Bull 44:321-326.

Herbison AE and Fenelon VS (1995): Estrogen regulation of $GABA_A$ receptor subunit mRNA expression in preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis of female rat brain. J Neurosci 15:2328-2337.

Herbison AE, Heavens RP, Dyer RG (1989): Oestrogen and noradrenaline modulate endogenous GABA release from slices of the rat medial preoptic area. Brain Res 486:195-200.

Herbison AE, Heavens RP, Dyer RG (1990): Oestrogen modulation of excitatory A1 noradrenergic input to rat medial preoptic gamma aminobutyric acid neurones demonstrated by microdialysis. Neuroendocrinology 52:161-168.

Heuser I, Bissette G, Dettling M, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, et al (1998): Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and somatostatin in depressed patients and healthy controls: response to amitriptyline treatment. Depression & Anxiety 8:71-79.

Heuser IJ, Gotthardt U, Schweiger U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, et al (1994): Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. Neurobiol Aging 15:227-231.

Hiroshige T, Abe K, Wada S, Kaneko M (1973): Sex difference in circadian periodicity of CRF activity in the rat hypothalamus. Neuroendocrinology 11:306-320.

Hiroshige T and Wada-Okada S (1973): Diurnal changes of hypothalamic content of corticotropin- releasing activity in female rats at various stages of the estrous cycle. Neuroendocrinology 12:316-319.

Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, et al (1987): Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. J Clin Endocrinol Metab 64:51-58.

Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW (1975): Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. Science 189:55-58.

Hobson JA, Pace-Schott EF (2002): The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. Nat Rev Neurosci 3:679-693.

Hoch CC, Dew MA, Reynolds CF3, Monk TH, Buysse DJ, Houck PR, et al (1994): A longitudinal study of laboratory- and diary-based sleep measures in healthy "old old" and "young old" volunteers. Sleep 17:489-496.

Hofman MA, Swaab DF (1993): Diurnal and seasonal rhythms of neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of humans. J Biol Rhythms 8:283-295.

Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V (1994): Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment--neurobiological and psychometric assessment of course. J Psychiatr Res 28:381-399.

Holsboer F (1989): Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic- pituitary-adrenocortical activity. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 238:302-322.

Holsboer F (1995): Neuroendocrinology of affective disorders. In: Neuropsychopharmacology. 4th Generation of Progress. Bloom FE, Kupfer DJ (Eds): New York, Raven Press; 957-970.

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

Holsboer F (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology 23:477-501.

Holsboer F and Barden N (1996): Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. Endocr Rev 17:187-205.

Holsboer F, Benkert O, Demisch L (1983): Changes in MAO activity during estrogen treatment of females with endogenous depression. Mod Probl Pharmacopsychiatry 19:321-326.

Holsboer F, Gerken A, Steiger A, Benkert O, Muller OA, Stalla GK (1984): Corticotropin-releasing-factor induced pituitary-adrenal response in depression. Lancet 1:55-55.

Holsboer F, von Bardeleben U, Steiger A (1988): Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. Neuroendocrinology 48:32-38.

Holsboer F, von Bardeleben U, Wiedemann K, Muller OA, Stalla GK (1987): Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. Biol Psychiatry 22:228-234.

Huether G, Fettkotter I, Keilhoff G, Wolf G (1997): Serotonin acts as a radical scavenger and is oxidized to a dimer during the respiratory burst of activated microglia. J Neurochem 69:2096-2101.

Huitinga I, de Groot CJ, van d, V, Kamphorst W, Tilders FJ, Swaab DF (2001): Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol 60:1208-1218.

Huitinga I, Schmidt ED, van der Cammen MJ, Binnekade R, Tilders FJ (2000): Priming with interleukin-1beta suppresses experimental allergic encephalomyelitis in the Lewis rat. J Neuroendocrinol 12:1186-1193.

Iovino M, Monteleone P, Steardo L (1989): Repetitive growth hormone-releasing hormone administration restores the attenuated growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone testing in normal aging. J Clin Endocrinol Metab 69:910-913.

Jansen AS, Schmidt ED, Voorn P, Tilders FJ (2003): Substance induced plasticity in noradrenergic innervation of the paraventricular hypothalamic nucleus. Eur J Neurosci 17:298-306.

Jaspers K: Allgemeine Psychopathologie. Berlin: Springer Verlag, 1973;

Jensen JB, Jessop DS, Harbuz MS, Mork A, Sanchez C, Mikkelsen JD (1999): Acute and long-term treatments with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram modulate the HPA axis activity at different levels in male rats. J Neuroendocrinol 11:465-471.

Jindal RD, Thase ME, Fasiczka AL, Friedman ES, Buysse DJ, Frank E, et al (2002): Electroencephalographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: II. Comparison during remission. Biol Psychiatry 51:230-236.

Jones DNC, Kortekaas R, Slade PD, Middlemiss DN, Hagan JJ (1998): The behavioural effects of corticotropin releasing factor related peptides in rats. Psychopharmacology 138:124-132.

Juhasz G, Emri Z, Kekesi KA, Salfay O, Crunelli V (1994): Blockade of thalamic $GABA_B$ receptors decreases EEG synchronization. Neurosci Lett 172:155-158.

Karanth S, Linthorst AC, Stalla GK, Barden N, Holsboer F, Reul JM (1997): Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis changes in a transgenic mouse with impaired glucocorticoid receptor function. Endocrinology 138:3476-3485.

Kasckow JW, Regmi A, Gill PS, Parkes DG, Geracioti TD (1997): Regulation of corticotropin-releasing factor (CRF) messenger ribonucleic acid and CRF peptide in the amygdala: studies in primary amygdalar cultures. Endocrinology 138:4774-4782.

Keck ME, Welt T, Müller MB, Uhr M, Ohl F, Wigger A, et al (2003): Reduction of hypothalamic vasopressinergic hyperdrive contributes to clinically relevant behavioral and neuroendocrine effects of chronic paroxetine treatment in a psychopathological rat model. Neuropsychopharmacology 28:235-243.

Keck ME, Wigger A, Welt T, Muller MB, Gesing A, Reul JM, et al (2002): Vasopressin mediates the response of the combined dexamethasone/CRH test in hyper-anxious rats: implications for pathogenesis of affective disorders. Neuropsychopharmacology 26:94-105.

Kenis G and Maes M (2002): Effects of antidepressants on the production of cytokines. Int J Neuropsychopharmacol 5:401-412.

Kerkhofs M, Kempenaers C, Linkowski P, de M, V, Mendlewicz J (1988): Multivariate study of sleep EEG in depression. Acta Psychiatr Scand 77:463-468.

Kerkhofs M, Van Cauter E, Thorner MO, Copinschi G: Growth hormone (GH), GH-releasing hormone (GHRH), GH-releasing peptide (GHRP) and sleep in man. J.Sleep Res. 1996; 5 (Suppl. 1): 107(Abstract)

Kerkhofs M, Van Cauter E, Van Onderbergen A, Caufriez A, Thorner MO, Copinschi G (1993): Sleep-promoting effects of growth hormone-releasing hormone in normal men. Am J Physiol 264:E594-E598

Kern W, Halder R, al-Reda S, Späth-Schwalbe E, Fehm HL, Born J (1993): Systemic growth hormone does not affect human sleep. J Clin Endocrinol Metab 76:1428-1432.

Khan AA, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS (2002): Gender differences in the symptoms of major depression in opposite-sex dizygotic twin pairs. Am J Psychiatry 159:1427-1429.

Kim S, Liva SM, Dalal MA, Verity MA, Voskuhl RR (1999): Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis. Neurology 52:1230-1238.

Kim S and Voskuhl RR (1999): Decreased IL-12 production underlies the decreased ability of male lymph node cells to induce experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol 162:5561-5568.

Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi Y (1979): Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. Arch Gen Psychiatry 36:550-554.

Klein DN, Schatzberg AF, McCullough JP, Dowling F, Goodman D, Howland RH, et al (1999): Age of onset in chronic major depression: relation to demographic and clinical variables, family history, and treatment response. J Affect Disord 55:149-157.

Klink R, Robichaud M, Debonnel G (2002): Gender and gonadal status modulation of dorsal raphe nucleus serotonergic neurons. Part II. Regulatory mechanisms. Neuropharmacology 43:1129-1138.

Kockler M and Heun R (2002): Gender differences of depressive symptoms in depressed and nondepressed elderly persons. Int J Geriatr Psychiatry 17:65-72.

Konsman JP, Parnet P, Dantzer R (2002): Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. Trends Neurosci 25:154-159.

Korf J, Klein HC, Versijpt J, den Boer JA, ter Horst GJ (2002): Considering depression as a consequence of activation of the inflammatory response system. Acta Neuropsychiatrica 14:1-10.

Kornstein SG (2001): The evaluation and management of depression in women across the life span. J Clin Psychiatry 62 Suppl 24:11-17.

Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al (2000a): Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. Am J Psychiatry 157:1445-1452.

Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al (2000b): Gender differences in chronic major and double depression. J Affect Disord 60:1-11.

Krieg JC, Lauer CJ, Schreiber W, Modell S, Holsboer F (2001): Neuroendocrine, polysomnographic and psychometric observations in healthy subjects at high familial risk for affective disorders: the current state of the 'Munich vulnerability study'. J Affect Disord 62:33-37.

Kronfol Z and Remick DG (2000): Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. Am J Psychiatry 157:

Krueger JM and Obál Jr. F (1993): Growth hormone-releasing hormone and interleukin-1 in sleep regulation. FASEB J 7:645-652.

Kruijver FP, Swaab DF (2002): Sex hormone receptors are present in the human suprachiasmatic nucleus. Neuroendocrinology 75:296-305.

Kubera M, Lin AH, Kenis G, Bosmans E, van Bockstaele D, Maes M (2001): Anti-Inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin-10 production ratio. J Clin Psychopharmacol 21:199-206.

Kupfer DJ (1995): Sleep research in depressive illness: clinical implications - a tasting menu. Biol Psychiatry 38:391-403.

Kupfer DJ and Foster G (1972): Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. Lancet 2:684-686.

Kupfer DJ, Frank E, McEachran AB, Grochocinski VJ (1990): Delta sleep ratio. A biological correlate of early recurrence in unipolar affective disorder. Arch Gen Psychiatry 47:1100-1105.

Kupfer DJ, Jarrett DB, Ehlers CL (1991): The effect of GRF on the EEG sleep of normal males. Sleep 14:87-88.

Kupfer DJ, Jarrett DB, Ehlers CL (1992): The effect of SRIF on the EEG sleep of normal men. Psychoneuroendocrinology 17:37-43.

Kupfer DJ, Reynolds CF3, Ulrich RF, Shaw DH, Coble PA (1982): EEG sleep, depression, and aging. Neurobiol Aging 3:351-360.

Kushikata T, Fang J, Krueger JM (1999): Interleukin-10 inhibits spontaneous sleep in rabbits. Journal of Interferon & Cytokine Research 19:1025-1030.

Lalive PH, Burkhard PR, Chofflon M (2002): TNF-alpha and psychologically stressful events in healthy subjects: potential relevance for multiple sclerosis relapse. Behav Neurosci 116:1093-1097.

Lancel M (1999): Role of GABAA receptors in the regulation of sleep: initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists. Sleep 22:33-42.

Lancel M, Crönlein TA, Faulhaber J (1996c): Role of $GABA_A$ receptors in sleep regulation. Differential effects of muscimol and midazolam on sleep in rats. Neuropsychopharmacology 15:63-74.

Lancel M, Faulhaber J, Deisz RA (1998): Effect of the GABA uptake inhibitor tiagabine on sleep and EEG power spectra in the rat. Br J Pharmacol 123:1471-1477.

Lancel M, Faulhaber J, Holsboer F, Rupprecht R (1996a): Progesterone induces changes in sleep comparable to those of agonistic $GABA_A$ receptor modulators. Am J Physiol 271:E763-E772

Lancel M, Mathias S, Faulhaber J, Schiffelholz T (1996b): Effect of interleukin-1 beta on EEG power density during sleep depends on circadian phase. Am J Physiol 270:R830-R837

Lancel M, Van Riezen H, Glatt A (1992): The time course of sigma activity and slow-wave activity during NREMS in cortical and thalamic EEG of the cat during baseline and after 12 hours of wakefulness. Brain Res 596:285-295.

Landolt HP, Dijk DJ, Achermann P, Borbély AA (1996): Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. Brain Res 738:205-212.

Lang I, Schernthaner G, Pietschmann P, Kurz R, Stephenson JM, Templ H (1987): Effects of sex and age on growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in healthy individuals. J Clin Endocrinol Metab 65:535-540.

Larsen PJ, Moller M, Mikkelsen JD (1991): Efferent projections from the periventricular and medial parvicellular subnuclei of the hypothalamic paraventricular nucleus to circumventricular organs of the rat: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin (PHA-L) tracing study. J Comp Neurol 306:462-479.

Lauer CJ, Riemann D, Wiegand M, Berger M (1991): From early to late adulthood. Changes in EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers. Biol Psychiatry 29:979-993.

Lechner SM and Valentino RJ (1999): Glucocorticoid receptor-immunoreactivity in corticotrophin-releasing factor afferents to the locus coeruleus. Brain Res 816:17-28.

Lee JH, Reynolds CF3, Hoch CC, Buysse DJ, Mazumdar S, George CJ, et al (1993): Electroencephalographic sleep in recently remitted, elderly depressed patients in double-blind placebo-maintenance therapy. Neuropsychopharmacology 8:143-150.

Legoratti-Sanchez MO, Guevara-Guzman R, Solano-Flores LP (1989): Electrophysiological evidence of a bidirectional communication between the locus coeruleus and the suprachiasmatic nucleus. Brain Res Bull 23:283-288.

Leibenluft E (1993): Do gonadal steroids regulate circadian rhythms in humans? J Affect Disord 29:175-181.

Leitch MM, Ingram CD, Young AH, McQuade R, Gartside SE (2003): Flattening the corticosterone rhythm attenuates 5-HT1A autoreceptor function in the rat: relevance for depression. Neuropsychopharmacology 28:119-125.

Leonard BE (2001): The immune system, depression and the action of antidepressants. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 25:767-780.

Lesch KP, Widerlöv E, Ekman R, Laux G, Rupprecht R, Schulte HM, et al (1989): The influence of human corticotropin-releasing hormone on somatostatin secretion in depressed patients and controls. J Neural Transm 75:111-118.

Levic Z, Micic D, Nikolic J, Stojisavljevic N, Sokic D, Jankovic S, et al (1996): Short-term high dose steroid therapy does not affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in relapsing multiple sclerosis patients. Clinical assessment by the insulin tolerance test. J Endocrinol Invest 19:30-34.

Levine S and Saltzman A (1987): Nonspecific stress prevents relapses of experimental allergic encephalomyelitis in rats. Brain, Behavior, & Immunity 1:336-341.

Levitan RD, Vaccarino FJ, Brown GM, Kennedy SH (2002): Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. J Psychiatry Neurosci 27:47-51.

Liberzon I, Lopez JF, Flagel SB, Vazquez DM, Young EA (1999): Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. J Neuroendocrinol 11:11-17.

Lin A, Song C, Kenis G, Bosmans E, De Jongh R, Scharpe S, et al (2000): The in vitro immunosuppressive effects of moclobemide in healthy volunteers. J Affect Disord 58:69-74.

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

Linthorst AC, Penalva RG, Flachskamm C, Holsboer F, Reul JM (2002): Forced swim stress activates rat hippocampal serotonergic neurotransmission involving a corticotropin-releasing hormone receptor-dependent mechanism. Eur J Neurosci 16:2441-2452.

Loomis AL, Harvey EN, Hobart G (2002): Potential rhythms of the cortex during sleep. Science 81:597-598.

Lu NZ and Bethea CL (2002): Ovarian steroid regulation of 5-HT1A receptor binding and G protein activation in female monkeys. Neuropsychopharmacology 27:12-24.

Lupien SJ, Nair NP, Briere S, Maheu F, Tu MT, Lemay M, et al (1999): Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. Reviews in the Neurosciences 10:117-139.

Maes M (2001): The immunoregulatory effects of antidepressants. Hum Psychopharmacol 16:95-103.

Maes M (2002): Effects of age and gender on the classification and phenomenology of unipolar depression. Acta Neuropsychiatrica 14:29-35.

Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H (1997): Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. Cytokine 9:853-858.

Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, et al (1995): Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. J Affect Disord 34:301-309.

Maes M, Meltzer HY, D'Hondt P, Cosyns P, Blockx P (1995): Effects of serotonin precursors on the negative feedback effects of glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. Psychoneuroendocrinology 20:149-167.

Maes M, Ombelet W, De Jongh R, Kenis G, Bosmans E (2001): The inflammatory response following delivery is amplified in women who previously suffered from major depression, suggesting that major depression is accompanied by a sensitization of the inflammatory response system. J Affect Disord 63:85-92.

Maes M, Ombelet W, Verkerk R, Bosmans E, Scharpe S (2001): Effects of pregnancy and delivery on the availability of plasma tryptophan to the brain: relationships to delivery-induced immune activation and early post-partum anxiety and depression. Psychol Med 31:847-858.

Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, et al (1994): Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. Psychiatry Res 54:143-160.

Maes M, Song C, Lin AH, Bonaccorso S, Kenis G, De Jongh R, et al (1999): Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. Neuropsychopharmacology 20:370-379.

Makino S, Gold PW, Schulkin J (1994): Corticosterone effects on corticotropin-releasing hormone mRNA in the central nucleus of the amygdala and the parvocellular region of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Brain Res 640:105-112.

Malison RT, Price LH, Berman R, van Dyck CH, Pelton GH, Carpenter L, et al (1998): Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. Biol Psychiatry 44:1090-1098.

Man MS, Young AH, McAllister-Williams RH (2002): Corticosterone modulation of somatodendritic 5-HT1A receptor function in mice. J Psychopharmacol 16:245-252.

Manber R and Armitage R (1999): Sex, steroids, and sleep: a review. Sleep 22:540-555.

Marrosu F, Gessa GL, Giagheddu M, Fratta W (1990): Corticotropin-releasing factor (CRF) increases paradoxical sleep (PS) rebound in PS-deprived rats. Brain Res 515:315-318.

Marshall L, Mölle M, Böschen G, Steiger A, Fehm HL, Born J (1996): Greater efficacy of episodic than continuous growth hormone releasing hormone (GHRH) administration in promoting slow wave sleep (SWS). J Clin Endocrinol Metab 81:1009-1013.

Matsushima M (1990): Intracerebral sites of action of estrogen on the sleep- wakefulness circadian rhythm in female rats. Fukuoka Igaku Zasshi 81:48-67.

Matsushima M and Takeichi M (1990): Effects of intraventricular implantation of crystalline estradiol benzoate on the sleep-wakefulness circadian rhythm of ovariectomized rats. Jpn J Psychiatry Neurol 44:111-121.

Mayberg H (2002): Depression, II: Localization of Pathophysiology. Am J Psychiatry 159:1979.

Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, et al (2002): The functional neuroanatomy of the placebo effect. Am J Psychiatry 159:728-737.

McCann SM, Licinio J, Wong ML, Yu WH, Karanth S, Rettorri V (1998): The nitric oxide hypothesis of aging. Exp Gerontol 33:813-826.

McCarley RW and Hobson JA (1975): Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. Science 189:58-60.

McCarthy JR, Heinrichs SC, Grigoriadis DE (1999): Recent advances with the CRF1 receptor: design of small molecule inhibitors, receptor subtypes and clinical indications. Curr Pharm Des 5:289-315.

McEwen B (2002): Estrogen actions throughout the brain. Recent Prog Horm Res 57:357-384.

McEwen BS, Gould E, Orchinik M, Weiland NG, Woolley CS (1995): Oestrogens and the structural and functional plasticity of neurons: implications for memory, ageing and neurodegenerative processes. Ciba Found Symp 191:52-73.

McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B (1996): Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. Proc Natl Acad Sci U S A 93:13508-13514.

McGinn LK, Asnis GM, Rubinson E (1996): Biological and clinical validation of atypical depression. Psychiatry Res 60:191-198.

McGrath PJ, Stewart JW, Harrison WM, Ocepek-Welikson K, Rabkin JG, Nunes EN, et al (1992): Predictive value of symptoms of atypical depression for differential drug treatment outcome. J Clin Psychopharmacol 12:197-202.

McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN, Petkova E, Quitkin FM, Klein DF (2000): A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. Am J Psychiatry 157:344-350.

Meister B and Hökfelt T (1988): Peptide- and transmitter-containing neurons in the mediobasal hypothalamus and their relation to GABAergic systems: possible roles in control of prolactin and growth hormone secretion. Synapse 2:585-605.

Mello LE, Tan AM, Finch DM (1992a): Convergence of projections from the rat hippocampal formation, medial geniculate and basal forebrain onto single amygdaloid neurons: an in vivo extra- and intracellular electrophysiological study. Brain Res 587:24-40.

Mello LE, Tan AM, Finch DM (1992b): GABAergic synaptic transmission in projections from the basal forebrain and hippocampal formation to the amygdala: an in vivo iontophoretic study. Brain Res 587:41-48.

Mendelson WB, Slater S, Gold P, Gillin JC (1980): The effect of growth hormone administration on human sleep: a dose-response study. Biol Psychiatry 15:613-618.

Merali Z, McIntosh J, Kent P, Michaud D, Anisman H (1998): Aversive and appetitive events evoke the release of corticotropin-releasing hormone and bombesin-like peptides at the central nucleus of the amygdala. J Neurosci 18:4758-4766.

Michelson D, Stone L, Galliven E, Magiakou MA, Chrousos GP, Sternberg EM, et al (1994): Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. J Clin Endocrinol Metab 79:848-853.

Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M (2001): Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. Eur Neuropsychopharmacol 11:203-208.

Mirmiran M, Koster-Van Hoffen GC, Bos NPA (1995): Circadian rhythm generation in the cultured suprachiasmatic nucleus. Brain Res Bull 38:275-283.

Mirmiran M, Swaab DF, Kok JH, Hofman MA, Van Witting W, Gool WA (1992): Circadian rhythms and the suprachiasmatic nucleus in perinatal development, aging and Alzheimer's disease. Prog Brain Res 93:151-163.

Modell S, Lauer CJ, Schreiber W, Huber J, Krieg JC, Holsboer F (1998): Hormonal response pattern in the combinded Dex-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorder. Neuropsychopharmacology 18:253-262.

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

Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP (2001): Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. Arch Neurol 58:1081-1086.

Mulder AB, Hodenpijl MG, Lopes dSF (1998): Electrophysiology of the hippocampal and amygdaloid projections to the nucleus accumbens of the rat: convergence, segregation, and interaction of inputs. J Neurosci 18:5095-5102.

Mullington J, Korth C, Hermann DM, Orth A, Galanos C, Holsboer F, et al (2000): Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. Am J Physiol 278:R947-R955

Murck H (2002): Atypical depression and related disorders - neurobiology and treatment with hypericum extract. Wien Med Wochenschr 152:398-403.

Murck H, Antonijevic IA, Schier T, Frieboes RM, Barthelmes J, Steiger A (1999): Aging does not affect the sleep endocrine response to total sleep deprivation in humans. Neurobiol Aging 20:665-668.

Murck H, Frieboes RM, Antonijevic IA, Steiger A (2001): Distinct temporal pattern of the effects of the combined serotonin-reuptake inhibitor and 5-HT1A agonist EMD 68843 on the sleep EEG in healthy men. Psychopharmacology 155:187-192.

Murck H, Nickel T, Künzel H, Antonijevic IA, Schill J, Zobel A, et al (2003): State markers of depression in sleep EEG: dependency on drug and gender in patients treated with tianeptine or paroxetine. Neuropsychopharmacology 28:348-358.

Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, et al (2001): Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. Am J Psychiatry 158:1252-1257.

Nemeroff CB (1988): The role of corticotropin-releasing factor in the pathogenesis of major depression. Pharmacopsychiatry 21:76-82.

Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS (1996): Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. J Neurosci 16:2365-2372.

Nierenberg AA, Pava JA, Clancy K, Rosenbaum JF, Fava M (1996): Are neurovegetative symptoms stable in relapsing or recurrent atypical depressive episodes? Biol Psychiatry 40:691-696.

Nitz D and Siegel JM (1997): GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. Neuroscience 78:795-801.

Nofzinger EA, Buysse DJ, Miewald JM, Meltzer CC, Price JC, Sembrat RC, et al (2002): Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking. Brain 125:1105-1115.

Norbury R, Cutter WJ, Compton J, Robertson DM, Craig M, Whitehead M, et al (2003): The neuroprotective effects of estrogen on the aging brain. Exp Gerontol 38:109-117.

Nunez A, Curró Dossi R, Contreras D, Steriade M (1992): Intracellular evidence for incompatibility between spindle and delta oscillations in thalamocortical neurons of cat. Neuroscience 48:75-85.

Obál Jr. F, Alföldi P, Cady AB, Johannsen L, Sary G, Krueger JM (1988): Growth hormone-releasing factor enhances sleep in rats and rabbits. Am J Physiol 255:R310-R316

Obál Jr. F, Floyd R, Kapás L, Bodosi B, Krueger JM (1996): Effects of systemic GHRH on sleep in intact and in hypophysectomized rats. Am J Physiol 270:E230-E237

Obál Jr. F, Opp M, Sary G, Krueger JM (1990): Endocrine mechanisms in sleep regulation. In: Endogenous sleep factors. Inoué S, Krueger JM (Eds): The Hague, SPB Academic Publishing; 109-120.

Obál Jr. F, Payne L, Kapás L, Opp M, Krueger JM (1991): Inhibition of growth hormone-releasing factor suppresses both sleep and growth hormone secretion in the rat. Brain Res 557:149-153.

Obál Jr. F, Payne L, Opp M, Alföldi P, Kapás L, Krueger JM (1992): Growth hormone-releasing hormone antibodies suppress sleep and prevent enhancement of sleep after sleep deprivation. Am J Physiol 263:R1078-R1085.

Opp M, Obál Jr. F, Krueger JM (1989): Corticotropin-releasing factor attenuates interleukin 1-induced sleep and fever in rabbits. Am J Physiol 257:R528-R535.

Opp MR (1995): Corticotropin-releasing hormone involvement in stressor-induced alterations in sleep and in the regulation of waking. Adv Neuroimmunol 5:127-143.

Opp MR and Imeri L (2001): Rat strains that differ in corticotropin-releasing hormone production exhibit different sleep-wake responses to interleukin 1. Neuroendocrinology 73:272-284.

Opp MR, Smith EM, Hughes TK, Jr. (1995): Interleukin-10 (cytokine synthesis inhibitory factor) acts in the central nervous system of rats to reduce sleep. Journal of Neuroimmunology 60:165-168.

Otake K and Nakamura Y (1995): Sites of origin of corticotropin-releasing factor-like immunoreactive projection fibers to the paraventricular thalamic nucleus in the rat. Neurosci Lett 201:84-86.

Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, Young AH (2001): Raised levels of plasma interleukin-1beta in major and postviral depression. Acta Psychiatr Scand 103:226-228.

Owens MJ and Nemeroff CB (1993): The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. Ciba Found Symp 172:296-308.

Pace-Schott EF and Hobson JA (2002): The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nat Rev Neurosci 3:591-605.

Parker G, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D (2002): Atypical depression: a reappraisal. Am J Psychiatry 159:1470-1479.

Parry BL (1989): Reproductive factors affecting the course of affective illness in women. Psychiatr Clin North Am 12:207-220.

Parsey RV, Oquendo MA, Simpson NR, Ogden RT, Van Heertum R, Arango V, et al (2002): Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT1A receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. Brain Res 954:173-182.

Paul SM, Purdy RH (1992): Neuroactive steroids. FASEB J 6:2311-2322.

Payne LC, Obal FJ, Krueger JM (1993): Hypothalamic releasing hormones mediating the effects of interleukin-1 on sleep. J Cell Biochem 53:309-313.

Pearlstein T, Rosen K, Stone AB (1997): Mood disorders and menopause. Endocrinol Metab Clin North Am 26:279-294.

Pearlstein TB (1995): Hormones and depression: what are the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy? Am J Obstet Gynecol 173:646-653.

Perras B, Pannenborg H, Marshall L, Pietrowsky R, Born, Lorenz FH (1999): Beneficial treatment of age-related sleep disturbances with prolonged intranasal vasopressin. J Clin Psychopharmacol 19:28-36.

Poland RE, McCracken JT, Lutchmansingh P, Tondo L (1992): Relationship between REM sleep latency and nocturnal cortisol concentrations in depressed patients. J Sleep Res 1:54-57.

Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Reichenberg A, Yirmiya R (2002): Low levels of circulating inflammatory cytokines-Do they affect human brain functions? Brain Behav Immun 16:525-532.

Pollmächer T and Lauer CJ (1992): Physiologie von Schlaf und Schlafregulation. In: Handbuch des normalen und gestörten Schlafes. Berger M, ed. Berlin: Spinger Verlag,1-44.

Prolo P and Licinio J (1999): Cytokines in affective disorders and schizophrenia: new clinical and genetic findings. Mol Psychiatry 4:109-111.

Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Harrison W, Tricamo E, Wager SG, et al (1990): Atypical depression, panic attacks, and response to imipramine and phenelzine. A replication. Arch Gen Psychiatry 47:935-941.

Quitkin FM, Rabkin JG, Stewart JW, McGrath PJ, Harrison W, Davies M, et al (1985): Sleep of atypical depressives. J Affect Disord 8:61-67.

Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Nunes EV, Klein DF (1997): The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins. Arch Gen Psychiatry 54:970-972.

Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Taylor BP, Tisminetzky MS, Petkova E, et al (2002): Are There Differences Between Women's and Men's Antidepressant Responses? Am J Psychiatry 159:1848-1854.

Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Tricamo E, Rabkin JG, Ocepek-Welikson K, et al (1993): Columbia atypical depression. A subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo. Br J Psychiatry Suppl 21:30-34.

Raber J, Chen S, Mucke L, Feng L (1997): Corticotropin-releasing factor and adrenocorticotrophic hormone as potential central mediators of OB effects. J Biol Chem 272:15057-15060.

Rechtschaffen A and Kales A (1968): A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Bethesda, MD: US Department of Health, Education & Welfare, Neurological Information Network.

Redei E, Li L, Halasz I, McGivern RF, Aird F (1994): Fast glucocorticoid feedback inhibition of ACTH secretion in the ovariectomized rat: effect of chronic estrogen and progesterone. Neuroendocrinology 60:113-123.

Reul JM and Holsboer F (2002): Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. Curr Opin Pharmacol 2:23-33.

Reynolds CF, Buysse DJ, Brunner DP, Begley AE, Dew MA, Hoch CC, et al (1997): Maintenance nortriptyline effects on electroencephalographic sleep in elderly patients with recurrent major depression: double-blind, placebo- and plasma-level-controlled evaluation. Biol Psychiatry 42:560-567.

Reynolds CF, Kupfer DJ, Houck PR, Hoch CC, Stack JA, Berman SR, et al (1988): Reliable discrimination of elderly depressed and demented patients by electroencephalographic sleep data. Arch Gen Psychiatry 45:258-264.

Reynolds CF, Kupfer DJ, Thase ME, Frank E, Jarrett DB, Coble PA, et al (1990): Sleep, gender, and depression: an analysis of gender effects on the electroencephalographic sleep of 302 depressed outpatients. Biol Psychiatry 28:673-684.

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

Riemann D, Konig A, Hohagen F, Kiemen A, Voderholzer U, Backhaus J, et al (1999): How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249:231-237.

Riise T and Lund A (2001): Prognostic factors in major depression: a long-term follow-up study of 323 patients. J Affect Disord 65:297-306.

Rivier C and Rivest S (1991): Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. Biology of Reproduction 45:523-532.

Rivier C and Vale W (1984): Corticotropin-releasing factor (CRF) acts centrally to inhibit growth hormone secretion in the rat. Endocrinology 114:2409-2411.

Roozendaal B (2000): Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. Psychoneuroendocrinology 25:213-238.

Roozendaal B and McGaugh JL (1996): Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. Neurobiology of Learning & Memory 65:1-8.

Roozendaal B, Quirarte GL, McGaugh JL (1997): Stress-activated hormonal systems and the regulation of memory storage. Ann N Y Acad Sci 821:247-258.

Roozendaal B, Williams CL, McGaugh JL (1999): Glucocorticoid receptor activation in the rat nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: involvement of the basolateral amygdala. Eur J Neurosci 11:1317-1323.

Rothermundt M, Arolt V, Peters M, Gutbrodt H, Fenker J, Kersting A, et al (2001a): Inflammatory markers in major depression and melancholia. J Affect Disord 63:93-102.

Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H (2001b): Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251:90-97.

Rothuizen J, Reul JM, Van Sluijs FJ, Mol JA, Rijnberk A, De Kloet ER (1993): Increased neuroendocrine reactivity and decreased brain mineralocorticoid receptor-binding capacity in aged dogs. Endocrinology 132:161-168.

Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blodgett AL (1987): Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. Arch Gen Psychiatry 44:328-336.

Rubin RT, Poland RE, Rubin LE, Gouin PR (1974): The neuroendocrinology of human sleep. Life Sci 14:1041-1052.

Rupprecht R, Berning B, Hauser CA, Holsboer F, Reul JM (1996a): Steroid receptor-mediated effects of neuroactive steroids: characterization of structure-activity relationship. Eur J Pharmacol 303:227-234.

Rupprecht R, Hauser CA, Trapp T, Holsboer F (1996b): Neurosteroids: molecular mechanisms of action and psychopharmacological significance. J Steroid Biochem Mol Biol 56:163-168.

Saletu B, Brandstatter N, Metka M, Stamenkovic M, Anderer P, Semlitsch, et al (1996): Hormonal, syndromal and EEG mapping studies in menopausal syndrome patients with and without depression as compared with controls. Maturitas 23:91-105.

Salzarulo P, Formicola G, Lombardo P, Gori S, Rossi L, Murri L, et al (1997): Functional uncertainty, aging and memory processes during sleep. Acta Neurol Belg 97:118-122.

Sapolsky RM (1987): Glucocorticoids and hippocampal damage. Trends Neurosci 10:346-349.

Scharf MB, McDannold MD, Stover R, Zaretsky N, Berkowitz DV (1997): Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. Clin Ther 19:304-311.

Schiffer RB, Caine ED, Bamford KA, Levy S (1983): Depressive episodes in patients with multiple sclerosis. Am J Psychiatry 140:1498-1500.

Schittecatte M, Charles G, Machowski R, Dumont F, Garcia-Valentin J, Wilmotte J, et al (1994): Effects of gender and diagnosis on growth hormone response to clonidine for major depression: a large-scale multicenter study. Am J Psychiatry 151:216-220.

Schöbitz B, Reul JM, Holsboer F (1994a): The role of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system during inflammatory conditions. Critical Reviews in Neurobiology 8:263-291.

Schöbitz B, Sutanto W, Carey MP, Holsboer F, De Kloet ER (1994b): Endotoxin and interleukin 1 decrease the affinity of hippocampal mineralocorticoid (type I) receptor in parallel to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Neuroendocrinology 60:124-133.

Schmidt ED, Schoffelmeer AN, De Vries TJ, Wardeh G, Dogterom G, Bol JG, et al (2001): A single administration of interleukin-1 or amphetamine induces long-lasting increases in evoked noradrenaline release in the hypothalamus and sensitization of ACTH and corticosterone responses in rats. Eur J Neurosci 13:1923-1930.

Schmidt PJ, Roca CA, Rubinow DR (1998): Clinical evaluation in studies of perimenopausal women: position paper. Psychopharmacol Bull 34:309-311.

Schulz H and Salzarulo P (1997): The relationship between sleep and cognitive functions during wakefulness: an introduction. Acta Neurol Belg 97:93-95.

Schumann EM, Kumpfel T, Then Berg F, Trenkwalder C, Holsboer F, Auer DP (2002): Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: correlations with gadolinium-enhancing lesions and ventricular volume. Ann Neurol 51:763-767.

Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG (1996): Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. J Clin Invest 98:1101-1106.

Schwartz S, Maquet P, Frith C (2002): Neural correlates of perceptual learning: a functional MRI study of visual texture discrimination. Proc Natl Acad Sci U S A 99:17137-17142.

Scott LV and Dinan TG (1998): Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: Implications for the pathophysiology of depression. Life Sci 62:1985-1998.

Seeman TE, Singer B, Charpentier P (1995): Gender differences in patterns of HPA axis response to challenge: Macarthur studies of successful aging. Psychoneuroendocrinology 20:711-725.

Sharief MK and Thompson EJ (1993): Correlation of interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor with clinical activity of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56:169-174.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999): Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci 19:5034-5043.

Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996): Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci USA 93:3908-3913.

Shepard JD, Barron KW, Myers DA (2003): Stereotaxic localization of corticosterone to the amygdala enhances hypothalamo-pituitary-adrenal responses to behavioral stress. Brain Res 963:203-213.

Shibasaki T, Shizume K, Nakahara M, Masuda A, Jibiki K, Demura H, et al (1984): Age-related changes in plasma growth hormone response to growth hormone-releasing factor in man. J Clin Endocrinol Metab 58:212-214.

Silverstein B (2002): Gender differences in the prevalence of somatic versus pure depression: a replication. Am J Psychiatry 159:1051-1052.

Sirinathsinghji DJ, Rees LH, Rivier J, Vale W (1983): Corticotropin-releasing factor is a potent inhibitor of sexual receptivity in the female rat. Nature 305:232-235.

Slotkin TA, McCook EC, Ritchie JC, Carroll BJ, Seidler FJ (1997): Serotonin transporter expression in rat brain regions and blood platelets: aging and glucocorticoid effects. Biol Psychiatry 41:172-183.

Smith C (1996): Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. Behav Brain Res 78:49-56.

Smith EM, Cadet P, Stefano GB, Opp MR, Hughes TKJ (1999): IL-10 as a mediator in the HPA axis and brain. J Neuroimmunol 100:140-148.

Soares CN, Poitras JR, Prouty J (2003): Effect of Reproductive Hormones and Selective Estrogen Receptor Modulators on Mood during Menopause. Drugs Aging 20:85-100.

Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G, et al (1998): The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. J Affect Disord 49:211-219.

Souetre E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, Krebs B (1989): Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. Psychiatry Res 28:263-278.

Späth-Schwalbe E, Uthgenannt D, Voget G, Kern W, Born J, Fehm HL (1993): Corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. J Clin Endocrinol Metab 77:1170-1173.

Spiegel R, Herzog A, Köberle S (1999): Polygraphic sleep criteria as predictors of successful aging: an exploratory longitudinal study. Biol Psychiatry 45:435-442.

Stahl SM (1998): Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors - Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. J Affect Disord 51:215-235.

Stefos G, Staner L, Kerkhofs M, Hubain P, Mendlewicz J, Linkowski P (1998): Shortened REM latency as a psychobiological marker for psychotic depression? An age-, gender-, and polarity-controlled study. Biol Psychiatry 44:1314-1320.

Steiger A (1996): Depression und Schlaf. Jatros Neurologie 12 (Suppl.):19-26.

Steiger A (1997): Die Effekte antidepressiver Medikation auf den Schlaf affektiv erkrankter Patienten. In: Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Schulz H (Ed): Landsberg, Ecomed.

Steiger A, Antonijevic IA, Bohlhalter S, Frieboes RM, Friess E, Murck H (1998): Effects of hormones on sleep. Horm Res 49:125-130.

Steiger A, Guldner J, Colla-Müller M, Friess E, Sonntag A, Schier T (1994): Growth hormone-releasing hormone (GHRH)-induced effects on sleep EEG and nocturnal secretion of growth hormone, cortisol and ACTH in patients with major depression. J Psychiatr Res 28:225-238.

Steiger A, Guldner J, Hemmeter U, Rothe B, Wiedemann K, Holsboer F (1992): Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. Neuroendocrinology 56:566-573.

Steiger A and Holsboer F (1997): Neuropeptides and human sleep. Sleep 20:1038-1052.

Steiger A, von Bardeleben U, Herth T, Holsboer F (1989): Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery. J Affect Disord 16:189-195.

Stejskal J and Stejskal VD (1999): The role of metals in autoimmunity and the link to neuroendocrinology. Neuroendocrinol Lett 20:351-364.

Steriade M (1994): Sleep oscillations and their blockage by activating systems. J Psychiatry Neurosci 19:354-358.

Steriade M, Dossi RC, Nunez A (1991): Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. J Neurosci 11:3200-3217.

Stewart JW, Garfinkel R, Nunes EV, Donovan S, Klein DF (1998): Atypical features and treatment response in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. J Clin Psychopharmacol 18:429-434.

Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM (2002): Do age of onset and course of illness predict different treatment outcome among DSM IV depressive disorders with atypical features? Neuropsychopharmacology 26:237-245.

Stickgold R (2001): Watching the sleeping brain watch us - sensory processing during sleep. Trends Neurosci 24:307-309.

Stickgold R, Fosse R, Walker MP (2002): Linking brain and behavior in sleep-dependent learning and memory consolidation. Proc Natl Acad Sci U S A 99:16519-16521.

Stickgold R, James L, Hobson JA (2000): Visual discrimination learning requires sleep after training. Nat Neurosci 3:1237-1238.

Sullivan PF, Prescott CA, Kendler KS (2002): The subtypes of major depression in a twin registry. J Affect Disord 68:273-284.

Sumová A, Trávnícková Z, Peters R, Schwartz WJ, Illnerová H (1995): The rat suprachiasmatic nucleus is a clock for all seasons. Proc Natl Acad Sci USA 92:7754-7758.

Svendsen K and Christensen PG (1981): Duration of REM sleep latency as predictor of effect of antidepressant therapy. A preliminary report. Acta Psychiatr Scand 64:238-243.

Swaab DF (1995): Ageing of the human hypothalamus. Horm Res 43:8-11.

Takahashi T, Okimura Y, Yoshimura K, Shigeyoshi Y, Kaji H, Abe H, et al (1995): Regional distribution of growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor mRNA in the rat brain. Endocrinology 136:4721-4724.

Thase ME (1998): Depression, sleep, and antidepressants. J Clin Psychiat 59 Suppl 4:55-65.

Thase ME, Carpenter L, Kupfer DJ, Frank E (1991): Clinical significance of reversed vegetative subtypes of recurrent major depression. Psychopharmacol Bull 27:17-22.

Thase ME, Kupfer DJ, Fasiczka AJ, Buysse DJ, Simons AD, Frank E (1997): Identifying an abnormal electroencephalographic sleep profile to characterize major depressive disorder. Biol Psychiatry 41:964-973.

Then Bergh F, Grasser A, Trenkwalder C, Backmund H, Holsboer F, Rupprecht R (1999a): Binding characteristics of the glucocorticoid receptor in peripheral blood lymphocytes in multiple sclerosis. Journal of Neurology 246:292-298.

Then Bergh F, Kümpfel T, Trenkwalder C, Rupprecht R, Holsboer F (1999b): Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS. Neurology 53:772-777.

Thomas E, Pernar L, Lucki I, Valentino RJ (2003): Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus regulates activity of lateral septal neurons. Brain Res 960:201-208.

Thomson J and Oswald I (1977): Effect of oestrogen on the sleep, mood, and anxiety of menopausal women. Br Med J 2:1317-1319.

Tilders FJ, Schmidt ED, Hoogendijk WJ, Swaab DF (1999): Delayed effects of stress and immune activation. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 13:523-540.

Tomaszuk A, Simpson C, Williams G (1996): Neuropeptide Y, the hypothalamus and the regulation of energy homeostasis. Horm Res 46:53-58.

Torres G, Horowitz JM, Laflamme N, Rivest S (1998): Fluoxetine induces the transcription of genes encoding c-fos, corticotropin-releasing factor and its type 1 receptor in rat brain. Neuroscience 87:463-477.

Tsigos C and Chrousos GP (2002): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res 53:865-871.

Turner BB (1997): Influence of gonadal steroids on brain corticosteroid receptors: a minireview. Neurochem Res 22:1375-1385.

Turner JP and Tannenbaum GS (1995): In vivo evidence of a positive role for somatostatin to optimize pulsatile growth hormone secretion. Am J Physiol 269:E683-E690

Tzanela M, Guyda H, Van Vliet G, Tannenbaum GS (1996): Somatostatin pretreatment enhances growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone: a potential new diagnostic approach to GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 81:2487-2494.

Valentino RJ (1988): CRH effects on central noradrenergic neurons: relationship to stress. Adv Exp Med Biol 245:47-64.

Valentino RJ, Foote SL, Aston-Jones G (1983): Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. Brain Res 270:363-367.

Valentino RJ, Foote SL, Page ME (1993): The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin- releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. Ann NY Acad Sci 697:173-188.

Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufriez A, Van Onderbergen A, Thorner MO, Copinschi G (1992): A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. J Clin Endocrinol Metab 74:1441-1450.

Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ (1996): Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. J Clin Endocrinol Metab 81:2468-2473.

Van Cauter E, Leproult R, Plat L (2000): Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. JAMA 284:861-868.

Van Cauter E, Plat L, Copinschi G (1998): Interrelations between sleep and the somatotropic axis. Sleep 21:553-566.

Van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M, L'Hermite-Balériaux M, Decoster C, et al (1991): Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. Am J Physiol 260:E651-E661

van Gaalen MM, Stenzel-Poore MP, Holsboer F, Steckler T (2002): Effects of transgenic overproduction of CRH on anxiety-like behaviour. Eur J Neurosci 15:2007-2015.

Van Someren EJ (2000): More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. Chronobiol Int 17:313-354.

Vgontzas AN and Chrousos GP (2002): Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 31:15-36.

Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, et al (1999): Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. J Clin Endocrinol Metab 84:2603-2607.

Voskuhl RR and Palaszynski K (2001): Sex hormones in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. Neuroscientist 7:258-270.

Vrang N, Larsen PJ, Mikkelsen JD (1995): Direct projection from the suprachiasmatic nucleus to hypophysiotrophic corticotropin-releasing factor immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of the hypothalamus demonstrated by means of *Phaseolus vulgaris*-leucoagglutinin tract tracing. Brain Res 684:61-69.

Wager S, Robinson D, Goetz R, Nunes E, Gully R, Quitkin F (1990): Cholinergic REM sleep induction in atypical depression. Biol Psychiatry 27:441-446.

Wagner U, Gais S, Born J (2001): Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. Learn Mem 8:112-119.

Walker MP, Liston C, Hobson JA, Stickgold R (2002): Cognitive flexibility across the sleep-wake cycle: REM-sleep enhancement of anagram problem solving. Brain Res Cogn Brain Res 14:317-324.

Wang XJ and Rinzel J (1993): Spindle rhythmicity in the reticularis thalami nucleus: synchronization among mutually inhibitory neurons. Neuroscience 53:899-904.

Webster JC, Jewell CM, Bodwell JE, Munck A, Sar M, Cidlowski JA (1997): Mouse glucocorticoid receptor phosphorylation status influences multiple functions of the receptor protein. J Biol Chem 272:9287-9293.

Wehr TA, Muscettola G, Goodwin FK (1980): Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol circadian rhythm. Early timing (phase-advance) in manic-depressives compared with normal subjects. Arch Gen Psychiatry 37:257-263.

Wehr TA and Wirz-Justice A (1982): Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. Pharmacopsychiatria 15:31-39.

Weidenfeld J, Itzik A, Feldman S (1997): Effect of glucocorticoids on the adrenocortical axis responses to electrical stimulation of the amygdala and the ventral noradrenergic bundle. Brain Res 754:187-194.

Weidenfeld J, Newman ME, Itzik A, Gur E, Feldman S (2002): The amygdala regulates the pituitary-adrenocortical response and release of hypothalamic serotonin following electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus in the rat. Neuroendocrinology 76:63-69.

Weindl A (1973): Neuroendocrine aspects of circumventricular organs. In: Frontiers in Neuroendocrinology, 1973. Ganong WF, Martini L (Eds): New York, Oxford University Press; 3-32.

Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J (1983): Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. J Clin Endocrinol Metab 56:352-358.

Weizman R, Laor N, Podliszewski E, Notti I, Djaldetti M, Bessler H (1994): Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. Biol Psychiatry 35:42-47.

Wever RA (1984): Sex differences in human circadian rhythms: intrinsic periods and sleep fractions. Experientia 40:1226-1234.

Whitacre CC (2001): Sex differences in autoimmune disease. Nat Immunol 2:777-780.

Whitacre CC, Dowdell K, Griffin AC (1998): Neuroendocrine influences on experimental autoimmune encephalomyelitis. Ann N Y Acad Sci 840:705-716.

Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA (1999): A gender gap in autoimmunity. Science 283:1277-1278.

Williams R, Karacan J, Hursch C (1974): Electroencephalography of Human Sleep - Clinical Applications. New York: J. Wiley.

Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, et al (2000): Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. Proc Natl Acad Sci 97:325-330.

Wong ML, Licinio J, Pasternak KI, Gold PW (1994): Localization of corticotropin-releasing hormone (CRH) receptor mRNA in adult rat brain by in situ hybridization histochemistry. Endocrinology 135:2275-2278.

Wyatt RJ, Fram DH, Kupfer DJ, Snyder F (1971): Total prolonged drug-induced REM sleep suppression in anxious- depressed patients. Arch Gen Psychiatry 24:145-155.

Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (2003): Mineralocorticoid receptor function in major depression. Arch Gen Psychiatry 60:24-28.

Zafeiriou S, Loutradis D, Michalas S (2000): The role of gonadotropins in follicular development and their use in ovulation induction protocols for assisted reproduction. Eur J Contracept Reprod Health Care 5:157-167.

Zaharia MD, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z, Anisman H (2000): Lymphocyte proliferation among major depressive and dysthymic patients with typical or atypical features. J Affect Disord 58:1-10.

Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M (2001): Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. J Psychiatr Res 35:83-94.

Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F (1999): Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. Am J Psychiatry 156:949-951.

Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Cazzato G, et al (2001): Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. J Neurol 248:416-421.

Anhang - Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypnogramm eines jungen gesunden Mannes 17
Abbildung 2: Spektralanalytische Charakteristika der verschiedenen Schlafstadien 19
Abbildung 3: Zerebrale Kerngebiete, die an der schlafendokrinen Regulation beteiligt sind 21
Abbildung 4: GHRH / CRH und die schlafendokrine Regulation 23
Abbildung 5: Netzwerk wichtiger an der Schlafregulation beteiligter Kerngebiete 25
Abbildung 6: Delta und Sigma Aktivität des Schlafes einer gesunden jungen Kontrollperson 26
Abbildung 7: Hypothalamische CRH Sekretion in männlichen und weiblichen Ratten 32
Abbildung 8: Mögliche Wirkorte gonadaler Steroide auf die schlafendokrine Regulation 33
Abbildung 9: CRH Effekte auf die Kortisol- und ACTH-Sekretion sind schlafabhängig 50
Abbildung 10: CRH stimuliert Spindelaktivität im Schlaf EEG 51
Abbildung 11: Die nächtliche Kortisolsekretion bei jungen Frauen und Männern 54
Abbildung 12: Die nächtliche GH Sekretion bei jungen Frauen und Männern 55
Abbildung 13: Delta Power Verteilung in den ersten beiden Schlafzyklen - Männer vs Frauen 56
Abbildung 14: Sigma Power Verteilung in den ersten beiden Schlafzyklen - Männer vs Frauen ..57
Abbildung 15: Delta/Sigma (12-14 Hz) in den ersten beiden Schlafzyklen – Männer vs Frauen...57
Abbildung 16: ERT Effekte auf Tiefschlaf und Delta Aktivität – die ersten beiden Schlafzyklen....62
Abbildung 17: Spektralanalyse der ersten drei Schlafzyklen unter ERT vs Baseline....63
Abbildung 18: Korrelation von nächtlicher Kortisolsekretion und Alter 68
Abbildung 19: Effekt von Menopause vs Diagnose auf Tiefschlaf-Quotient und ‘delta sleep ratio‘69
Abbildung 20: Kortisolkonzentration am Nadir – Patienten vs Kontrollen 75
Abbildung 21: Effekt von GHRH auf Kortisol und ACTH - Prozent Änderung von Plazebo 76
Abbildung 22: ‘delta sleep ratio” - Einfluss von Diagnose, Alter und Geschlecht....78
Abbildung 23: Nächtliche Kortisolkonzentration (ng/ml) - erste / zweite Nachthälfte 85
Abbildung 24: Schlaf-EEG Parameter - atypisch vs typisch depressive Patienten 86
Abbildung 25: Sigma 12-14 Hz Power - atypisch vs typisch depressive Patienten....87
Abbildung 26: GHRH Effekte auf das Schlaf EEG 88
Abbildung 27: Verteilung von Tiefschlaf und Delta Power unter Kortioidgabe bei MS....95
Abbildung 28: Tiefschlafverteilung und Wachzeiten unter Kortikoidgabe bei MS 96
Abbildung 29: Sigma 12-14 Hz Power unter Kortikoidgabe bei MS Patienten....96
Abbildung 30: Hypothese zur Pathophysiologie der atypischen vs nicht atypischen Depression103

Danksagung

Die wissenschaftliche Grundlage dieser Habilitationsschrift ist am Max Planck Institut für Psychiatrie, Kraepelinstraße, in München entstanden. Ich möchte mich daher vor allem und sehr herzlich bei Herrn Professor Holsboer bedanken, der mich nicht nur während meiner gesamten Tätigkeit am Max Planck Institut für Psychiatrie, sondern auch später, zum Beispiel bei meinem Habilitationsbestreben an der Humboldt Universität zu Berlin, stets hilfreich unterstützt hat.

Weiterhin möchte ich natürlich Herrn Professor Steiger danken, bei dem ich für meine Ziele und wissenschaftlichen Interessen, u.a. den Geschlechtsdifferenzen bei Patienten mit Major Depression, stets ein offenes Ohr und kritische Anregungen fand.

Natürlich waren viele weitere Menschen mehr oder weniger beteiligt an den nachfolgend dargestellten Untersuchungen, und ich möchte hiermit allen herzlichst danken. Insbesondere gilt mein Dank den Kolleginnen und Kollegen im Schlaflabor, sowie natürlich den vielen Patientinnen und Patienten sowie den gesunde Probandinnen und Probanden.

In ähnlicher Weise möchte ich auch den vielen wissenschaftlichen Kollegen danken, für anregende Diskussion und auch tatkräftige Unterstützung, z.B. beim nächtlichen Injizieren. Besonders herausheben möchte ich hierbei meine ehemaligen Kollegen Dr. Frieboes und Dr. Murck, mit denen ich seit vielen Jahren anregende wissenschaftliche und klinische Diskussionen führen darf. Dabei möchte ich natürlich betonen, dass insbesondere Dr. Murck seit Jahren ein sehr beflügelnder Wegbegleiter ist, sowohl im wissenschaftlichen als auch im privaten Sinne.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. Anke Post, die mich unterstützt hat bei meinen ersten Untersuchungen mit Zellkulturen und bis heute eine wunderbare wissenschaftliche und klinische Weggefährtin ist. Auch möchte ich weitere Kollegen erwähnen, die für fruchtbare Diskussionen und auch für einige Untersuchungsmethoden unentbehrlich waren: Dr. Osborne Almeida, Dr. Theologos Michaelidis und Dr. Dr. Manfred Uhr.

Auch Frau Jutta Drancoli möchte ich meine Dankbarkeit aussprechen, weil ihre Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit, stete Hilfsbereitschaft und Unterstützung einzigartig waren und sind. Nicht unerwähnt darf auch Frau Anne Hass bleiben, die so manches Manuskript editiert und schliesslich verschickt hat.

Neben den Kollegen vom Max Planck Institut für Psychiatrie in München möchte ich natürlich ganz besonders meinem Mentor an der Humboldt-Universität zu Berlin,

Professor Heinz, für seine Unterstützung meines Habilitationsbestrebens danken, sowie seinen Kollegen, die mich während der letzten Monate unterstützt und begleitet haben.

Schliesslich gebührt ein ganz besonderes herzlicher Dank Herrn Professor Einhäupl, dessen Aufmunterung und Unterstützung den Grundstein für mein Habilitationsbestreben an der Humboldt-Universität zu Berlin gelegt haben. In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei Herrn Professor Weber für seine Hilfsbereitschaft bei den ersten Schritten in Richtung Habilitation an der Humboldt-Universität bedanken.

Und last aber keinesfalls least danke ich meinen Kollegen bei der Schering AG, und insbesondere Dr. Sandbrink, Dr. Dahlke und natürlich auch Dr. Kapp, die mich bei meinem Habilitationsbestreben stets ermutigt, unterstützt und gefördert haben.

Eidesstattliche Erklärung

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- der Bewerberin die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den ....

Dr. Irina A. Antonijevic