

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. med. J. Wiltfang
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Schlafbeschwerden bei Depressionen
und Bipolarer Störung im
Therapieverlauf unter intermittierender
Theta-Burst-Stimulation oder
medikamentöser Behandlung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Humanmedizin
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Valérie Aurelia Lucie, Zimmeck

aus

Hannover

Göttingen 2022

(Vorlage für Dissertationen, die nach dem 01.07.15 angemeldet wurden; ,neue Promotionsordnung')

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. J. Wiltfang

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. rer. nat. E. Leibing

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. J. Wiltfang

Ko-Referent/in: Prof. Dr. rer. nat. E. Leibing

Drittreferent/in: Prof. Dr. M. Schön (Promotor-Vertreterin)

Datum der mündlichen Prüfung: 17.01.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel
**"Schlafbeschwerden bei Depressionen und Bipolarer
Störung im Therapieverlauf unter intermittierender Theta-
Burst-Stimulation oder medikamentöser Behandlung"**
eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir
angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Schlafstörungen bei Unipolarer Depression	1
1.2 Schlafstörungen bei Bipolarer Störung.....	5
1.3 Ängstlichkeit und Schlafstörungen.....	6
1.4 Konventionelle Behandlungsoptionen.....	7
1.5 Zielsetzung und Fragestellung.....	11
2 Material und Methoden	13
2.1 Studiendesign AFFDIS.....	13
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
2.1.2 Rekrutierung von Probanden	14
2.1.3 Fragebögen	14
2.2 Studiendesign PreNeSt.....	16
2.2.1 Studienablauf PreNeSt.....	17
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.2.3 Rekrutierung von Probanden	20
2.2.4 rTMS-Behandlung.....	20
2.2.5 Abbruchkriterien	22
2.2.6 Fragebögen	22
2.3 Medikation in beiden Gruppen.....	23
2.4 Demographische Daten der Studienpopulationen.....	24
2.5 Datenerfassung	25
2.6 Statistische Analyse	25
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Uni- und bipolare Probanden im Vergleich.....	28
3.2 Schlafparameter im Verlauf der PreNeSt-Studie.....	30
3.3 Schlafparameter bei iTBS und Medikation im Vergleich.....	33
3.3.1 Schlafitems des HDRS	34
3.3.2 Schlafeffizienz	35
3.3.3 Schlafdauer	36
3.3.4 Therapieansprechen als Zwischensubjektfaktor.....	37
3.3.5 Hohe initiale Insomnie als Zwischensubjektfaktor.....	39
3.3.6 Residuale Insomnie	40
3.3.7 Ängstliche Symptome	40

4	Diskussion.....	43
4.1	Ergebnisse.....	43
4.1.1	Unterschiede zwischen uni – und bipolaren Probanden	43
4.1.2	Schlafparameter im Verlauf der PreNeSt-Studie.....	44
4.1.3	Schlafparameter bei iTBS und Medikation im Vergleich.....	45
4.2	Material und Methoden	46
4.3	Limitationen und Ausblick.....	50
5	Zusammenfassung.....	52
6	Anhang	53
7	Literaturverzeichnis	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign PreNeSt-2-Studie, Abbildung selbst erstellt.....	17
Abbildung 2: Skizze des iTBS-Protokolls, Abbildung selbst erstellt.....	21
Abbildung 3: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Schlafitems in Abhängigkeit der Art der Depression.....	28
Abbildung 4: Mittelwerte und 95% CI der Schlafeffizienz Uni- und bipolarer Probanden AFFDIS-Studie	30
Abbildung 5: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Schlafeffizienz in Abhängigkeit des Stimulationsprotokolls der PreNeSt-Studie.....	31
Abbildung 6: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Schlafdauer in Abhängigkeit des Stimulationsprotokolls der PreNeSt-Studie.....	31
Abbildung 7: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Schlafitems HDRS der PreNeSt-Studie	32
Abbildung 8: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Schlafitems HDRS in Abhängigkeit von der Stimulationswoche der PreNeSt-Studie.....	33
Abbildung 9: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Schlafitems HDRS,	34
Abbildung 10: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Schlafeffizienz	36
Abbildung 11: Korrelation DeltaBDI und DeltaSchlaf.....	37
Abbildung 12: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall DeltaSchlaf in Abhängigkeit des Therapieansprechens.....	38
Abbildung 13: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Schlafitems bei Probanden mit hoher initialer Insomnie.....	40
Abbildung 14: Korrelation zwischen DeltaAngst und DeltaSchlaf in der PreNeSt-Studie.....	41
Abbildung 15: Korrelation zwischen DeltaSchlaf und DeltaAngst bei PreNeSt und AFFDIS	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relevante Fragebögen zur Selbstauskunft (AFFDIS-Studie).....	15
Tabelle 2: Auswertung des Beck Depression Inventar-II.....	16
Tabelle 3: Auswertung der Hamilton Depressionsskala.....	16
Tabelle 4: Studienablauf PreNeSt-Studie.....	17
Tabelle 5: Ausschlusskriterien PreNeSt-2-Studie.....	19
Tabelle 6: Auswertung des Beck Angst-Inventar der Originalfassung.....	22
Tabelle 7: Relevante Fragebögen PreNeSt-Studie.....	23
Tabelle 8: Kodierung des Medication Load.....	24
Tabelle 9: Demographische Daten PreNeSt und AFFDIS.....	24
Tabelle 10: Demographische Daten AFFDIS-Studie Uni- und Bipolare Probanden.....	25
Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Schlafitems HDRS bei Uni- und bipolare Patienten der AFFDIS-Studie.....	28
Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Schlaffeffizienz von uni- und bipolaren Probanden der AFFDIS-Studie.....	29
Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen Schlafitems HDRS.....	34
Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen Schlaffeffizienz.....	35
Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichungen Schlafdauer.....	36
Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen des HDRS bei Probanden mit Therapieansprechen.....	38
Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der Probanden mit hoher initialer Insomnie.....	39
Tabelle A.1: Verfügbare Optionen für Drug-Monitoring bei Psychopharmaka der Universitätsmedizin Göttingen.....	53
Tabelle A.2: Medikation zu Beginn beider Studien (AFFDIS, PreNeSt).....	54
Tabelle A.3: Fragebögen der AFFDIS-Studie.....	55
Tabelle 21: Fragebögen der PreNeSt-Studie.....	56

Abkürzungsverzeichnis

5-HTTLPR: *serotonin transporter length polymorphic region*

BAI: Beck-Angst-Inventar

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar-II

DGBS: Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen

DGPPN: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

DLPFC: Dorsolateraler Prefrontaler Kortex

DMN: *default mode network*

fMRT: Funktionelle Magnetresonanztomographie

GLM: Generalisiertes lineares Modell

HDRS: Hamilton Depressionsskala

itBS: Intermittierende Theta-Burst-Stimulation

MT: *motor threshold*

NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer

PSQI: Pittsburgh Schlaf-Qualitäts-Index

REM: *rapid eye movement*

rTMS: Repetitive Transkranielle Magnetstimulation

SCID-5-CV: Strukturiertes Klinisches Interview zur Erhebung für DSM-5-Störungen

SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

SRE: Serotonin Wiederaufnahmeverstärker

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

TCA: Trizyklische Antidepressiva

1 Einleitung

1.1 Schlafstörungen bei Unipolarer Depression

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation waren im Jahr 2017 etwa 246 Millionen Menschen weltweit von einer Depression betroffen (James et al. 2018). In Deutschland beträgt die 12-Monats-Prävalenz für eine unipolare Depression bei Erwachsenen 7,7% (DGPPN 2015), wobei Frauen im Verhältnis 2:1 zu Männern häufiger betroffen sind (Bromet et al. 2011). Depressionen steigen in den letzten Jahrzehnten in ihrer Prävalenz stark und gehören zu den meistunterschätzten Erkrankungen (Murray et al. 1996; Compton et al. 2006). Sie treten in allen Altersgruppen auf, das mittlere Ersterkrankungsalter bei Erwachsenen wird auf 25-30 Jahre geschätzt (Wittchen et al. 2010). Häufiger betroffen sind alleinstehende Menschen und Menschen mit schlechten sozioökonomischen Status (Lampert et al. 2005; Akhtar-Danesh und Landeen 2007). Sehr häufig treten psychiatrische Komorbiditäten wie Angst- und Panikstörungen, Substanzabhängigkeiten, Essstörungen und Persönlichkeitsstörungen auf (Wittchen et al. 2010). Die Suizidrate ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 30-fach erhöht (Bostwick und Pankratz 2000).

Depressive Symptome sind zudem ein Risikofaktor für die Entstehung einer somatischen Krankheit wie einer Alzheimer-Erkrankung (Green et al. 2003; Keine 2019) oder einer koronaren Herzkrankheit (Leung et al. 2012)

Viele von Depressionen Betroffene werden immer noch nicht adäquat behandelt (Greden 2001). Etwa 43% aller Menschen mit Depressionen suchen keine medizinische Hilfe auf und unter denjenigen, die es tun, wird nur knapp einem Drittel eine Behandlung verschrieben (Lépine et al. 1997).

Für die Entstehung von Depressionen wird ein multifaktorielles Erklärungskonzept aus unterschiedlichen psychosozialen und neurobiologischen Aspekten als am wahrscheinlichsten angenommen (DGPPN 2015). Ein genetischer Vulnerabilitätsfaktor scheint das Vorliegen einer Mutation auf dem Serotonin-Transportergen 5-HTTLPR (*serotonin transporter length polymorphic region*) zu sein, denn Probanden mit dem kurzen Allel dieses Gens zeigen deutlich erhöhte Depressionsraten nach psychosozialen Stressbelastungen (Daniele et al. 2011). Eine familiäre Häufung der Erkrankung liegt vor (Lieb et al. 2002). Die Hypothese, dass Depressionen gänzlich durch einen Mangel an

Serotonin verursacht werden (Coppen 1967) kann neuere Forschung nicht bestätigen (Mendels et al. 1975; Heninger et al. 1996). Depressive Symptome können auch durch schwere Infektionen und damit einhergehende Entzündungsprozesse verursacht werden (Dantzer et al. 2008) oder durch Einnahme von Drogen oder psychotropen Medikamenten wie Glucocorticoiden (Patten und Love 1997). Außerdem konnte bei Probanden mit Depressionen ein Mangel an Vitamin D festgestellt werden, der die saisonale Depression bedingen kann (Stewart et al. 2014).

In der psychologischen Forschung gibt es unterschiedliche Konzepte zur Entstehung von Depressionen: Zum einen wird das Paradigma der Erlernten Hilflosigkeit nach Seligman als Ursache für Depressionen beschrieben (Miller und Seligman 1975; Hautzinger und Jong-Meyer 2003). Auch könnten dysfunktionale kognitive Schemata Ursache oder Symptom einer Depression sein und zur sogenannten negativen Triade mit pessimistischen Perspektiven über sich selbst, die Welt und die Zukunft führen (Beck 1974; Hautzinger und Jong-Meyer 2003).

Durch neue Techniken der Magnetresonanztomographie können strukturelle und funktionelle Veränderungen in Hirnnetzwerken bei Menschen mit Depressionen erforscht werden. So ist bei Probanden mit rezidivierender Depression der Hippocampus atrophiert (Sheline et al. 1996; Bremner et al. 2000). Außerdem konnte eine Reduktion der kortikalen Dichte im präfrontalen Kortex bei Depressionen beschrieben werden (Rajkowska et al. 1999). Bei unipolarer und bipolarer Depression besitzt der subgenuale präfrontale Kortex zudem ein verringertes Volumen und Aktivität (Drevets et al. 1997).

Durch mehrere Studien mit EEG-Messungen konnte die frontale Asymmetrie bei Menschen mit Depressionen belegt werden (Henriques und Davidson 1991).

Depressionen weisen meist einen episodischen Verlauf auf. Die Hauptmerkmale einer depressiven Episode sind Interessenverlust, Antriebslosigkeit und gedrückte Stimmung, die für mindestens 14 Tage vorliegen. Der Schweregrad der Depression richtet sich nach Anzahl der Haupt- und Zusatzsymptome. Zusatzsymptome nach ICD-10 sind Einschränkungen der Konzentration, Unentschlossenheit, Energieverlust, Verminderung des Selbstwertgefühls, Gefühle von Wertlosigkeit, pessimistische und lebensmüde Gedanken, Störungen des Appetits und Schlafstörungen. Bei leichter oder mittelgradiger Depression und Vorliegen von Anhedonie, mangelnder Reagibilität, Gewichtsverlust $>5\%$ des Körpergewichts, Libidoverlust, psychomotorischer Hemmung, Früherwachen und dem typischen Morgentief, kann die zusätzliche Diagnose eines somatischen Syndroms bei Depressionen gestellt werden. Die Symptome einer Depression verursachen einen persönlichen Leidensdruck und

schränken die Betroffenen stark bei Alltagsfunktionen im Sozial- und Berufsleben ein (Lépine et al. 1997).

Die Diagnose einer depressiven Phase muss abgegrenzt werden von einer organischen Depression, die durch eine körperliche Erkrankung hervorgerufen wird wie zum Beispiel durch Schilddrüsenerkrankungen, Multiple Sklerose oder Schlaganfall (DGPPN 2015). In diesem Fall muss primär die Grunderkrankung behandelt werden.

Schlafstörung ist ein Kernsymptom von Depressionen (Nutt et al. 2008): Etwa drei Viertel der Patienten leiden unter Ein-, Durchschlafstörungen oder Schlafstörungen am Morgen. Daten aus der Star-D-Studie zeigen, dass die Art der Schlafstörungen bei Depression heterogen ist und oft eine Kombination von Schlafbeschwerden vorliegt (Sunderajan et al. 2010). Schlafbeschwerden treten gehäuft als Prodrom einer depressiven Phase auf. In der medikamentösen Behandlung der Depression wird die affektive Komponente in der Regel verbessert, Schlafstörungen persistieren jedoch oder werden durch einige Antidepressiva sogar verstärkt (Wichniak et al. 2017). Sie stellen einen großen Stressfaktor für die Patienten da und beeinträchtigen statistisch signifikant ihre Lebensqualität (Trivedi et al. 2006). Im Behandlungsverlauf der schweren Depression sind Schlafstörungen ein bedeutender Risikofaktor für einen Rückfall in eine depressive Phase und sind statistisch signifikant mit einem erhöhten Suizidrisiko und mehr Suizidversuchen assoziiert (Nutt et al. 2008; Kay et al. 2016). Sie stellen das häufigste Residualsymptom nach Remission aus einer depressiven Phase dar. Depressive Probanden mit unbehandelter Schlafstörung verursachen statistisch signifikant höhere direkte Kosten als Probanden ohne Schlafstörung (Asche et al. 2010). Probanden mit initial verlängerter Einschlafzeit und verkürzter Schlafdauer haben eine geringere Remissionsrate (Troxel et al. 2011). Außerdem besitzen depressive Probanden mit schwerer Schlafstörung größere kognitive Defizite als solche mit maximal moderaten Schlafstörungen (Kundermann et al. 2016).

Schlafstörungen und Depressionen scheinen eine bidirektionale Beziehung zu besitzen: So konnte eine isolierte Schlafstörung außerdem als Prädiktor für den Beginn einer depressiven Phase identifiziert werden (Breslau et al. 1996).

Eine Methode, Schlafstörungen zu erfassen, ist die Polysomnographie, das Schlaf-EEG. Es werden zwei Schlafzustände mit unterschiedlichen physiologischen Merkmalen untersucht: Non-REM und REM (*rapid eye movement*)-Schlaf (Carskadon und Dement 2011). Der Schlaf bei Erwachsenen beginnt physiologischer Weise mit dem Non-REM-Schlaf und zeichnet sich durch einen niedrigen Muskeltonus, eine herabgesetzte physiologische Aktivität und variabel synchrone Frequenzen im EEG, vor allem der Delta-Frequenz (0,1-4Hz). Diese ist

charakteristisch für die traumlose Tiefschlafphase. Nach etwa 90 Minuten beginnt der REM-Schlaf: Diese Zeitspanne wird als REM-Schlaf-Latenz bezeichnet. Der REM-Schlaf ist gekennzeichnet durch eine Muskelatonie, episodisch auftretende schnelle Augenbewegungen und eine desynchronisierte EEG-Aktivität. Träume sind typisch in der REM-Schlaf-Phase. Im Verlauf des Schlafes alternieren Non-REM- und REM-Schlaf in etwa 90-minütigen Schlafepisoden, wobei der Anteil des Tiefschlafs zugunsten des REM-Schlafs abnimmt (Carskadon und Dement 2011).

Bei Menschen mit Depressionen werden hier einige Veränderungen der Schlafarchitektur deutlich: Zum einen wird eine verringerte Schlafeffizienz bestehend aus gestörter Schlafkontinuität mit verlängerter Einschlafatenz, erhöhter Anzahl von nächtlichem und morgendlichem Erwachen beobachtet im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Gillin et al. 1979). Zum Anderen stellt die Desinhibition von REM-Schlaf ein weiteres Charakteristikum dar (Kupfer und Foster 1972). So beginnt die erste REM-Schlaf-Phase bei Menschen mit Depressionen deutlich früher und dauert länger. Außerdem ist die REM-Densität, die Frequenz der Augenbewegungen, deutlich erhöht. Auch im Non-REM-Schlaf lassen sich deutliche Veränderungen finden: Es liegt ein reduzierter Tiefschlaf-Anteil in der ersten Schlafphase vor, der bei jüngeren Probanden zu einem Rebound in der zweiten Schlafphase führt (Buysse 2005).

Einige Veränderungen im Schlaf-EEG stellen Charakteristika eines sogenannten „*Hyperarousal*“ dar: Eine Erhöhung von Alpha-, und Betapower, also EEG-Aktivität höherer Frequenz, und eine Erniedrigung von Deltapower, also sogenannter Tiefschlaf, in Non-REM-Schlafphasen. Bei Probanden mit primärer Insomnie korrelieren diese Zeichen des *Hyperarousal* mit depressiven Symptomen und Sensitivität gegenüber Stress (Hall et al. 2000). Bei Probanden mit Depressionen korrelieren Zeichen des *Hyperarousal* im Schlaf-EEG zudem mit der Häufigkeit von Suizidgedanken (Dolsen et al. 2017).

Unterstützend zur Theorie eines *Hyperarousal* kommen die Ergebnisse, dass depressive Probanden schlafend eine erhöhte Körperkerntemperatur besitzen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Ein Grund für diese Veränderungen könnte eine erhöhte nächtliche Hormonausschüttung von Cortisol und ACTH sein (Steiger et al. 2013). Ursächlich ist die Überaktivierung der hormonellen Stressachse zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere bei Depressionen (Brakemeier et al. 2008). Diese Temperaturunterschiede normalisierten sich bei Remission aus der depressiven Phase (Aver et al. 1999).

Bildgebende Neurowissenschaften konnten mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei depressiven Probanden eine Persistenz der erhöhten metabolischen Aktivität in

frontoparietalen Regionen und dem Thalamus bei Übergang des Wachzustandes zur Non-REM-Phase im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden belegen (Ho et al. 1996; Germain et al. 2004) und bestärken die Hypothese des nächtlichen *Hyperarousal* bei Depressionen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit bildgebenden Daten von Probanden mit primärer Insomnie (Nofzinger et al. 2004a). Bei gesunden Probanden verringert sich die metabolische Aktivität von Wachzustand zur ersten Non-REM-Phase in verschiedenen Regionen des Frontal-, Parietal- und Okzipitallappen statistisch signifikant (Buchsbaum et al. 1989).

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass bei depressiven Probanden ein erhöhter Glucose-Metabolismus in Regionen wie der linken Amygdala und dem anterioren cingulären Kortex während des Non-REM-Schlafes vorliegt (Nofzinger et al. 2005). Auch beim Übergang zur REM-Schlaf-Phase war eine erhöhte Aktivierung von limbischen und paralimbischen Strukturen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zu beobachten (Nofzinger et al. 2004b).

Sowohl die Ergebnisse apparativer Untersuchungen wie dem Schlaf-EEG und dem PET-CT, als auch die klinische Symptomatik bestärken die Relevanz einer erfolgreichen Behandlung von Schlafbeschwerden bei depressiven Patienten.

1.2 Schlafstörungen bei Bipolarer Störung

Weltweit sind 45 Millionen Menschen von einer Bipolaren Störung betroffen (Murray et al. 1996). Die Erkrankung besitzt eine Lebenszeitprävalenz von 1,3-1,6% und geht mit einer zwei- bis dreifach erhöhten Mortalität einher (Müller-Oerlinghausen et al. 2002). Im Gegensatz zur unipolaren Depression ist die Bipolare Störung bei beiden Geschlechtern gleich häufig verteilt mit der Ausnahme der Rapid-Cycling-Verlaufsform, die bei Frauen häufiger auftritt. Etwa 10-20% der Patienten mit bipolarer Störung begehen im Verlauf ihrer Erkrankung Suizid. Die Schwere der Erkrankung und das Suizidrisiko erfordern eine Langzeit-Phasenprophylaxe (Müller-Oerlinghausen et al. 2002).

Bei der bipolar-affektiven Störung erleben die Betroffenen depressive und manische oder hypomanische Episoden (Bschor et al. 2020). Eine manische Phase zeichnet sich durch gehobene Stimmung mit vermehrtem Antrieb, Aktivität und Reizbarkeit aus. Weitere mögliche Symptome sind ein erhöhter Rededrang, Ideenflucht und Ablenkbarkeit, reduzierte soziale Hemmungen, vermindertes Schlafbedürfnis, überhöhte Selbsteinschätzung, riskantes und aggressives Verhalten und gesteigerte Libido (DGPPN 2019). Hypersomnie, die oft als

Tagesschläfrigkeit auffällt, ist vor allem bei bipolar depressiven Probanden beobachtet worden (Parker et al. 2006).

Schlafparameter können in beiden Phasen der bipolaren Störung pathologisch verändert sein: Polysomnographische Untersuchungen bei bipolaren Probanden in einer manischen Phase zeigen eine gestörte Schlafkontinuität, verringerte REM-Latenz und erhöhte REM-Densität (Hudson et al. 1992). Schlafmangel könnte sowohl einen Katalysator für einen Übergang in eine manische Phase darstellen als auch Symptom der Manie sein (Wehr et al. 1987; Wehr 1991). Veränderungen der Schlafparameter bei bipolaren Probanden korrelieren stark mit Veränderungen der affektiven Komponente am darauffolgenden Tag (Bauer et al. 2006). In einem systematischen Überblicksartikel von 73 Publikationen wurde Schlafstörung als häufigstes prodromales Symptom bei bipolaren Probanden identifiziert (Jackson et al. 2003). Auch bipolare Probanden in einer depressiven Phase zeigen ähnliche Schlafveränderungen wie Probanden mit unipolarer Depression darunter eine REM-Schlaf-Desinhibition (Riemann et al. 2002). Trotz Remission zeigen bipolare Probanden eine verlängerte Einschlafzeit, erhöhte Schlafdauer und eine höhere Variabilität des Schlafes von Nacht-zu-Nacht im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden (Millar et al. 2004). Außerdem scheinen remittierte Probanden erhöhte Angst vor schlechtem Schlaf zu besitzen und ihren Schlaf falsch einzuschätzen (Harvey et al. 2005).

Ein hoher Anteil bipolarer Probanden leidet unter Schlafbeschwerden selbst in den euthymen Phasen der Erkrankung, in denen weder eine depressive noch manische Symptomatik vorliegt (Soehner et al. 2013). Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die erfolgreiche Behandlung von Schlafbeschwerden bei bipolaren Patienten sich noch schwieriger gestalten könnte, als bei unipolaren Probanden.

1.3 Ängstlichkeit und Schlafstörungen

Angststörungen sind die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und die häufigste psychiatrische Komorbidität bei Depressionen (Belzer und Schneier 2004; Kessler et al. 2005). Schlafstörungen in der Kindheit stellen einen Risikofaktor für eine Angststörung im Erwachsenenalter dar (Gregory et al. 2005). Zwei Drittel aller Probanden mit generalisierter Angststörung berichten über gestörten Schlaf (Lijun et al. 2012).

Schlafstörungen, Angststörung und Depressionen korrelieren paarweise stark miteinander (Jansson-Fröjmark und Lindblom 2008). Die Prävalenz von Schlafstörungen und Hypersomnie bei Angststörungen und Depressionen wurde bereits untersucht: Remittierte

und akute Angststörung und Depressionen zeigen gestörten Schlaf. Die Assoziation ist stärker für akute als für remittierte Erkrankungen und stärker bei Depressionen als bei Angststörungen. Liegen beide Erkrankungen vor, scheint ein kumulativer Effekt zu bestehen und die Prävalenz der Schlafstörung am höchsten zu sein (van Mill et al. 2010).

Komorbidie ängstliche Symptome sind demnach von Relevanz bei Patienten mit Depressionen und eine Untersuchung auf einen Zusammenhang mit vorliegenden Schlafbeschwerden soll im Rahmen dieser Arbeit erfolgen.

1.4 Konventionelle Behandlungsoptionen

Nach der S3-Leitlinie zur Behandlung von nicht erholsamen Schlaf und Schlafstörungen bei Erwachsenen steht im Vordergrund eine Anamnese von möglichen Auslösern (Riemann et al. 2017): Bei erheblicher Beeinträchtigung durch die Symptomatik sieht der klinische Algorithmus vor, eine Störung des zirkadianen Rhythmus und die Einnahme von Substanzen, die den Schlaf stören, auszuschließen. Bei Vorliegen einer komorbiden organischen oder psychiatrischen Erkrankung, sollte die komorbide Erkrankung und die Schlafstörung gleichermaßen therapiert werden. Es ist also notwendig, eine Therapie anzuwenden, die sowohl die depressiven Symptome als auch die Schlafbeschwerden gut adressiert. Konventionelle Behandlungsoptionen bestehen zum einen aus Psychopharmaka und zum anderen aus verschiedenen psychotherapeutischen Maßnahmen.

Viele Antidepressiva wie SSRI (Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer), TCA (Trizyklische Antidepressiva) und MAO-(Monoaminoxidase)-Inhibitoren bewirken eine Reduktion der REM-Schlafphase (Sharpley und Cowen 1995). Die häufig verschriebenen SSRI, SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer), MAO-Inhibitoren und aktivierende TCA haben durch ihre aktivierende Wirkung am Serotonin-2-Rezeptor eine ungünstige Wirkung auf den Schlaf: Sie verringern die Schlafkontinuität und teilweise den Tiefschlafanteil (Wichniak et al. 2017). Bei Probanden, die auf die antidepressive Therapie mit Citalopram angesprochen, aber keine Remission erzielt hatten, war Insomnie das häufigste Residualsymptom und Durchschlafstörung das häufigste behandlungsinduzierte Symptom (McClintock et al. 2011). Die Verschreibung von diesen Wirkstoffen macht eine simultane Gabe von Benzodiazepinen oft notwendig (Smith et al. 1998; Thase 1999), welche mit einem erhöhten Risiko für Toleranz und Abhängigkeit einhergehen und nur für eine kurzfristige Behandlung geeignet und zugelassen sind (Riemann et al. 2017). Einige Studien weisen darauf hin, dass Z-Substanzen (Nicht-Benzodiazepin-Agonisten) eine geeignete Komedikation für Schlafbeschwerden bei Depressionen darstellen (Fava et al. 2006).

Sedierende Antidepressiva in niedriger Dosierung wie Mirtazapin sind eine gute Therapieoption bei Schlafstörungen bei Depressionen, denn sie erhöhen Schlafkontinuität, Schlaffeffizienz und den Tiefschlafanteil (Thase 1999; Schmid et al. 2006; Wichniak et al. 2017). Der Einsatz von Mirtazapin als erste Behandlungsoption konnte die Verschreibung von Benzodiazepinen statistisch signifikant reduzieren (Hashimoto et al. 2016). Der positive Effekt auf den Schlaf könnte aber auch durch einen schnelleren antidepressiven Wirkeintritt erfolgen (Thompson 2002). Diese Antidepressiva verschlechtern zudem schlafbezogene Bewegungsstörungen wie das Restless-Legs-Syndrom (Rottach et al. 2008).

Niedrigdosierte sedierende Antidepressiva wie Trazodon oder Doxepin konnten als Komedikation in ersten Studien einen positiven Effekt auf den Schlaf erzielen, bringen aber auch Nebenwirkungen wie Tagesschläfrigkeit oder das Risiko eines Serotonergen Syndroms (Metz und Shader 1990; Nierenberg et al. 1994).

Der Einsatz von Melatonin bei Schlafstörungen erzielt gute Ergebnisse im Vergleich zu SSRI: Es verringert die Einschlafzeit, verbessert leicht die Schlafkontinuität und kann daher vor allem bei Einschlafstörungen angewendet werden (Quera-Salva et al. 2011). Melatonin konnte zudem die Veränderungen der Non-REM-Phase bei depressiven Probanden normalisieren (Lopes et al. 2007).

Bei bipolaren Probanden sind die Therapieoptionen eingeschränkt durch das Risiko eines Übergangs in eine manische Phase durch Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva oder SSRI (Peet 1994). Auch hier wird oft auf Benzodiazepine zurückgegriffen. Der Off-Label-Use von Antikonvulsiva bei bipolaren Probanden erhöht statistisch signifikant den Tiefschlafanteil (Foldvary-Schaefer et al. 2002). Der Einsatz von Antipsychotika kann wiederum schwere Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome, metabolische Veränderungen und Gewichtszunahme (Doghranji 2006) auslösen. Der Wirkstoff Quetiapin kann auch das Restless-Legs-Syndrom auslösen (Rittmannsberger und Werl 2013).

In der kognitiven Verhaltenstherapie werden Maßnahmen wie Psychoedukation, Schlafhygiene, Stimuluskontrolle oder Entspannungstraining wie die Progressive Muskelentspannung nach Jacobson angewendet (Ärzteblatt 2011).

Durch Anwendung von kognitiver Verhaltenstherapie waren einige der EEG-Anomalitäten der depressiven Probanden reversibel, dennoch waren die Merkmale reduzierte REM-Latenz und verringerter Tiefschlafanteil nach 16 Wochen persistent (Thase et al. 1998).

In einer Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass kognitiv-behaviorale Verhaltenstherapie als Ergänzung zur Pharmakotherapie die Remissionsrate der depressiven Symptome und der

Schlafstörung statistisch signifikant verbessert (Manber et al. 2008). Außerdem konnte in einer weiteren Pilotstudie bei Probanden mit leichter Depression eine Verkürzung der Einschlafzeit, verlängerte Schlafdauer und erhöhte Schlaffeffizienz und -qualität beobachtet werden (Taylor et al. 2007). Allerdings scheinen Schlafstörungen assoziiert mit Depressionen schwieriger mit kognitiver Verhaltenstherapie zu therapieren zu sein als eine primäre Insomnie (Franzen und Buysse 2008).

Keine andere antidepressive Therapie hat einen so raschen Wirkeintritt wie Schlafentzug (DGPPN et al. 2012): Laut der internationalen S3-Leitlinie zu Unipolarer Depression besitzt diese kostengünstige und nichtinvasive Therapie den Empfehlungsgrad B, also eine hinreichende Studienlage um die Therapie zu empfehlen, aber keine randomisierte klinische Studie (DGPPN et al. 2012). Schlafentzug kann partiell in der zweiten Nachthälfte oder über die gesamte Nacht vor allem als Supplementierung zu anderen Therapien angewendet werden wenn ein schneller Wirkeintritt notwendig ist. Der antidepressive Effekt kann aber nicht langfristig aufrechterhalten werden. Außerdem konnte bei bipolaren Probanden ein Übergang in eine manische Phase durch Schlafentzug festgestellt werden (Wehr et al. 1982).

Im Vergleich zu kognitiver Verhaltenstherapie und Bettzeitrestriktion konnte noch kein positiver Effekt durch Schlafhygienetraining festgestellt werden (Kalmbach et al. 2019).

1.5 rTMS als Therapieform für Depressionen und Schlafstörungen

Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) stellt eine neue, nebenwirkungsarme Alternative zur medikamentösen Therapie der Depression dar und wird bereits in der klinischen Praxis und Forschung eingesetzt (Lefaucheur et al. 2020). Die hochfrequente Stimulation des linken Dorsolateralen Prefrontalen Kortex (DLPFC) besitzt den Empfehlungsgrad A für die Behandlung von Depressionen. Es existiert daher mindestens eine randomisierte klinische Studie, auf welcher diese Empfehlung beruht (Lefaucheur et al. 2020). Bei bipolarer Erkrankung konnte noch kein konkretes Stimulationsprotokoll empfohlen werden.

Die in der PreNeSt-Studie angewendete Methode der Intermittierenden Theta-Burst-Stimulation (iTBS) als Unterform der repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation wurde bereits als effektive Methode zur Behandlung von Depressionen beschrieben und wird als gleichwertig zur kontinuierlichen Stimulationsform angesehen (Blumberger et al. 2018).

Für das Verständnis der Funktionsweise der rTMS bei Depressionen ist das Konzept von Hirnnetzwerken wichtig: Die Regionen eines Hirnnetzwerks operieren gemeinsam, um

bestimmte Aufgaben auszuführen, und sind gekennzeichnet durch eine funktionelle Konnektivität untereinander, die durch unterschiedliche Bildgebungsverfahren messbar ist (Riedl et al. 2016). Hirnnetzwerke können generell in mehrere Netzwerke, die bei Aufgaben aktiv sind, und dem *Default Mode Network* unterteilt werden (Thomas Yeo et al. 2011).

Das *Default Mode Network* (DMN) stellt eine Gruppe von Gehirnregionen dar, die im wachen Ruhezustand synchron aktiv sind und mit Selbstreflexion, Tagträumen, Gedanken über Vergangenheit, Zukunft und die Perspektive von anderen korrelieren (Buckner et al. 2008). Beim Ausführen einer Aufgabe nimmt die Aktivität des DMN bei gesunden Probanden ab, wohingegen Probanden mit Depressionen weniger Abnahme in der Aktivität des DMN zeigten (Sheline et al. 2009). Unipolar depressive Probanden zeigen eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen Subregionen des DMN (Zhu et al. 2012; Goya-Maldonado et al. 2016). Eine ähnliche Übererregung des DMN konnte auch bei Probanden mit Schlafstörungen untersucht werden (Marques et al. 2018).

In einem ersten Teil der PreNeSt-Studie wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) nach Anwendung von iTBS eine verringerte funktionelle Konnektivität im Default Mode Network bei gesunden Probanden festgestellt (Singh et al. 2019). Bei gesunden Probanden wurde der positive Effekt auf die Schlafeffizienz und die Non-REM-2-Latenz durch iTBS bereits erforscht (Mensen et al. 2014).

Der Effekt von rTMS auf den Schlaf von Probanden mit psychischen Erkrankungen konnte bereits dadurch nachgewiesen werden, dass Niedrigfrequenz-rTMS Schlafparameter statistisch signifikant verbessert: Bei Probanden mit Primärer Insomnie konnte die Schlafarchitektur, der Ablauf verschiedener Schlafphasen, im Vergleich zu Kontrollgruppen mit Medikation oder Psychotherapie besser und nachhaltiger verändert werden (Jiang et al. 2013). Bei Probanden mit fokaler Epilepsie konnte eine Steigerung von Schlafeffizienz und -dauer sowie Lebensqualität festgestellt werden, es fehlt aber eine Validierung der Ergebnisse durch eine Kontrollgruppe (Sánchez-Escandón et al. 2016).

Eine randomisierte placebokontrollierte klinische Studie fand einen statistisch signifikanten Effekt auf Schlafparameter von niederfrequenter rTMS über dem rechten DLPFC bei Probanden mit generalisierter Angststörung (Diefenbach et al. 2019). Diese Verbesserungen korrelierten mit einer Verminderung der funktionellen Konnektivität innerhalb des DMN.

Eine erste Pilotstudie mit depressiven Probanden, bei der hochfrequente rTMS angewendet wurde, konnte eine Erhöhung der Tiefschlafaktivität über der F3-Elektrode feststellen (Saeki et al. 2013). Eine placebokontrollierte Studie mit rTMS fand eine statistisch signifikante

Verbesserung der Schlafparameter, aber einen hohen Placebo-Effekt in der Gruppe, die keine echte Stimulation erhielt (Rosenquist et al. 2013).

Zur Lokalisation des linken DLPFC wird normalerweise die Regel der 5cm-Entfernung vom handmotorischen Kortex oder eine Lokalisation mittels F3-Methode im 10-20 EEG-System angewendet. Mehrere Studien belegen, dass der DLPFC mit diesen Methoden nicht genau genug stimuliert wird und neue Techniken mit Neuronavigationssystemen bessere Ergebnisse erzielen könnten (Fitzgerald et al. 2009; Mir-Moghtadaei et al. 2015). Neuronavigation bezeichnet ein computergestütztes Verfahren, welches durch funktionelle Bildgebung eine genaue Lokalisation von bestimmten Hirnstrukturen ermöglicht (Schönfeldt-Lecuona et al. 2010). In der aktuellen Phase-2 der PreNeSt-Studie wird die personalisierte Lokalisation mittels Neuronavigation mit der standardisierten F3-Methode verglichen. Durch einen Vergleich dieser beiden Stimulationsprotokolle in der PreNeSt-Studie ist eine Verbesserung der Stimulationstechnik zu erwarten.

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Die Bedeutsamkeit von Schlafbeschwerden bei Depressionen als Residualsymptom und Risikofaktor für Rezidive und Suizide macht die Suche nach einer geeigneten Behandlung gegen die depressiven Symptome und die Schlafstörung gleichermaßen notwendig.

Da sich in der AFFDIS-Kohorte unipolare und bipolare depressive Probanden befinden, kann ein Vergleich der beiden Studienpopulationen Aufschluss geben über die Schwere der Schlafbeschwerden bei beiden Erkrankungen. Es soll die Hypothese geprüft werden, dass sich die Schlafbeschwerden bei unipolaren Probanden im Vergleich zu bipolaren Probanden im Verlauf, gemessen mittels Schlafitems des HDRS und der Schlaffeffizienz, mehr verbessern.

Eine genaue Analyse der PreNeSt-Kohorte soll Antworten geben auf die Frage nach der Wirksamkeit von iTBS auf die Schlafbeschwerden bei Depressionen. Da die personalisierte Magnetstimulation den Stimulationsort besser lokalisiert, soll die Hypothese geprüft werden, dass die personalisierte Stimulation der standardisierten in ihrer Wirkung auf die Schlafbeschwerden, gemessen mittels Schlafitems, Schlaffeffizienz und Schlafdauer, überlegen ist. Außerdem soll die Hypothese geprüft werden, dass sich die Reihenfolge der echten und der Placebo-Stimulation einen statistisch signifikanten Unterschied auf die o.g. Parameter hat.

Eine Untersuchung zum Effekt auf die Schlafqualität von intermittierender Theta-Burst-Stimulation bei unipolar und bipolar depressiven Probanden ist im Hinblick auf die Studienlage interessant und vielversprechend. Ein Vergleich mit einer medizierten Kontrollgruppe fehlt allerdings in den bisherigen Publikationen: Es soll geklärt werden ob die Magnetstimulation die Schlafbeschwerden von Probanden mit Depressionen im Vergleich zur konventionellen Therapie mit Antidepressiva verbessert und eine geeignetere, nebenwirkungsärmere Therapie darstellt. Die Fragestellung soll mit Hilfe folgender Hypothese geprüft werden: Die Parameter Schlafitems, Schlafdauer und Schlaffeffizienz verbessern sich nach der Behandlung durch iTBS statistisch signifikant im Vergleich zur Behandlung durch antidepressive Medikation.

Zusätzlich sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Besteht ein Zusammenhang zwischen generellem Therapieansprechen, einer rückläufigen depressiven Symptomatik, mit einem Rückgang von Schlafbeschwerden in beiden Kohorten? Die Hypothese lautet, dass ein generelles Therapieansprechen, gemessen mittels des Beck-Depressions-Inventars, mit einem Rückgang der Schlafbeschwerden, gemessen mittels den Schlafitems des HDRS, statistisch signifikant korreliert.

Profitieren Probanden mit ausgeprägten Schlafbeschwerden mehr von einer iTBS-Behandlung als von der Medikation? Hier lautet die Hypothese, dass die Probanden mit hoher initialer Insomnie nach der iTBS-Behandlung einen statistisch größeren Rückgang der Schlafitems des HDRS aufweisen, als diejenigen, die antidepressive Medikation erhielten.

Weisen Probanden, die unter einer residualen Insomnie nach Abschluss der Behandlungen leiden, eine hohe depressive Symptomatik zu Beginn der Studie auf? Hier lautet die Hypothese, dass eine residuale Insomnie gemessen mittels Schlafitems des HDRS bei der Studienpopulation mit einem hohen initialen BDI-Wert statistisch signifikant korreliert.

Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Rückgang von komorbiden ängstlichen Symptomen und einer Verbesserung der Schlafbeschwerden? Die Hypothese lautet, dass eine Verbesserung im Beck-Angst-Inventars mit einem Rückgang der Schlafbeschwerden bei den Probanden gemessen mittels Schlafitems des HDRS statistisch signifikant korreliert.

2 Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit werden Patientenkollektive aus zwei verschiedenen Studien verglichen: Zum einen der Studie „Differenzialdiagnostik und medikationsbedingte Veränderungen neuronaler Netzwerke bei affektiven Störungen (AFFDIS)“ und zum anderen der PreNeSt-Phase-2 der „Untersuchung zerebraler Netzwerke mittels nicht-invasiver repetitiver Transkranieller Magnetstimulation (rTMS)“.

2.1 Studiendesign AFFDIS

Bei dieser Studie handelt es sich um eine longitudinale Studie mit Nachuntersuchung nach 5 Wochen mit dem Ziel mehr Informationen zur Differentialdiagnostik affektiver Störungen zu erheben (Noack 2018). Es wurden unipolar und bipolar depressive Probanden in einer depressiven Phase sowie gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen. Die Probanden in einer depressiven Phase erhielten eine Arzneimitteltherapie bis zur Nachuntersuchung. Vor Einschluss in die Studie wurden alle Probanden mündlich und schriftlich informiert und über mögliche Risiken aufgeklärt bevor sie eine informierte Einwilligung gaben. Es wurden strukturierte klinische Interviews durchgeführt um die Schwere der Depression festzustellen. Blutproben wurden für ein Therapeutisches-Drug-Monitoring abgenommen. Ein Fragebogen mit Einwilligungserklärung zur MRT-Untersuchung wurde ausgefüllt, bevor die Untersuchung stattfand. 5 Wochen später wurde der Ablauf auf die gleiche Weise wiederholt. Alle Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung für die Studienteilnahme.

Das Studienprotokoll wurde zuvor vom Ethikkomitee der Universitätsmedizin Göttingen entsprechend der Deklaration von Helsinki (EK 27/10/15) genehmigt.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor der Studienteilnahme wurden alle Probanden auf Einschluss- und Ausschlusskriterien geprüft. Es wurden nur Probanden im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen. Patienten mussten die Diagnose einer depressiven Phase bei Depression oder Bipolaren Störung nach DSM-V vorweisen, und es durften keine weiteren psychiatrischen Erkrankungen vorliegen. Gesunde Probanden wurden ausgeschlossen, wenn psychiatrische Vorerkrankungen vorlagen. Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer waren das Vorliegen einer neurologischen Erkrankung, einer Neurochirurgie oder Schädelhirntrauma in der Vorgeschichte, aktueller Substanzmissbrauch und starke Sehbeeinträchtigung. Außerdem führten alle Kontraindikationen einer MRT-Untersuchung zu einem Ausschluss. Diese

waren Schwangerschaft oder Stillzeit, metallische Implantate, Schrittmacher, die Kupferspirale, Herzerkrankungen, Stents, Epilepsie und Klaustrophobie.

2.1.2 Rekrutierung von Probanden

Die Rekrutierung von Probanden fand in der Psychiatrie der Universitätsklinik und am Asklepios Fachklinikum Göttingen statt. Neue Aufnahmen und die aktuelle Belegung wurden zwei Mal die Woche auf passende Patienten geprüft. Der Rekrutierungsprozess wurde durch kontinuierlichen Kontakt zu Pflegepersonal und Ärzteschaft vereinfacht. Erst nachdem der behandelnde Arzt genau nachgeprüft hatte, dass der Patient einwilligungsfähig war und die Studienteilnahme nicht mit der Behandlung interferierte, wurde ein potentieller Proband kontaktiert und über das Studienprotokoll informiert. Fragen bezüglich des Ziels der Studie, der fMRT, möglichen Risiken und des Arbeitsaufwandes für den Probanden wurden beantwortet. Der Patient wurde auf Einschluss- und Ausschlusskriterien befragt. Wenn der Patient einwilligte teilzunehmen, wurde das Studienprotokoll so schnell wie möglich begonnen.

Gesunde Kontrollprobanden wurden durch lokale Werbemaßnahmen, Mundpropaganda und im Bekanntenkreis gesucht. Diese wurden zielgerichtet nach Geschlecht, Alter, und Bildungsniveau ausgewählt, um möglichst ähnliche demographische Charakteristika der beiden Gruppen zu gewährleisten. Der restliche Rekrutierungsprozess war analog zu dem der Patientengruppe. Die Kontrollgruppe wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

2.1.3 Fragebögen

Eine detaillierte Übersicht aller Fragebögen im Rahmen der AFFDIS-Studie findet sich im Anhang (Tabelle 20). Die folgenden Fragebögen sind in die Analyse eingeflossen und wurden zu beiden Studienzeitpunkten ausgefüllt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Relevante Fragebögen zur Selbstauskunft (AFFDIS-Studie)

Fragebogen	Beurteilung durch	Generierte Information
Hamilton Depression Rating Scale	Arzt/Psychologen	Schlaffragen (4-6) <ul style="list-style-type: none"> - Einschlafstörung - Durchschlafstörung - Schlafstörung am Morgen Ängstliche Symptome <ul style="list-style-type: none"> - Psychische Angst - Somatische Angst
Demographische und klinische Daten	Proband	Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, aktuelle Medikation
Beck-Depressions-Inventar-II	Proband	Schwere der Depression, Therapieansprechen
Pittsburgh Schlafqualitäts-Index	Proband	Schlafdauer, Schlaffeffizienz

Zu beiden Studienzeitpunkten wurde durch einen Arzt oder Psychologen ein klinisches Interview durchgeführt und die Hamilton Depressionsskala (HDRS) erhoben. Dieser Fremdbeurteilungsfragebogen dient der Erfassung des Schweregrades der Depression. In der vorliegenden Arbeit werden die Fragen aus diesem Fragebogen untersucht. Frage 4 zu Einschlafstörung, Frage 5 zu Durchschlafstörung und Frage 6 zu Schlafstörungen am Morgen wurden zu einem Gesamtscore, der von 0 bis 6 Punkten rangieren kann, zusammengefasst. Diese Methode wird in zahlreichen Vorpublikationen angewendet und wurde als gleichwertig zur Auswertung von Schlaftagebüchern bewertet (Manber et al. 2005).

Das Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II) ist ein häufig verwendeter psychometrischer Test zur Selbstauskunft, um die Schwere einer Depression bei bereits diagnostizierten Patienten zu ermitteln (Hautzinger et al. 2009, S. 8). Außerdem wurde ein Therapieansprechen in der vorliegenden Arbeit definiert als $\geq 50\%$ Reduktion des initialen BDI-II-Wertes.

Der Pittsburgh Schlaf-Qualitäts Index (PSQI) ist ein von der Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafforschung empfohlener Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität und wird vor allem zur Verlaufskontrolle und Bewertung von

therapeutischen Maßnahmen bei verschiedenen Schlafstörungen eingesetzt (dgsn.de | Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)). Die Angaben zu Schlafdauer und -effizienz aus dem PSQI wurden in der Analyse berücksichtigt. Schlafeffizienz wird definiert als Anteil der Schlafdauer an der im Bett verbrachten Zeit in Prozent (Psychembel Online | Schlafeffizienz). Dem PSQI folgend handelt es sich um eine normale Schlafeffizienz $\geq 85\%$. Bei der Schlafdauer handelt es sich bei ≥ 7 Stunden um einen normalen Wert.

Tabelle 2: Auswertung des Beck Depression Inventar-II

BDI-II Summenwerte	Interpretation
0-8	Keine Depression
9-13	Minimale Depression
14-19	Leichte Depression
20-28	Mittelschwere Depression
29-63	Schwere Depression

Tabelle 3: Auswertung der Hamilton Depressionsskala

HDRS-Summenwert	Interpretation
0-7	Klinisch unauffällig
8-13	Milde Depression
14-18	Moderate Depression
19-22	Schwere Depression
>23	Sehr schwere Depression

2.2 Studiendesign PreNeSt

Bei der PreNeSt-2-Studie handelt es sich um ein Cross-Over-Design (siehe Abbildung 1) mit zwei Interventionsarmen bei der intermittierende Theta-Burst-Stimulation (iTBS) als Behandlung gegen die depressiven Symptome eingesetzt wird. Es wurde eine standardisierte mit einer personalisierten Stimulationsmethode verglichen. Der Einsatz von der MagVenture MagPro X100 Maschine mit der Cool-B65 A/P Spule ermöglichte eine Verblindung von Versuchsteilnehmer und Versuchsleiter. Jede Teilnehmergruppe erhielt 20 rTMS-

Anwendungen. Die Zuteilung von personalisierter und standardisierter Stimulation sowie der Reihenfolge von echter und placebo-kontrollierter Woche wurde pseudo-randomisiert.

Das Studienprotokoll wurde vom Ethikkomitee der Universitätsmedizin Göttingen entsprechend der Deklaration von Helsinki (EK 24/8/18) genehmigt.

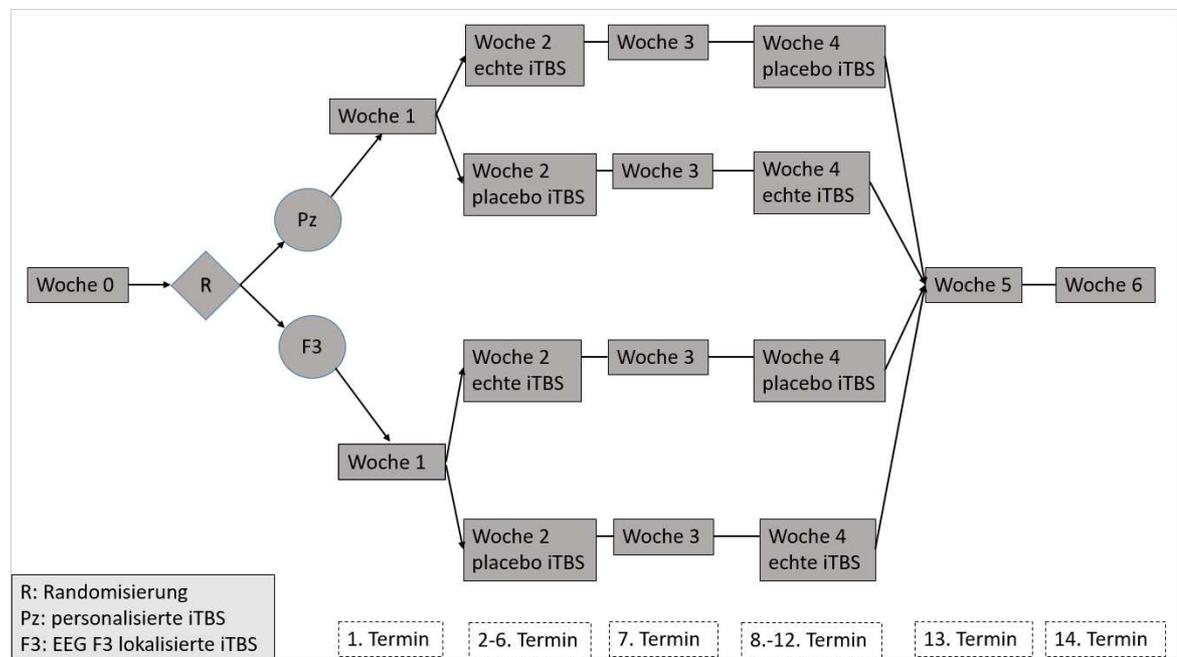


Abbildung 1: Studiendesign PreNeSt-2-Studie, Abbildung selbst erstellt

2.2.1 Studienablauf PreNeSt

Tabelle 4: Studienablauf PreNeSt-Studie

Zeitpunkt	Art des Kontakts	Details
Erstkontakt	Telefonisch oder im (teil-)stationären Setting	Informationen zur Studie und Beantwortung von Fragen Prüfung der grundsätzlichen Kriterien für die Studienteilnahme Vereinbarung der Eingangsuntersuchung
Woche 0	Eingangsuntersuchung	Aufklärung und Überprüfung Ein- und Ausschlusskriterien sowie Fragebogen zu demographischen und klinischen Daten Einwilligungserklärung, Blutentnahme und Urinabgabe

Zeitpunkt	Art des Kontakts	Details
Woche 0	Randomisierung des Teilnehmers	Zuteilung in personalisierte oder standardisierte Stimulationsmethode und Reihenfolge der Stimulation (echt/placebo)
Woche 1	Klinisches Interview und MRT-Erstuntersuchung	Interview durch einen Arzt oder Psychologen Fragebögen zur Selbstauskunft Blutentnahme Training und fMRT-Untersuchung
Woche 2	Intervention 1: 20 rTMS-Sessions Ende der Woche:	rTMS oder Placebo-TMS Täglicher Fragebogen Interview durch einen Arzt oder Psychologen Fragebögen zur Selbstauskunft Blutentnahme Training und fMRT-Untersuchung
Woche 3	Keine Intervention Am Ende der Woche	Interview durch einen Arzt oder Psychologen Fragebögen zur Selbstauskunft Blutentnahme Training und fMRT-Untersuchung
Woche 4	Intervention 1: 20 rTMS-Sessions Ende der Woche:	rTMS oder Placebo-TMS Täglicher Fragebogen Interview durch einen Arzt oder Psychologen Fragebögen zur Selbstauskunft Blutentnahme Training und fMRT-Untersuchung
Woche 5	Keine Intervention Am Ende der Woche:	Interview durch einen Arzt oder Psychologen Fragebögen zur Selbstauskunft Blutentnahme

Zeitpunkt	Art des Kontakts	Details
Woche 6	Keine Intervention Am Ende der Woche:	Interview durch einen Arzt oder Psychologen Fragebögen zur Selbstauskunft

Der vorliegende Studienablauf (Tabelle 4) umfasste 5-6 Wochen. Zwischen Eingangsuntersuchung und Beginn der Studie konnten bis zu maximal 2 Wochen liegen.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten mit Depression oder Bipolarer Störung in einer mittelgradig bis schweren depressiven Phase im Alter von 18 bis einschließlich 60 Jahren in die Studie eingeschlossen bei denen keine Ausschlusskriterien (Tabelle 5) vorlagen. Der Grad der Depression wurde mittels des Strukturierten Klinischen Interviews zur Erhebung für DSM-5-Störungen (SCID-5-CV) diagnostiziert.

Tabelle 5: Ausschlusskriterien PreNeSt-2-Studie

Ausschlusskriterien PreNeSt-2-Studie
Aktuelle oder anamnestische neurologische Erkrankungen
Vorbekannte zerebral-morphologische Auffälligkeiten
Epilepsie und Hinweise auf Epilepsie in der Vorgeschichte
Körperliche Erkrankungen, die eine organische Ursache der Depression sein könnten
Achse-1-Diagnosen, die die affektive Störung imitieren
Umstände, die gegen eine MRT-Untersuchung sprechen (bestimmte Implantate, Schrittmacher, Metallsplitter, Kupferspirale, Neurostimulator)
Schwangerschaft und Stillzeit
Eine TMS-Behandlung oder Elektrokonvulsionstherapie in den letzten 8 Wochen
Substanzabhängigkeit aktuell oder in der Vorgeschichte oder Illegaler Drogenkonsum in den letzten 4 Wochen
Klaustrophobie
Fehlende Einwilligung in die Aufklärung über MRT-Zufallsbefunde
Eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit

Außerdem musste für die Studienteilnahme die psychotrope Medikation mindestens 2 Wochen vor Studieneinschluss und während der Studie stabil bleiben.

2.2.3 Rekrutierung von Probanden

Probanden wurden rekrutiert in der Psychiatrie der Universitätsklinik und dem Asklepios Fachklinikum Göttingen analog zur Rekrutierung in der AFFDIS-Studie. Zusätzlich wurden auch ambulante Probanden rekrutiert. Interessierte wurden über den Studienablauf informiert und auf Ausschlusskriterien befragt. Mit behandelnden Ärzten wurde koordiniert, ob eine Studienteilnahme sinnvoll erschien. Es wurden Fragen zum Umfang und Ziel der Studie sowie zu Nebenwirkungen der rTMS beantwortet. Erst dann wurden die Probanden zu einem Erstgespräch eingeladen. In diesem evaluierte jeweils ein Arzt mittels des SCID-5-CV den Grad der Depression und psychiatrische Komorbiditäten. Außerdem wurden noch einmal alle Ausschlusskriterien geprüft. Daraufhin entschied der Arzt über die Möglichkeit eines Studieneinschlusses mittels Unterschrift in die Einverständniserklärung. Voraussetzung für die Studienteilnahme war dann die informierte Einwilligung des Patienten. Außerdem musste eine zusätzliche Einwilligung des Patienten in eine Information über MRT-Zufallsbefunde vorliegen. Demographische Daten und eine Dokumentation über die eingenommene Medikation mussten ausgefüllt werden und eine Blutabnahme musste erfolgen. Diese beinhaltete ein kleines Blutbild, Blutfette, Kreatinin, CRP und hsCRP, Lipase und TSH um auf organische Ursachen der Depression zu prüfen und die Eignung des Probanden zu bekräftigen. Außerdem wurde ein Drogenscreening im Urin durchgeführt wenn der Proband explizit in der Einverständniserklärung darin eingewilligt hatte. Bei weiblichen Probandinnen wurde ein Schwangerschaftstest im Urin durchgeführt.

2.2.4 rTMS-Behandlung

Die rTMS-Behandlung fand im Labor für Systemische Neurowissenschaften und Bildgebung in der Psychiatrie der Universitätsmedizin Göttingen statt. Eingesetzt wurde die Magnetspule Cool-B65 A/P der Maschine MagPro X100 der dänischen Firma MagVenture und die Stimulation wurde von trainiertem Personal durchgeführt. Je nach Interventionsgruppe wurde die Magnetspule mit Hilfe des Neuronavigationssystems über dem individualisierten Zielfokus des Probanden lokalisiert oder nach der standardisierten Methode über der F3-Position im 10-20 EEG-System. Bevor die Stimulation begann, wurde die motorische Reizschwelle, *motor threshold* (MT), bestimmt. Diese ist die minimale Intensität, bei der eine Stimulation des Motorkortex eine Muskelkontraktion größer als 50 μ V gemessen mittels

Elektromyographie (EMG) 5 von 10 Malen auslöst. Die motorische Reizschwelle wurde an jedem Stimulationstag bestimmt. Die Intensität der Stimulation wurde bei 110% der MT durchgeführt und dabei die Sicherheitsrichtlinien eingehalten (Rossi et al. 2009). Es wurde ein intermittierendes Theta-Burst-Protokoll (iTBS) angewendet und mit 5 Hz stimuliert siehe (Abbildung 2: Skizze des iTBS-Protokolls Abbildung 2) wie schon aus vorherigen Studien bekannt (Li et al. 2014). Dabei wurden in zwei Sekunden 10 Bursts bestehend aus je 3 Einzelpulsen administriert gefolgt von 8 Sekunden Pause. Insgesamt wurden 4 x 9 min 40 sec von diesem Stimulationsprotokoll angewendet, welches einer Gesamtsumme von 7200 Pulsen pro Stimulationstag entspricht.

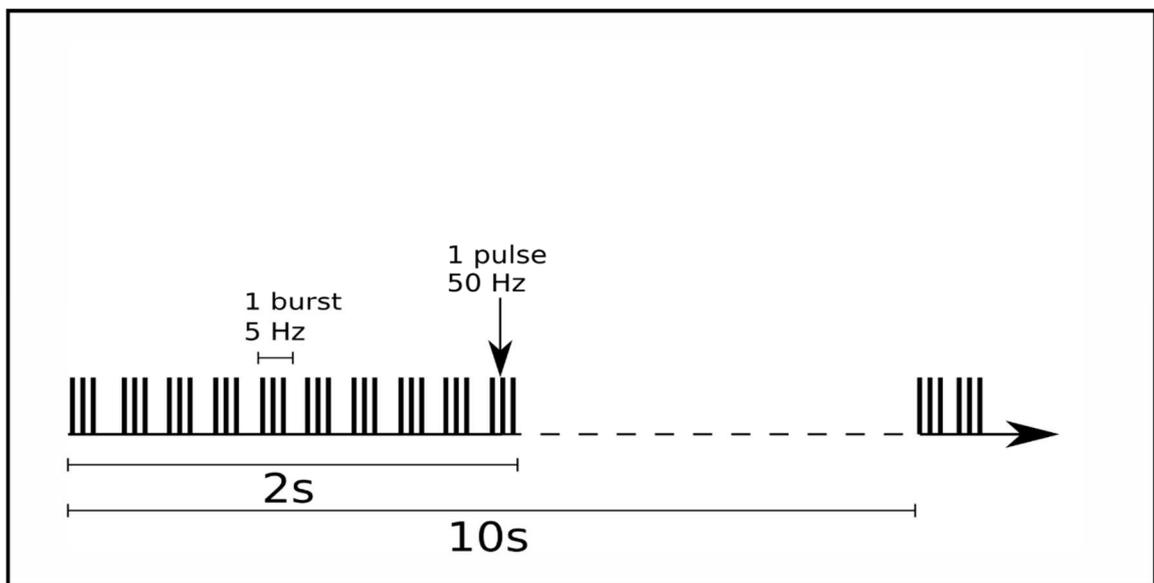


Abbildung 2: Skizze des iTBS-Protokolls, Abbildung selbst erstellt

Als Teil des Stimulationsprotokolls wurden zwei Oberflächenelektroden auf der Kopfhaut des Probanden nahe der Stimulationstelle platziert, die einen leichten elektrischen Impuls auf der Kopfhaut stimulierten während der Placebo-Intervention um die Empfindung der echten Stimulation zu imitieren. Diese Elektroden wurden sowohl in der echten wie auch in der Placebo-Intervention eingesetzt, sodass der Versuchsaufbau in beiden Fällen identisch war. Um die Doppelverblindung zu ermöglichen, erhielt der Versuchsleiter nur einen sechsstelligen Code, der in das TMS-Gerät einzugeben war. Der Code und die damit verbundenen Informationen über die Interventionsgruppe waren nur dem Studienleiter bekannt, der weder in der Stimulation noch in klinischen Interviews direkt beteiligt war.

Bekannte Nebenwirkungen der Magnetstimulation sind Krampfanfälle, Hörbeeinträchtigungen durch den Lärm der Stimulation, Kopfschmerzen, Irritationen an der Stimulationstelle oder psychogene Ohnmachtsanfälle (Rossi et al. 2009). Bei vorbekannter

Epilepsie/Hinweise in der Vorgeschichte des Probanden ist daher eine Studienteilnahme nicht möglich. Bei Kopfschmerzen oder Schmerzen an der Stimulationsstelle kann die Stimulationsintensität reduziert werden und begleitend und präventiv Nicht-Steroidale-Antirheumatikum (NSAR) verabreicht werden. Die Versuchsteilnehmer wurden aufgefordert sich bei Auftreten von Nebenwirkungen mit Versuchsleiter oder Studienleiter in Verbindung zu setzen.

2.2.5 Abbruchkriterien

Aus unterschiedlichen individuellen Gründen kann es von Seiten des Versuchsteilnehmers zu einem Abbruch der Studie kommen: Bei Auftreten eines Ausschlusskriteriums, Verletzung des Studienprotokolls oder Auftreten unerwünschter nicht tolerierbarer Ereignisse. Der Versuchsteilnehmer kann zu jeder Zeit seine Einverständniserklärung widerrufen ohne Angabe von Gründen.

2.2.6 Fragebögen

Im Verlauf der Studie haben die Probanden zu sechs Zeitpunkten innerhalb von 5 Wochen folgende Fragebögen zur Selbstauskunft ausgefüllt: Beck Depression Inventar (s.o.) und Beck Angst-Inventar. Das Beck Angst-Inventar ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung klinischer Ängste und Differenzierung von Depressionen (Margraf und Ehlers 2007). Außerdem wurde an jedem Termin bis auf dem Erstgespräch der tägliche Fragebogen mit Informationen zu Schlafdauer, Schlafeffizienz und subjektiver Schlafqualität ausgefüllt.

Tabelle 6: Auswertung des Beck Angst-Inventar der Originalfassung

BAI-Summenwert	Interpretation
0-7	Minimale Angst
8-15	Milde Angst
16-25	Moderate Angst
26-63	Klinisch relevante Angst

Bei jedem klinischen Interview wurde die Hamilton Depressionsskala von einem Arzt oder Psychologen erhoben. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Gesamtergebnis aus den Fragen 4-6 zu Schlafstörungen kalkuliert, welches von 0 bis 6 Punkten rangieren kann.

Eine Tabelle über alle in der Studie verwendeten Fragebögen befindet sich im Anhang (Tabelle 21).

Tabelle 7: Relevante Fragebögen PreNeSt-Studie

Fragebogen	Beurteilung durch	Generierte Information
Hamilton Depression Rating Scale	Arzt/Psychologen	Schlaffragen (4-6) <ul style="list-style-type: none"> - Einschlafstörung - Durchschlafstörung - Schlafstörung am Morgen
Demographische und klinische Daten	Proband	Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, aktuelle Medikation
Beck Depression Inventar-II	Proband	Schwere der depressiven Symptome
Beck Angst Inventar	Proband	Erfassung klinischer Ängste
Täglicher Fragebogen	Proband	Schlafdauer, -effizienz, subjektive Schlafqualität, Schwierigkeiten einzuschlafen, nächtliches Erwachen

2.3 Medikation in beiden Gruppen

Zu Beginn der Studien wurde mittels eines Medikamentenblattes die psychotrope Medikation der Studienteilnehmer erfasst siehe Tabelle 19 im Anhang.

In Anlehnung an vorherige Untersuchungen wurde in der vorliegenden Arbeit ein Konzept angewendet, um die psychotrope Medikation als einzelne Variable zusammenzufassen (Hassel et al. 2008; Phillips et al. 2008; Almeida et al. 2009). Die Konzentration der psychotropen Medikation wurde bei allen verfügbaren Optionen (siehe Tabelle 18) während beider Studien mittels Drug-Monitoring im Blut bestimmt. So konnte gewährleistet werden, dass trotz möglicher fehlender Compliance oder verschiedener Metabolisierungstypen ein korrektes Monitoring der Medikation erfolgte. Bei denjenigen Psychopharmaka, bei denen kein Drug-Monitoring möglich war, wurde die Dosierung mit dem Referenzbereich der Roten Liste (rote-liste.de) verglichen. Die Medikation wurde laut Tabelle 8 für jedes

psychotrope Medikament der regulären Medikation kodiert und alle Werte für den jeweiligen Proband und Zeitpunkt addiert.

Tabelle 8: Kodierung des Medication Load

0	Keine Einnahme/0mg
1	Unter dem Referenzbereich
2	Im Referenzbereich
3	Über dem Referenzbereich

2.4 Demographische Daten der Studienpopulationen

Für den Vergleich der beiden Studien wurden 38 Probanden aus der PreNeSt-2-Studie aufgenommen und 35 unipolare Patienten der AFFDIS-Studie.

Tabelle 9: Demographische Daten PreNeSt und AFFDIS, * bei $p < 0,05$

	PreNeSt N = 38	AFFDIS N = 35	T-Test/Chi-Square	p
Alter (Jahre)	35,84 ± 13,89	39,37 ± 15,32	-1,032	0,305
Geschlecht	42,15% weiblich, 57,85% männlich	42,85% weiblich, 57,15% männlich	0,004	0,948
Bildungsjahre	15,72 ± 3,75	15,16 ± 2,71	0,717	0,476
Medication Load bei VCI-1	2,43 ± 2,1	3,89 ± 2,91	-2,623	0,011*
BDI-II bei VCI-1	32,82 ± 10,48	28,43 ± 11,67	1,692	0,095
Therapieansprechen (Anzahl Probanden)	17 (44,74%)	12 (34,28%)	0,904	0,369

Außerdem wurden die Probanden der AFFDIS-Studie separat auf Unterschiede analysiert. Dazu wurde die Gruppe der unipolaren mit den bipolaren Probanden (N = 34) verglichen (

Tabelle 10).

Tabelle 10: Demographische Daten AFFDIS-Studie Uni- und Bipolare Probanden, * bei $p < 0,05$

	Bipolare Probanden (N = 34)	Unipolare Probanden (N = 35)	T-Test/Chi- Square	p
Alter (Jahre)	43,66 ± 9,448	39,37 ± 15,32	-1,578	0,119
Geschlecht	41,17% weiblich, 58,83% männlich	42,85% weiblich, 57,15% männlich	0,02	0,88
Bildungsjahre	16,17 ± 3,445	15,16 ± 2,71	-1,040	0,302
Medication Load bei VCI-1	4,53 ± 2,31	3,89 ± 2,91	-0,829	0,410
BDI-II bei VCI-1	20,875 ± 15,79	28,43 ± 11,67	2,341	0,022*

2.5 Datenerfassung

Die Digitalisierung der benötigten Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2010 im Long-Format und diese wurden dann in IBM SPSS Statistics Version 24 importiert. Fehlende Daten wurden im BAI gemäß dem Manual mit 0 gekennzeichnet. Der HDRS und der PSQI wurden mit dem Mittelwert der Gruppe des jeweiligen Zeitpunkts substituiert. Die Schlafstagebücher wurden mit dem Mittelwert des jeweiligen Teilnehmers substituiert.

2.6 Statistische Analyse

Ein generalisiertes lineares Modell (GLM) mit Messwiederholung wurde durchgeführt um einen statistisch signifikanten Effekt unterschiedlicher Behandlungen (iTBS, Pharmakotherapie) auf die Schlafitems des HDRS zu bestimmen (Bortz und Schuster 2010). In einem zweiten Schritt wurde für das Alter, Geschlecht, Medication Load und die Bildungsjahre der Probanden kontrolliert.

Es müssen die Voraussetzungen des GLM gegeben sein (Nimon 2012): Die beiden Gruppen sind unabhängig voneinander, kein Proband hat an beiden Studien teilgenommen. Die abhängige Variable ist der Gesamtscore der Schlaf-bezogenen Items des Hamilton Depression Scale und damit intervallskaliert. Die unabhängige Variable ist kategorisch und zwar die Form der Behandlung, die die Probanden erhalten haben: iTBS oder Pharmakotherapie. Die Normalverteilung ist für die abhängige Variable nicht gegeben, auf Grund der Stichprobengröße wird das GLM an dieser Stelle als robust genug angenommen (Schmider et al. 2010). Auf Ausreißer wurde getestet. Der Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen war statistisch nicht signifikant, es ist also von Gleichheit der Fehlervarianzen auszugehen.

In einem zweiten Schritt wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, Bildungsjahre und Medication Load hinzugefügt und eine Kovarianzanalyse durchgeführt (Owen und Froman 1998). Die zusätzlichen Voraussetzungen Unabhängigkeit der Kovariaten vom Gruppeneffekt und Homogenität der Regressionsgraden wurden erfüllt bis auf eine Korrelation der Bildungsjahre mit der Veränderung der Schlafitems. Auch für die abhängigen Variablen Schlaffeffizienz (%) und Schlafdauer (h) wurde ein generalisiertes lineares Modell gerechnet und die Kovariaten mit einbezogen.

Es wurde eine bivariate Korrelation zwischen dem Prä-zu-Post Delta der Schlafitems mit dem Prä-zu-Post Delta des BDI-II berechnet nach Pearson und Spearman und graphisch dargestellt. Die Korrelation nach Pearson ist eine parametrische Korrelation und gilt für intervallskalierte, normalverteilte Daten während die Korrelation nach Spearman einen nicht-parametrischen Test darstellt (Hauke und Kossowski 2011).

Die Zwischensubjektfaktoren Therapieansprechen klassifiziert nach BDI-II und Vorliegen einer hohen initialen Insomnie definiert als >2 von 6 Punkten der Schlafitems wurden in das Modell hinzugefügt (Titov et al. 2011).

Es wurde der Anteil der Probanden mit residualer Insomnie, definiert als ≥ 3 von 6 Punkten der Schlafitems, für beide Studien berechnet und eine bivariate Korrelation zwischen initialem BDI-II-Wert und finalen Schlafitems berechnet (Rosenquist et al. 2013).

Die beiden Studiengruppen der AFFDIS-Studie wurden geprüft auf Unterschiede der Schlafbeschwerden bei unipolaren und bipolaren Probanden durch ein weiteres generalisiertes lineares Modell. Hier wurde auch die Kovariate initialer BDI-II-Summenwert

berücksichtigt, da sich die beiden Kohorten in dieser Variable statistisch signifikant unterschieden siehe Tabelle 10.

Bezüglich der PreNeSt-Studie wurden die Schlafbeschwerden gemessen im täglichen Fragebogen (Schlafdauer, Schlaffeffizienz) über die 14 Termine graphisch dargestellt. Die unterschiedlichen Studienprotokolle und Stimulationsreihenfolgen wurden mit Liniendiagrammen dargestellt und durch ein generalisiertes lineares Modell auf Unterschiede geprüft. Außerdem wurde eine bivariate Korrelation zwischen dem Delta der Schlafitems und Prä-zu-Post Delta der Angstsymptome nach Pearson und Spearman berechnet und graphisch dargestellt.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Fragestellungen auf $p = 0,05$ festgelegt. Als Maß für die Effektstärke wurde mit dem partiellen Eta-Quadrat angegeben. Als Faustregel für die Einschätzung des partiellen Eta-Quadrat gilt, dass bei .01 ein kleiner Effekt, bei .06 ein mittlerer und bei .14 ein großer Effekt vorliegt (Cohen 1988).

3 Ergebnisse

3.1 Uni- und bipolare Probanden im Vergleich

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Schlafitems HDRS bei Uni- und bipolare Patienten der AFFDIS-Studie

Art der Depression	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung
Unipolare Depression	Prä	2,7429	2,0912
	Post	1,9714	1,68882
	Delta	-0,7715	
Bipolare Depression	Prä	2,2941	2,09660
	Post	1,2059	1,47257
	Delta	-1,0882	

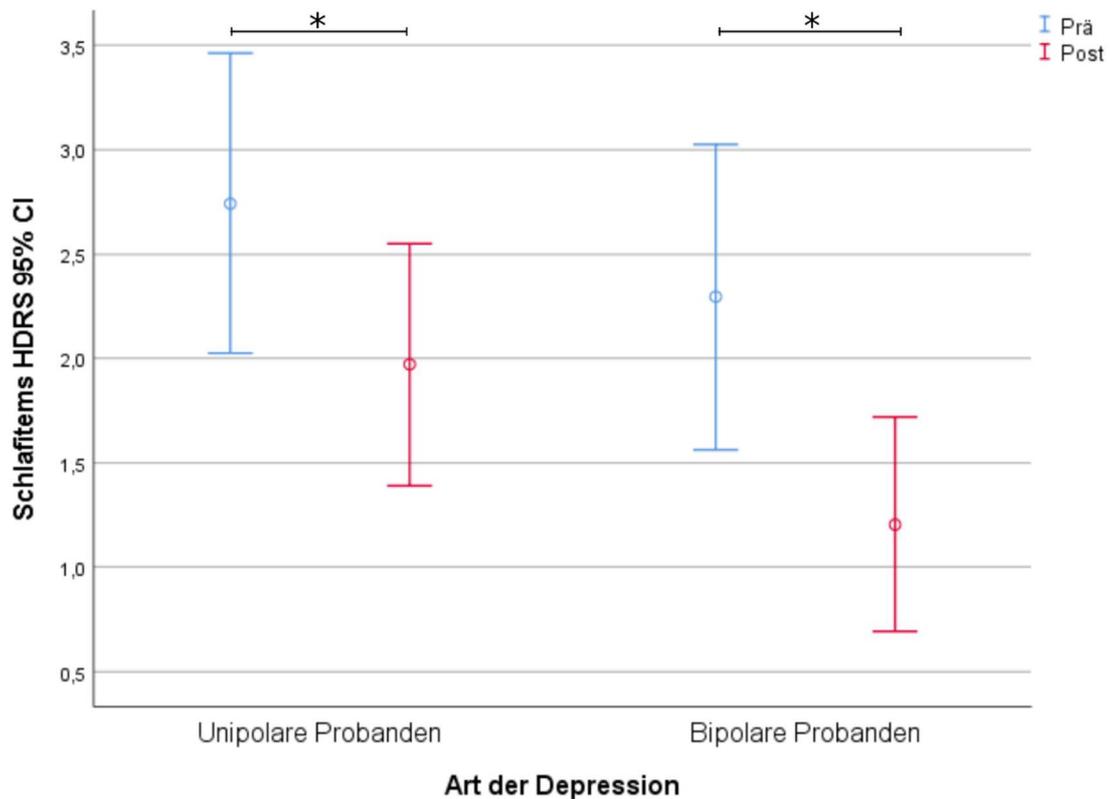


Abbildung 3: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Schlafitems in Abhängigkeit der Art der Depression, * bei $p < 0,05$

Es gab einen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit auf die Schlafitems ($F(1,67) = 11,324$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,145$) siehe Tabelle 11 und Abbildung 3: Die Schlafitems des HDRS verbesserten sich statistisch signifikant über die Zeit sowohl bei unipolaren als auch bei bipolaren Probanden. Es gab keinen statistisch signifikanten Haupteffekt für die Gruppe, unipolare und bipolare Probanden unterschieden sich statistisch nicht signifikant ($F(1,67) = 2,981$, $p = 0,089$, $\eta^2 = 0,043$). Die Kovarianzanalyse ergab weiterhin einen statistisch signifikanten Effekt Zeit ($F(1,61) = 4,452$, $p = 0,039$, $\eta^2 = 0,68$) und keinen statistisch signifikanten Effekt für die Gruppe ($F(1,61) = 0,304$, $p = 0,583$, $\eta^2 = 0,005$). Der Effekt des initialen BDI-II Wertes auf die Schlafitems in der Kovarianzanalyse war statistisch signifikant ($F(1,61) = 9,861$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,139$.)

Probanden beider Depressionsarten erfuhren einen statistisch signifikanten Rückgang ihrer Schlafbeschwerden gemessen mittels Schlafitems des HDRS.

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Schlafeffizienz von uni- und bipolaren Probanden der AFFDIS-Studie

Art der Depression	Zeitpunkt	Mittelwert (%)	Standardabweichung
Unipolare Depression	Prä	76,49	19,64
	Post	79,93	17,47
	Delta	+3,44	
Bipolare Depression	Prä	81,08	17,85
	Post	84,27	12,41
	Delta	+3,19	

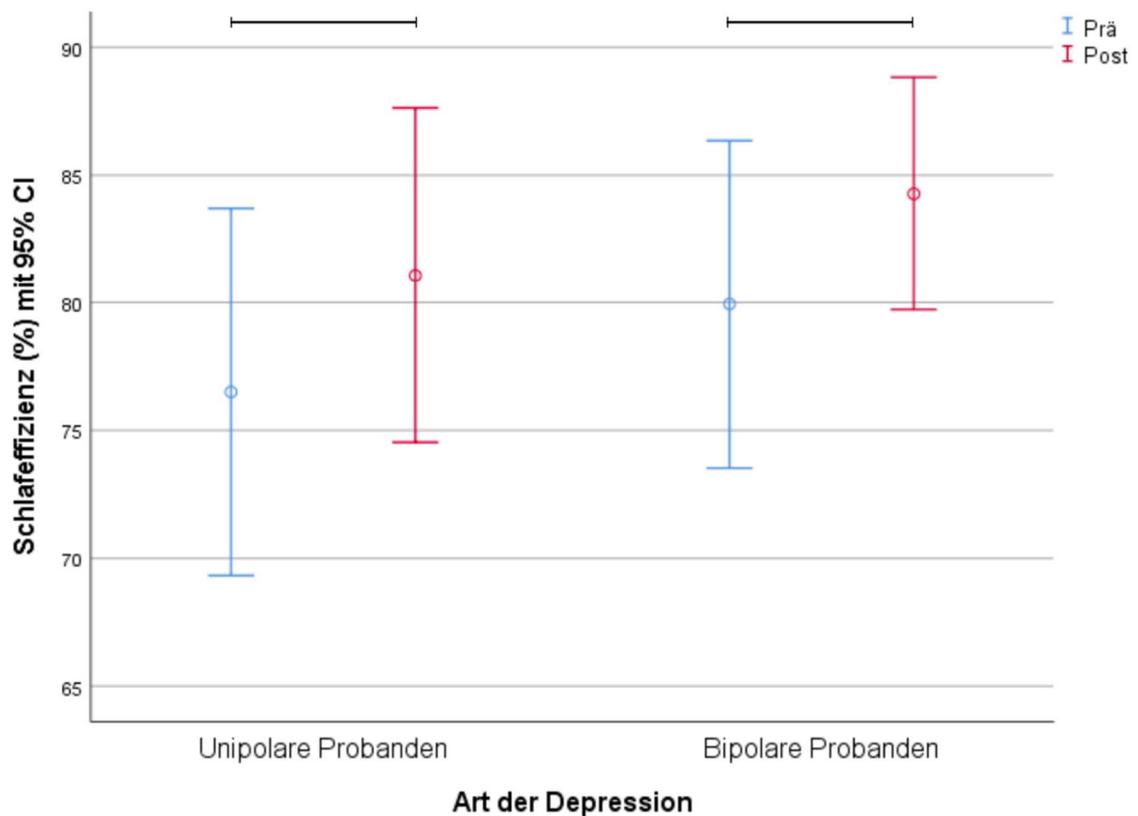


Abbildung 4: Mittelwerte und 95% CI der Schlafeffizienz Uni- und bipolarer Probanden AFFDIS-Studie

Es gab keinen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit auf die Schlafeffizienz ($F(1,60) = 3,660$, $p = 0,061$, $\eta^2 = 0,057$) siehe Tabelle 12 und Abbildung 4: Mittelwerte und 95% CI der Schlafeffizienz Uni- und bipolarer Probanden AFFDIS-Studie. Die Kovarianzanalyse ergab keinen statistisch signifikanten Effekt Zeit ($F(1,54) = 0,245$, $p = 0,622$, $\eta^2 = 0,005$) und keinen statistisch signifikanten Effekt für die Gruppe ($F(1,54) = 0,059$, $p = 0,810$, $\eta^2 = 0,001$).

Die Schlafeffizienz bei beiden Depressionsarten veränderte sich im Verlauf der Studie demnach statistisch nicht signifikant. Die Hypothese, dass die unipolaren Probanden von der Behandlung mehr profitieren als die bipolaren Probanden, in Bezug auf ihre Schlafbeschwerden, kann somit nicht bestätigt werden.

3.2 Schlafparameter im Verlauf der PreNeSt-Studie

Die beiden Stimulationsprotokolle (personalisiert/F3-basiert) unterschieden sich statistisch nicht signifikant in Bezug auf die Schlafeffizienz der Probanden ($F(1,35) = 0,149$, $p = 0,702$, $\eta^2 = 0,004$). Die Schlafeffizienz im Verlauf ist in Abbildung 5. Mittelwerte und 95%

Konfidenzintervall der Schlaffeffizienz in Abhängigkeit des Stimulationsprotokolls der PreNeSt-Studie. Abbildung 5 abgebildet.

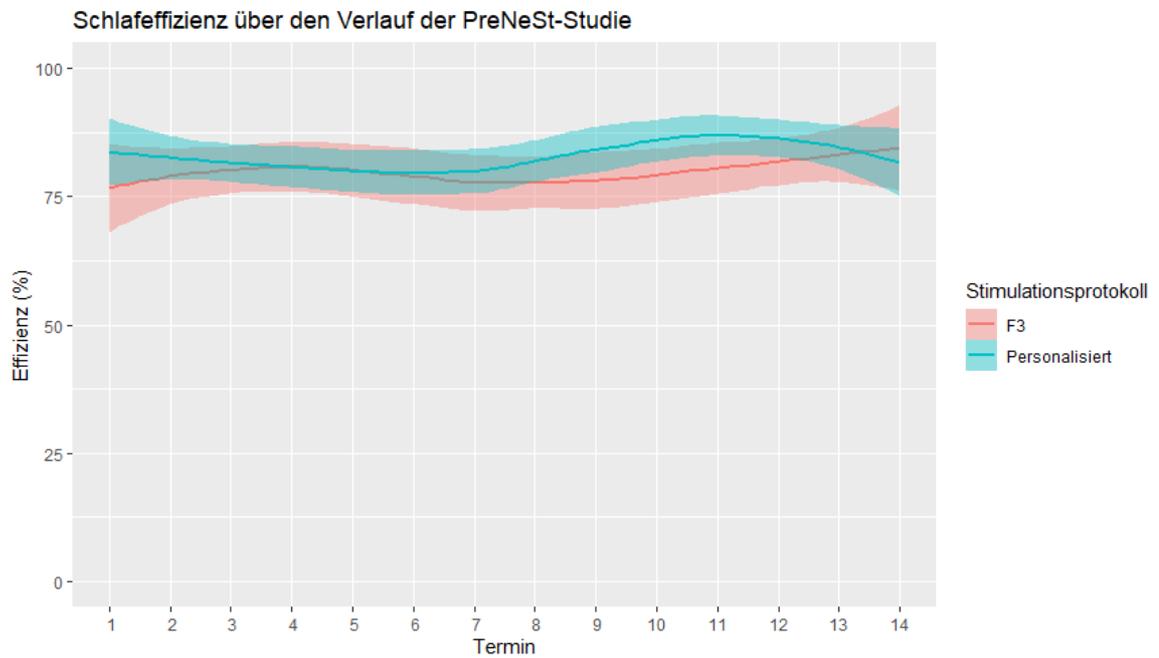


Abbildung 5. Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Schlaffeffizienz in Abhängigkeit des Stimulationsprotokolls der PreNeSt-Studie.

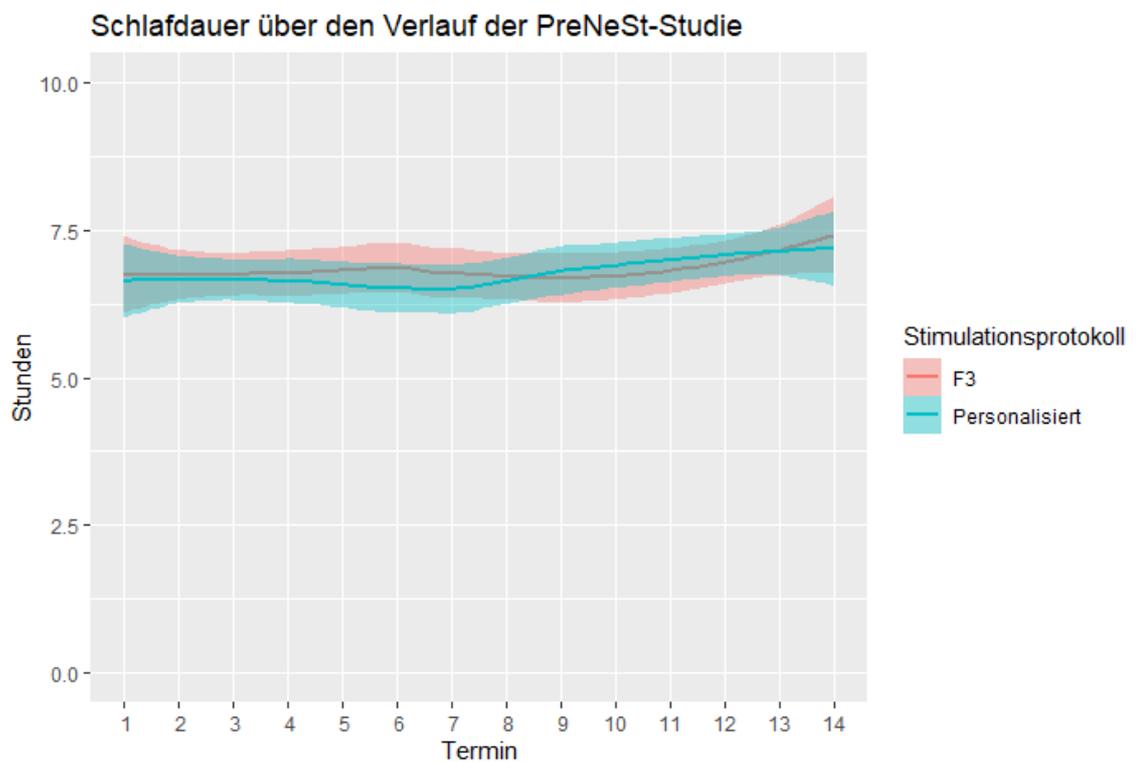


Abbildung 6: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Schlafdauer in Abhängigkeit des Stimulationsprotokolls der PreNeSt-Studie

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied der Stimulationsprotokolle auf die Schlafdauer der Probanden ($F(1,34) = 0,033$, $p = 0,857$, $\eta^2 = 0,001$). Der Verlauf ist abgebildet in Abbildung 6.

Es gab keinen statistisch signifikanten Effekt des Stimulationsprotokolls auf die Schlafitems des HDRS ($F(1,36) = 1,787$, $p = 0,190$, $\eta^2 = 0,047$) siehe Abbildung 7.

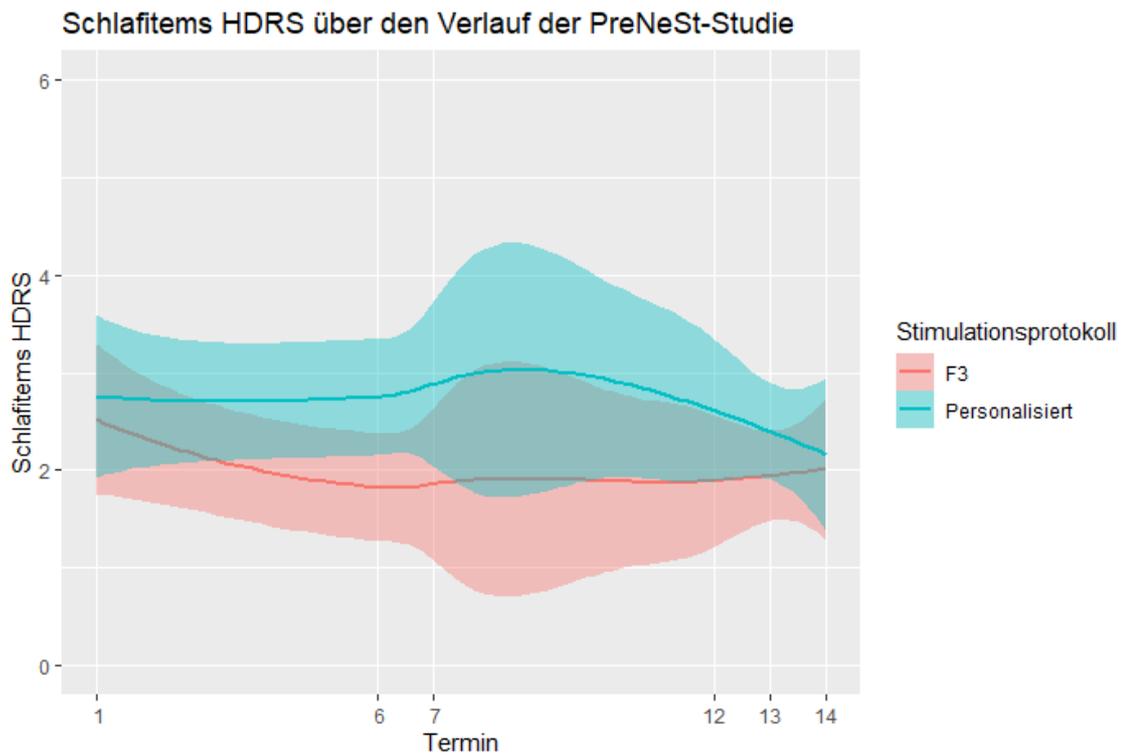


Abbildung 7: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Schlafitems HDRS der PreNeSt-Studie

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Reihenfolge der Stimulationswoche auf die Schlafitems des HDRS ($F(1,36) = 1,48$, $p = 0,232$, $\eta^2 = 0,039$). Der Verlauf ist sichtbar in Abbildung 8.

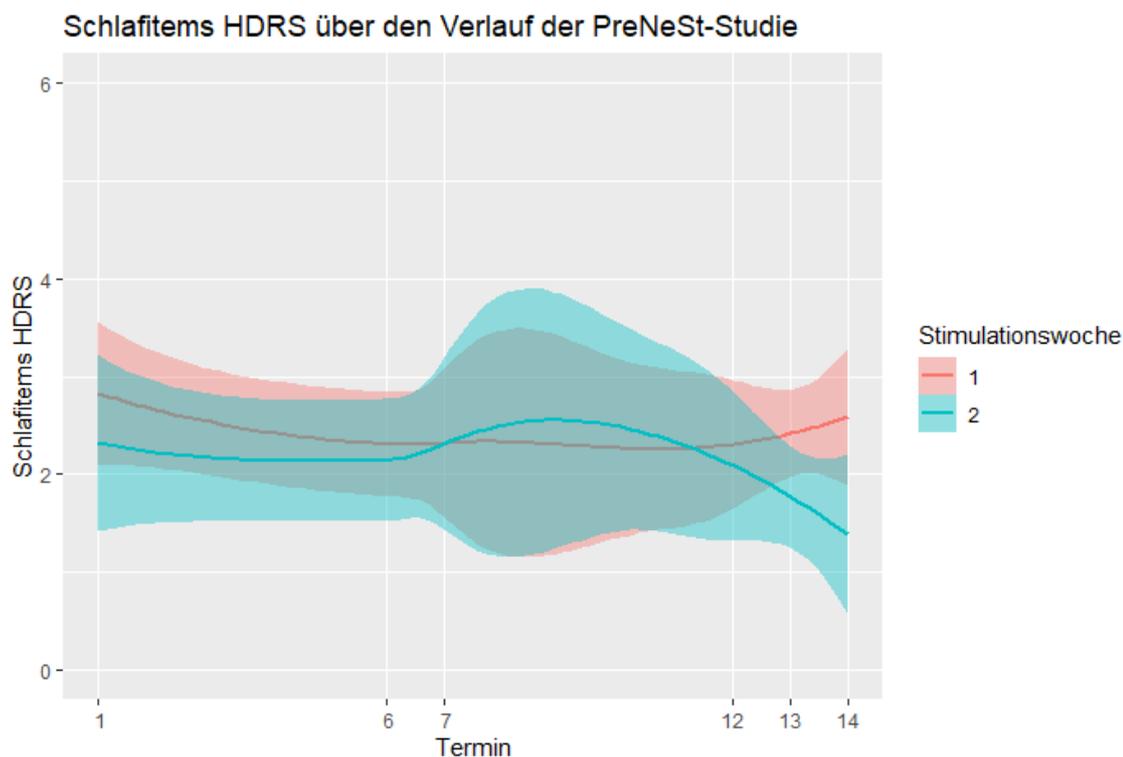


Abbildung 8: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Schlafitems HDRS in Abhängigkeit von der Stimulationswoche der PreNeSt-Studie

Die Schlafitems des HDRS, die Schlaffeffizienz und –dauer unterschieden sich statistisch nicht signifikant je nach Stimulationsmethode oder –reihenfolge.

Die Hypothese, dass die personalisierte Stimulationsmethode der standardisierten in ihrer Wirkung auf die Schlafbeschwerden überlegen ist, kann somit nicht bestätigt werden. Auch die Hypothese, dass die Reihenfolge der echten und der Placebo-Stimulation eine Rolle spielen könnte, kann nicht bestätigt werden.

3.3 Schlafparameter bei iTBS und Medikation im Vergleich

Es gab einen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit auf die Schlafitems des HDRS ($F(1,71) = 5,517$, $p = 0,022$, $\eta^2 = 0,072$): Über die Zeit verbesserten sich die Schlafbeschwerden des HDRS. Es gab keinen statistisch signifikanten Haupteffekt der Gruppe, die Behandlungsgruppen (iTBS aus PreNeSt und Medikation aus AFFDIS) unterschieden sich statistisch nicht signifikant ($F(1,71) = 0,033$, $p = 0,857$, $\eta^2 = 0,000$) siehe Tabelle 13 und Abbildung 9.

3.3.1 Schlafitems des HDRS

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen Schlafitems HDRS

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung
iTBS	Prä	2,63	1,762
	Post	2,21	1,862
	Delta	-0,42	
Medikation	Prä	2,74	2,091
	Post	1,97	1,689
	Delta	-0,77	

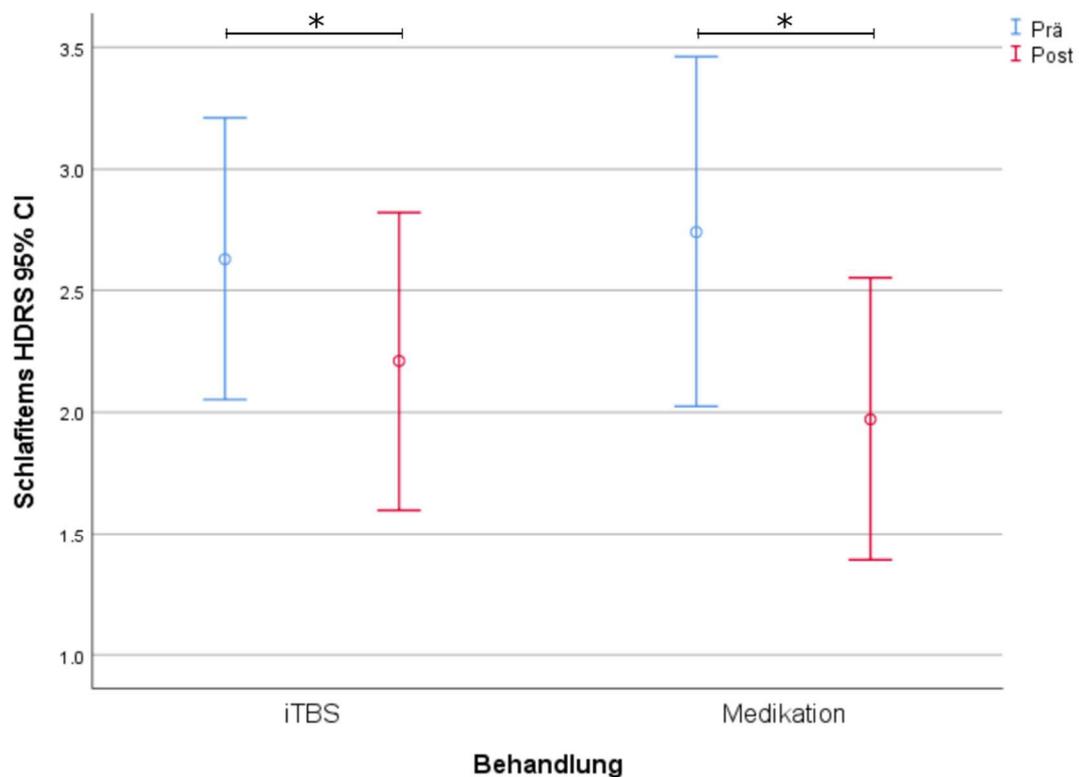


Abbildung 9: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Schlafitems HDRS, * bei $p < 0,05$, Prä = vor der Intervention, Post = nach der Intervention

Nach Hinzufügen der Kovariaten in das Modell, gab es weiterhin einen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit auf die Schlafitems des HDRS ($F(1,63) = 11,828$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,158$). Es gab weiterhin keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F(1,63) = 0,674$, $p = 0,415$, $\eta^2 = 0,011$).

Die Schlafbeschwerden gemessen durch die Schlafitems des HDRS verbesserten sich demnach statistisch signifikant über die Zeit in beiden Behandlungsgruppen. Die Hypothese, dass die iTBS-Behandlung diesen Parameter besser beeinflusst als die konventionelle Behandlung kann nicht bestätigt werden.

3.3.2 Schlafeffizienz

Daten zu Schlafeffizienz lagen von 38 Probanden der PreNeSt-Studie und 31 Probanden der AFFDIS-Studie vor (siehe Tabelle 14 und Abbildung 10).

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen Schlafeffizienz

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt	Mittelwert (%)	Standardabweichung
iTBS	Prä	82,72	16,48
	Post	82,49	16,45
	Delta	-0,23	
Medikation	Prä	76,49	19,65
	Post	81,08	17,85
	Delta	+4,59	

Es gab keinen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit auf die Schlafeffizienz ($F(1,67) = 1,06$, $p = 0,307$, $\eta^2 = 0,016$). Die Behandlungsgruppen unterschieden sich statistisch nicht signifikant ($F(1,67) = 1,076$, $p = 0,303$, $\eta^2 = 0,016$). Bei der Kovarianzanalyse gab es weiterhin keinen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit auf die Schlafeffizienz ($F(1,63) = 0,623$, $p = 0,433$, $\eta^2 = 0,010$).

Die Schlafeffizienz veränderte sich im Verlaufe der Studie demnach statistisch nicht signifikant in beiden Behandlungsgruppen. Die Hypothese, dass die iTBS-Behandlung diesen Parameter besser beeinflusst als die konventionelle Behandlung kann nicht bestätigt werden.

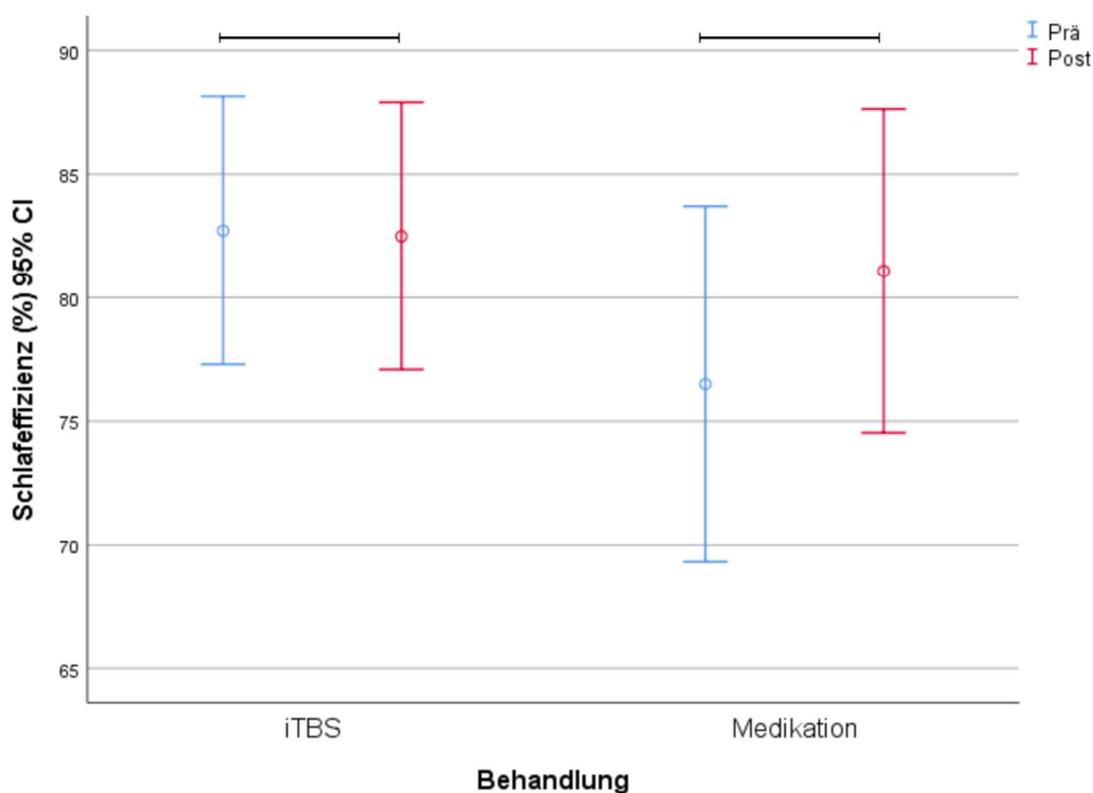


Abbildung 10: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Schlafeffizienz, * bei $p < 0,05$

3.3.3 Schlafdauer

Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichungen Schlafdauer

Behandlung	Zeitpunkt	Mittelwert (h:mm)	Standardabweichung
iTBS	Prä	6:47	1:37
	Post	7:19	1:34
	Delta	+0:32	
Medikation	Prä	6:18	1:56
	Post	6:44	1:43
	Delta	+0:26	

Es gab einen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit auf die Schlafdauer ($F(1,66) = 5,835$, $p = 0,018$, $\eta^2 = 0,081$) siehe Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichungen Schlafdauer: Die Schlafdauer erhöhte sich statistisch signifikant über die Zeit in beiden Behandlungsgruppen. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich statistisch nicht

signifikant ($F(1,66) = 2,174$, $p = 0,145$, $\eta^2 = 0,032$). Die Kovarianzanalyse ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit auf die Schlafdauer ($F(1,62) = 2,601$, $p = 0,112$, $\eta^2 = 0,04$) und die Behandlungsgruppen unterschieden sich statistisch nicht signifikant ($F(1,62) = 2,528$, $p = 0,117$, $\eta^2 = 0,039$).

Die Schlafdauer verbesserte sich in beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant über die Zeit, wenn der Effekt von Kovariaten nicht mit einbezogen wurde. Die Hypothese, dass die iTBS-Behandlung diesen Parameter besser beeinflusst als die konventionelle Behandlung kann nicht bestätigt werden.

3.3.4 Therapieansprechen als Zwischensubjektfaktor

Die Korrelation zwischen Delta-BDI-II und Delta-Schlafitems war nach Pearson statistisch signifikant $R = 0,236$ $p = 0,044$ und nach Spearman-Rho statistisch nicht signifikant $R = 0,152$ $p = 0,200$. Diese ist in Abbildung 11 dargestellt.

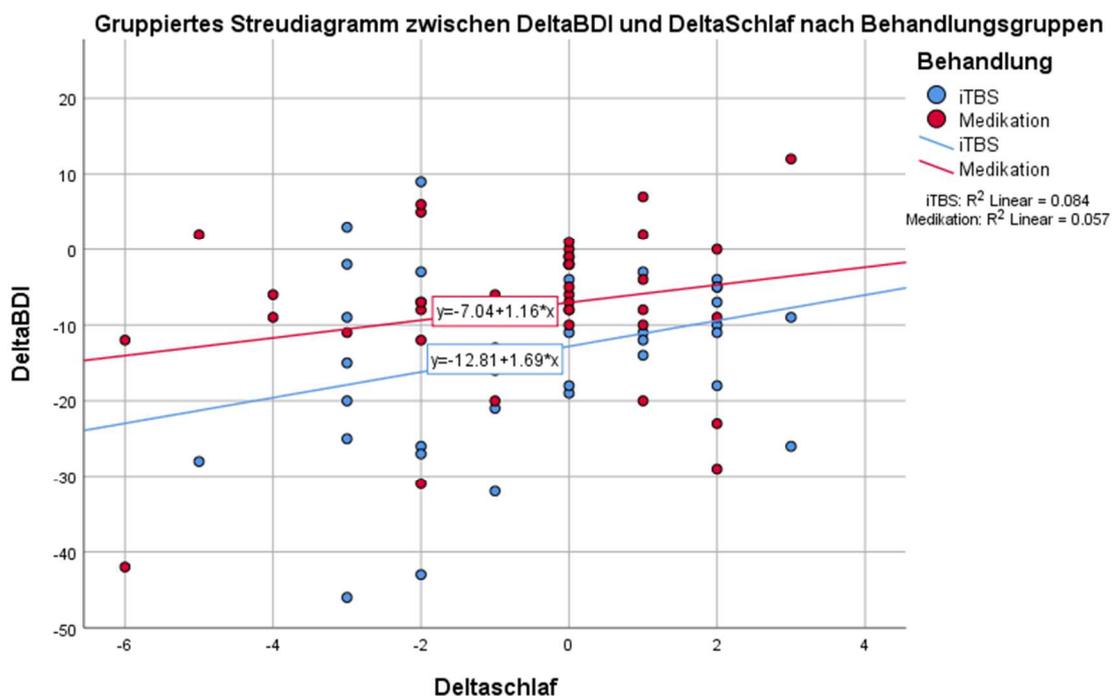


Abbildung 11: Korrelation DeltaBDI und DeltaSchlaf

Bei 17 Probanden der PreNeSt-Studie und 12 Probanden der AFFDIS-Studie liegt ein Therapieansprechen gemäß BDI-II vor.

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen des HDRS bei Probanden mit Therapieansprechen

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung
iTBS (N = 17)	Prä	2,35	1,935
	Post	1,29	1,448
	Delta	-1,06	
Medikation (N = 12)	Prä	2,42	2,109
	post	0,83	1,115
	Delta	-1,59	

Die Probanden, die ein Therapieansprechen erfahren hatten, zeigten eine statistisch signifikant höhere Verbesserung der Schlafitems als diejenigen, die kein Therapieansprechen hatten ($F(1,65) = 7,762$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,107$) siehe Tabelle 16 und Abbildung 12.

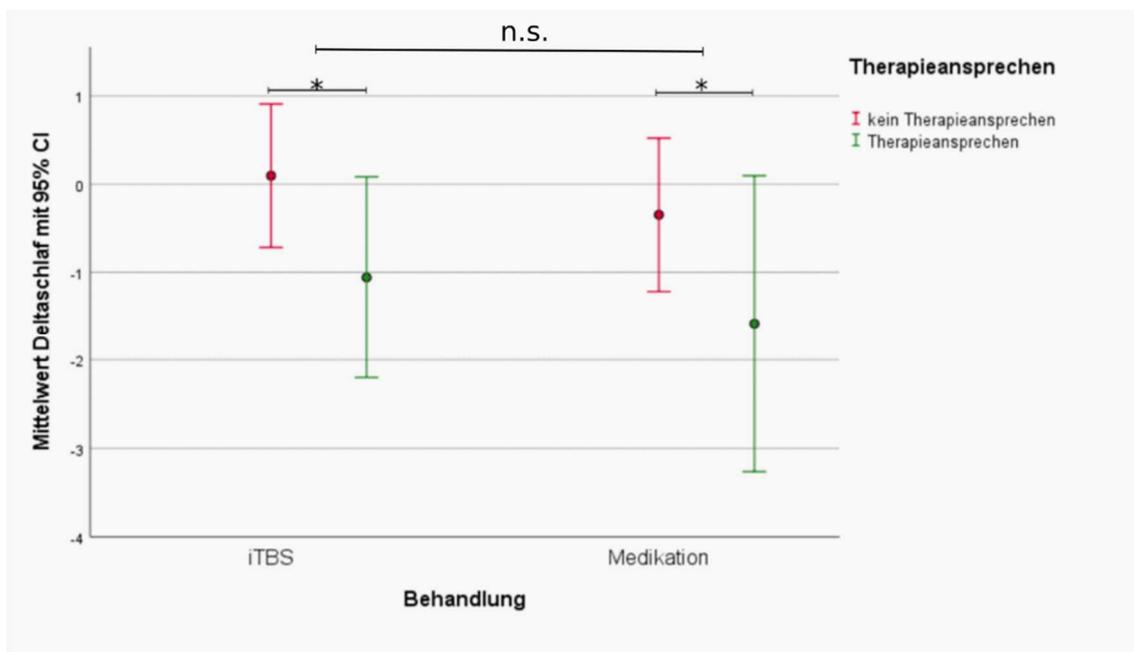


Abbildung 12: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall DeltaSchlaf in Abhängigkeit des Therapieansprechens, * bei $p < 0,05$

Wenn Therapieansprecher beider Behandlungsgruppen verglichen wurden, ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt der Behandlung ($F(1,65) = 0,16$, $p = 0,901$, $\eta^2 = 0,000$).

Die Kovarianzanalyse ergab weiterhin einen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit auf die Schlafitems ($F(1,65) = 13,643$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,173$) und einen statistisch signifikanten Effekt des Therapieansprechens ($F(1,65) = 7,762$, $p = 0,007$, $\eta^2 = 0,107$). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($F(1,65) = 0,164$, $p = 0,687$, $\eta^2 = 0,003$).

Das Therapieansprechen wirkte sich in beiden Behandlungsgruppen gleich auf den Verlauf der Schlafitems aus. Probanden mit Therapieansprechen erlebten einen statistisch signifikant höheren Rückgang der Schlafbeschwerden verglichen mit den Probanden, die kein Therapieansprechen erfuhren. Die Hypothese, dass ein generelles Therapieansprechen mit einem Rückgang der Schlafbeschwerden korreliert, kann demnach bestätigt werden.

3.3.5 Hohe initiale Insomnie als Zwischensubjektfaktor

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der Probanden mit hoher initialer Insomnie

Behandlung	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung
iTBS (N = 19)	Prä	4,16	0,898
	Post	2,95	1,985
	Delta	-1,21	
Medikation (N = 17)	Prä	4,53	1,328
	Post	2,47	1,875
	Delta	-2,06	

Bei 19 Probanden der PreNeSt-Studie und 17 Probanden der AFFDIS-Studie lag bei Beginn der Studie eine hohe initiale Insomnie vor. Bei diesen Probanden gab es einen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit auf die Schlafitems ($F(1,34) = 19,169$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,361$) und keinen statistisch signifikanten Effekt der Behandlungsgruppe ($F(1,34) = 0,02$, $p = 0,889$, $\eta^2 = 0,001$) siehe Tabelle 17 und Abbildung 13. Bei der Kovarianzanalyse gab es keinen statistisch signifikanten Haupteffekt Zeit ($F(1,30) = 3,838$, $p = 0,059$, $\eta^2 = 0,113$) und keinen Effekt der Behandlungsgruppe ($F(1,30) = 0,254$, $p = 0,618$, $\eta^2 = 0,008$).

Die Probanden mit hoher initialer Insomnie in beiden Behandlungsgruppen erlebten einen statistisch signifikanten Rückgang ihrer Schlafbeschwerden. Die Hypothese, dass diese Probanden von einer iTBS-Behandlung mehr profitieren als von konventioneller Medikation kann nicht bestätigt werden.

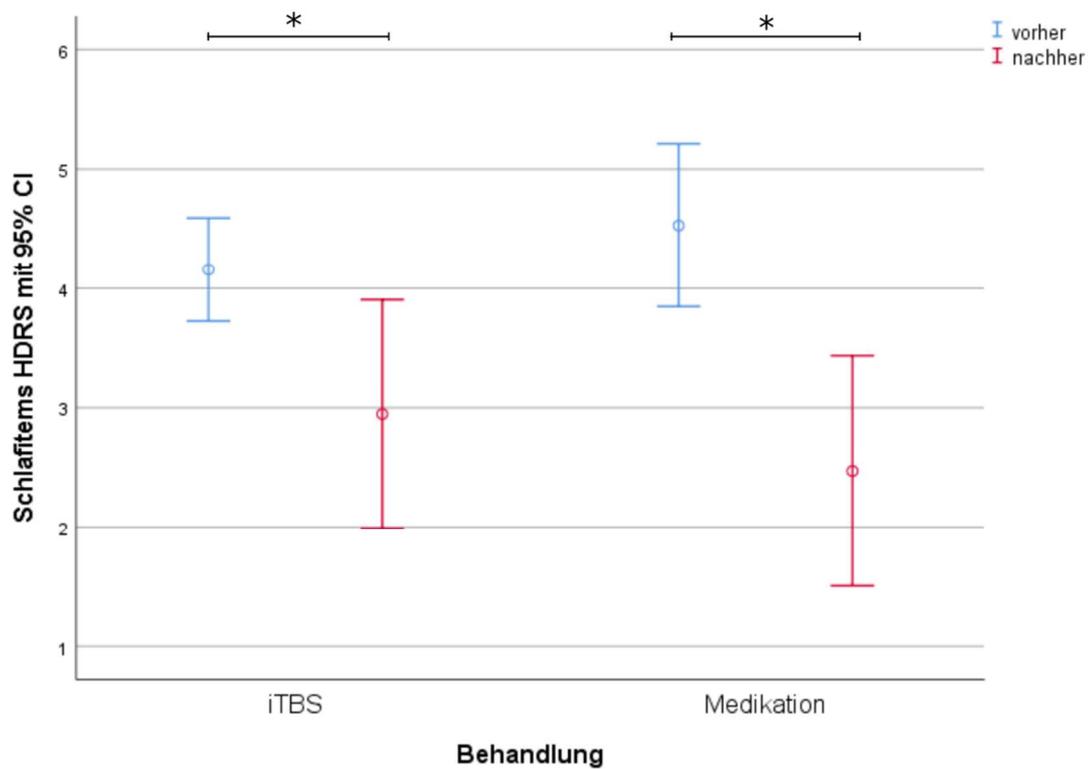


Abbildung 13: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall der Schlafitems bei Probanden mit hoher initialer Insomnie, * bei $p < 0,05$

3.3.6 Residuale Insomnie

Eine residuale Insomnie bestand bei 16 Probanden der PreNeSt-Studie (42,1%) und bei 11 Probanden der AFFDIS-Studie (31,4%). Die bivariate Korrelation zwischen initialem BDI-II-Wert und finalen Schlafitems war statistisch nicht signifikant und ergab nach Pearson $R = 0,126$, $p = 0,289$ und Spearman-Rho $R = 0,124$, $p = 0,294$.

Die Hypothese, dass eine residuale Insomnie mit einem hohen initialen BDI-Score korreliert, kann nicht bestätigt werden.

3.3.7 Ängstliche Symptome

Es wurde eine Korrelation zwischen DeltaAngst (BAI) und DeltaSchlaf (Schlafitems HDRS) in der PreNeSt-Gruppe berechnet und graphisch dargestellt siehe Abbildung 14. Es ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation laut Pearson $R = 0,504$ $p = 0,001$ und Spearman-Rho $R = 0,494$ $p = 0,002$.

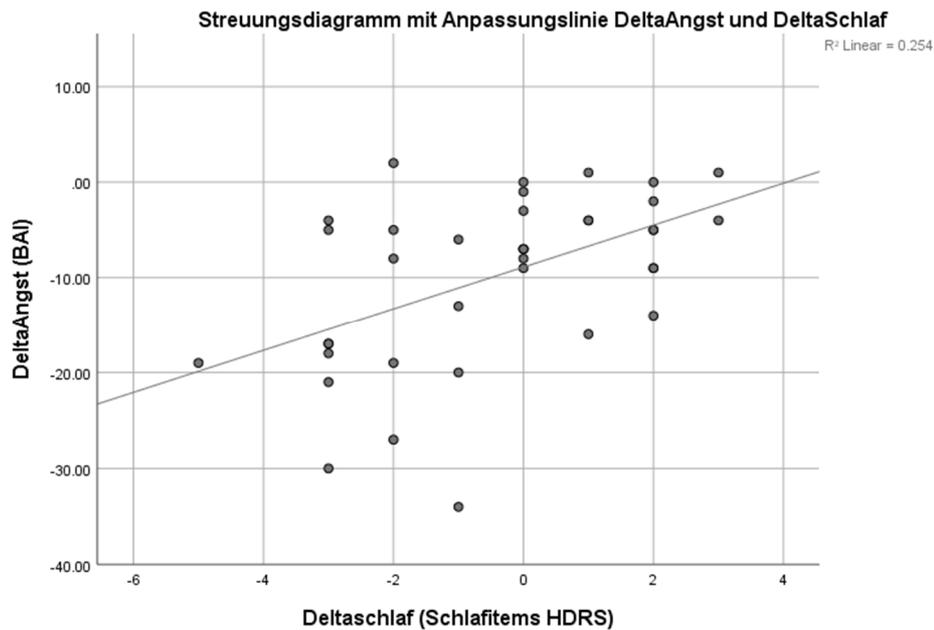


Abbildung 14: Korrelation zwischen DeltaAngst und DeltaSchlaf in der PreNeSt-Studie

Auch in der AFFDIS-Studie korreliert die Verbesserung der Schlafbeschwerden mit einer Verbesserung der ängstlichen Symptome (gemessen durch die Angstitems des HDRS). Es ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation laut Pearson $R = 0,325$ $p = 0,005$ und Spearman-Rho $R = 0,316$ $p = 0,007$ siehe Abbildung 15.

Der Rückgang komorbider ängstlicher Symptome korreliert demnach statistisch signifikant mit einem Rückgang von Schlafbeschwerden. Die Hypothese, dass eine Verbesserung des Beck's Anxiety Inventory mit einem Rückgang der Schlafbeschwerden signifikant korreliert, kann demnach bestätigt werden.

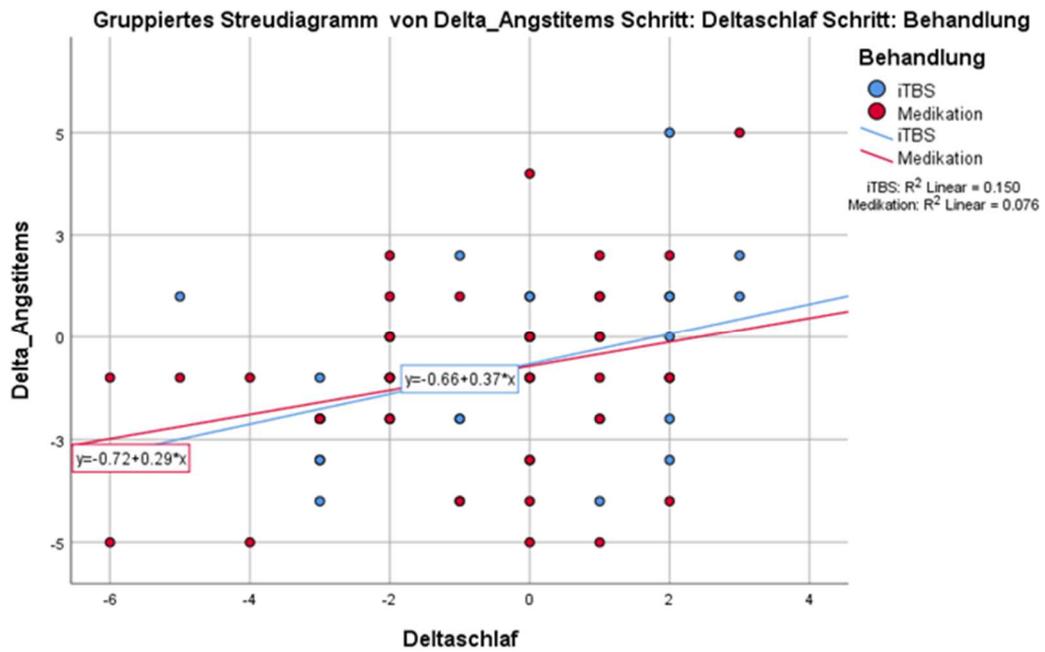


Abbildung 15: Korrelation zwischen DeltaSchlaf und DeltaAngst bei PreNeSt und AFFDIS

4 Diskussion

Ziel der Arbeit war es zu prüfen, ob die Magnetstimulation die Schlafbeschwerden von Probanden mit Depressionen im Vergleich zur konventionellen Therapie mit Antidepressiva statistisch signifikant verbessert und eine geeignetere, nebenwirkungsärmere Therapie darstellt. Dazu wurden 73 Probanden in einer depressiven Phase über 5 Wochen im Behandlungsverlauf auf Schlafbeschwerden befragt. Die Schlafitems des HDRS und die Schlafdauer verbesserten sich statistisch signifikant über die Zeit, allerdings gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Probanden mit initial hoher Insomnie, Probanden mit einem Rückgang der ängstlichen Symptome und/ oder bei einem generellen Therapieansprechen verbesserten sich die Schlafbeschwerden statistisch signifikant in beiden Behandlungsgruppen.

4.1 Ergebnisse

4.1.1 Unterschiede zwischen uni – und bipolaren Probanden

In diesem Unterteil der Analyse unterschieden sich die Studienpopulationen in Geschlecht, Alter, Bildungsjahren und Medication Load nicht statistisch signifikant. Allerdings war die Schwere der Depression zu Beginn der Studie statistisch signifikant unterschiedlich: Der initiale BDI-II-Wert lag mit 20.87 Punkten bei den bipolaren Probanden deutlich niedriger als bei den unipolaren Probanden, bei denen er 28.43 Punkte betrug. Die Kovarianzanalyse ergab einen statistisch signifikanten Effekt des initialen BDI-II-Wertes auf die Schlafbeschwerden.

Bei der Analyse der Schlafitems von uni- und bipolaren Probanden gab es eine statistisch signifikante Verbesserung mit der Zeit, aber keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Vorherige Studien zeigten, dass sich Schlafbeschwerden bei unipolaren und bipolaren Probanden unterschieden hinsichtlich betroffener Schlafphasen und Typus der Schlafbeschwerden (Robillard et al. 2013; Steinan et al. 2016). Vor allem die hohe Prävalenz von Hypersomnie bei Probanden mit bipolarer Störung wurde durch die angewendeten Fragebögen wahrscheinlich nicht befriedigend erfasst.

Die Schlaffeffizienz zeigte in beiden Gruppen einen Trend zur Verbesserung, ergab aber weder einen statistisch signifikanten Unterschied über die Zeit noch über die Gruppen.

4.1.2 Schlafparameter im Verlauf der PreNeSt-Studie

Die Schlafparameter Schlafitems und -dauer im Verlauf der PreNeSt-Studie verbesserten sich statistisch signifikant. Es gab keinen Unterschied zwischen den Stimulationsprotokollen (personalisiert/F3-gesteuert) bei der PreNeSt-2-Studie auf die Verbesserung der Schlafbeschwerden. Die Reihenfolge der Stimulationswochen hatte auch keinen statistisch signifikanten Effekt. Allerdings war ein größerer Effekt zu erwarten in Anbetracht vorheriger Studien (Rosenquist et al. 2013; Antczak et al. 2017). Es fallen einige Unterschiede auf im Studiendesign: In der PreNeSt-Studie wurde ein intermittierendes Theta-Burst-Protokoll (siehe Abbildung 2: Skizze des iTBS-Protokolls) im Cross-over-Design verwendet. In der Studie von Rosenquist et al. von 2013 wurde ein 10Hz rTMS-Protokoll angewendet und jeden Wochentag über 6 Wochen stimuliert. Außerdem handelte es sich bei der PreNeSt-Gruppe nicht durchweg um pharmakoresistente Probanden, sondern teilweise auch um Probanden, die ihre erste antidepressive Therapie erhielten oder aus anderen Gründen keine Medikation einnehmen wollten. Es nahmen im Gegensatz zu der Vergleichsstudie 27 von 38 Probanden teilweise psychotrope Medikationen, die aber konstant blieb und trotz derer sie eine depressive Episode erlebten. Ein großer Unterschied besteht auch in der Höhe der Schlafbeschwerden zu Beginn: Bei PreNeSt lag der Wert zu Beginn bei $2,63 \pm 1,76$ und in der Studie von Rosenquist et al. bei $3,8 \pm 1,7$ für die echte Stimulation, und $3,7 \pm 1,7$ für die Placebo-Stimulation. Es wird durch die Rosenquist Studie auch deutlich, dass die Magnetstimulation einen hohen Placebo-Effekt auf den Schlaf besitzt. Der tägliche menschliche Kontakt in den Stimulationswochen könnte auch eine Rolle spielen für die Verbesserung der Schlafbeschwerden. Die Studie von Rosenquist et al. besaß keine Kontrollgruppe, die antidepressive Medikation erhielt.

Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, dass intermittierende Theta-Burst-Stimulation keine bessere Behandlung der Schlafbeschwerden bei Depressionen darstellen könnte. Neue Ansätze, das Stimulationsprotokoll zu verbessern, erzielen vielversprechende Ergebnisse: Durch die Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy (SAINT) konnte in einer Pilotstudie eine Remission bei über 90% der Probanden erzielt werden (Cole et al. 2020). Es werden doppelverblindete und placebo-kontrollierte Studien benötigt, um diese Therapieerfolge zu bestätigen. Durch eine größere Remissionsrate könnte dennoch auch eine stärkere Remission von Schlafbeschwerden erwartet werden (Franzen und Buysse 2008), da das Therapieansprechen und die Verbesserung der Schlafbeschwerden miteinander korrelieren siehe Absatz. 3.3.4.

Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Veränderung der ängstlichen Symptome gemessen durch den BAI und der Schlafitems des HDRS. Die Verbesserung der ängstlichen Symptome scheint also eine wichtige Rolle zu spielen bei der Behandlung von Schlafbeschwerden. Vorherige Studien bestätigen, dass Depression, Angststörung und Schlafstörungen stark interkorrelieren (Jansson-Fröjmark und Lindblom 2008). Schlafstörungen scheinen bei Angststörung und bei Depression sehr prävalent, sind beide Erkrankungen bei Probanden vorhanden, besteht ein kumulativer Effekt (van Mill et al. 2010). Eine Pilotstudie konnte bereits zeigen, dass depressive Probanden durch eine rTMS-Behandlung eine Remission ihrer Angststörung erfahren (White und Tavakoli 2015). Ängstliche Symptome einer Depression konnten durch verschiedenste rTMS-Protokolle verbessert werden (Chen et al. 2019). Auch verbesserten sich Schlafbeschwerden bei generalisierter Angststörung durch Niedrigfrequenz-rTMS-Behandlung über dem rechten Prefrontalen Kortex (Diefenbach et al. 2019).

Eine andere Stimulationslokalisierung wie zum Beispiel in der Studie von Diefenbach et al. von 2019 könnte außerdem eine interessante Alternative darstellen, da sich die Schlafbeschwerden in dieser Studie statistisch signifikant verbesserten.

4.1.3 Schlafparameter bei iTBS und Medikation im Vergleich

Im Vergleich mit der Veröffentlichung von Rosenquist et al. von 2013 wäre eine größere Reduktion der Schlafitems zu erwarten gewesen (-1,2 generell, -2,9 für Therapieansprecher). Die Schlafeffizienz verbesserte sich statistisch nicht signifikant über den Studienverlauf in beiden Studienpopulationen. Die Schlafdauer erhöhte sich statistisch signifikant in beiden Gruppen, allerdings nicht bei Einbezug der Kovariaten.

Die Korrelation zwischen Delta-BDI und Delta-Schlafitems war statistisch signifikant. Dass Patienten, die auf die rTMS-Therapie ansprechen, statistisch signifikant weniger Schlafbeschwerden erleben, lässt sich mit den Ergebnissen von Rosenquist et al. von 2013 vereinbaren. Da die Schlafbeschwerden ein Symptom der depressiven Episode darstellen, lässt sich argumentieren, dass eine Kausalität bestehen könnte und der positive Effekt auf den Schlaf durch die antidepressive Wirkung der Therapie zu begründen ist. Auch in Bezug auf das Therapieansprechen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: Unter den Probanden, die eine Remission erhielten, besaß keine Behandlungsgruppe eine größere Verbesserung ihrer Schlafbeschwerden. Demnach übt iTBS keinen intrinsischen Effekt auf den Schlaf aus im Vergleich zu Medikation. Es könnte

vermutet werden, dass der verbesserte Schlaf einen antidepressiven Effekt besitzt, wenn auch nicht den entscheidendsten.

Probanden mit hoher initialer Insomnie erlebten eine größere Verbesserung ihrer Symptome: Im Mittel -1,21 bei der PreNeSt-Studie und -2,06 bei der AFFDIS-Studie. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei diesen Probanden. Die Verbesserung bei diesen Probanden mit hohen Schlafbeschwerden kann sich auch durch einen weiteren Effekt begründen: Die Regression zum Mittelwert. Dieses Phänomen beschreibt, dass es auf extreme Messwerte mit hoher Wahrscheinlichkeit Werte folgen, die sich dem Mittelwert annähern. Hier bietet sich ein Blick auf den natürlichen, unbehandelten Verlauf der Erkrankung an: In einer klinischen Studie gaben nach einem Jahr noch 19,3% Prozent der remittierten Probanden Schlafbeschwerden an im Vergleich zu 38% zu Beginn der Studie (Li et al. 2012). Der Anteil der Probanden mit residualer Insomnie war in der PreNeSt-Gruppe 42,1% und in der AFFDIS-Gruppe 31,4%. Es ist also zu erwarten, dass bei den remittierten Probanden die Prävalenz der Schlafbeschwerden ohne weitere Intervention wie in der Studie von Li et al. sinkt.

4.2 Material und Methoden

Es wurden Probanden im Alter von 18 bis maximal 65 Jahren eingeschlossen. Abgesehen von der depressiven Symptomatik gibt es viele weitere Einflussfaktoren auf den Schlaf dieser Probanden, die nur zum Teil abgegrenzt werden konnten. Im Erstgespräch wurden die Probanden auf internistische und neurologische Grunderkrankungen geprüft. Einige Grunderkrankungen, die den Schlaf beeinträchtigen können (Riemann et al. 2017) wie Epilepsie, Multiple Sklerose, Parkinson, Polyneuropathien, Schlaganfall, Psychosen, Demenz, maligne Erkrankungen oder nicht behandelte Schilddrüsenerkrankungen waren generelle Ausschlusskriterien der Studien. Andere Faktoren, die zu einer schlechten Schlafqualität führen könnten, wurden nicht spezifisch evaluiert. Zu diesen zählen zum einen intrinsische Faktoren wie ein Schlaf-Apnoe-Syndrom, das Restless-Legs-Syndrom oder Bruxismus. Das Vorliegen von Parasomnien wie REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Albträumen und Schlafwandeln konnte nicht geprüft werden. Einige Erkrankungen wie die gastroösophageale Refluxkrankheit, Prostatahyperplasie oder Kopfschmerzen führten nicht zu einem Ausschluss, aber könnten auch Ursache einer Schlafstörung darstellen. Außerdem kann ein übermäßiger Konsum von Alkohol, Koffein, Nikotin oder anderen Drogen die Schlafqualität deutlich verschlechtern. In der vorliegenden Arbeit wurde durch das Studiendesign vorgeschrieben, dass Menschen mit Substanzmissbrauch nicht eingeschlossen

werden konnten und dass zwei Stunden vor den Terminen kein Nikotin und Koffein sowie 24 Stunden vorher kein Alkohol konsumiert werden sollten, allerdings lässt sich nicht genau nachvollziehen, ob es zu einem übermäßigen Konsum zwischen den einzelnen Terminen gekommen ist. Durch das Fehlen einer Polysomnographie zu Beginn der Studie, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei den Probanden eine paradoxe Insomnie, also eine Fehlwahrnehmung des Schlafzustandes, oder eine chronische Schlaf-Wach-Rhythmus-Störung vorlag. Auch ist es möglich, dass die Probanden durch ihre Depression eine wesentlich schlechtere Wahrnehmung ihrer Schlafqualität besitzen und die Daten in die negative Richtung verzerrt sind. Bei der Studienpopulation kann auch eine mangelnde Schlafhygiene oder schlechte Coping-Strategien mit nicht-erholsamen Schlaf eine Rolle gespielt haben. Stress im sozialen und beruflichen Umfeld, sowie Schichtarbeit und übermäßige körperliche Belastung können nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich können die Studienteilnehmer der PreNeSt-Studie durch die frühen Stimulationszeiten am Morgen eine Störung in ihrem Schlafrhythmus erfahren haben. Einige Teilnehmer der PreNeSt-Studie und alle Teilnehmer der AFFDIS-Studie befanden sich in stationärer Behandlung und somit nachweislich einer Beeinträchtigung des Schlafes ausgesetzt (Doan et al. 2005).

Die Probanden wurden auf demographische Daten getestet und unterschieden sich statistisch nicht signifikant in Geschlecht, Alter und Bildungsjahren. Auffällig ist die Geschlechterverteilung in beiden Studien, die nicht der allgemeinen Verteilung entspricht nach welcher etwa zwei Drittel aller Menschen mit Depressionen weiblich sind (Marcus et al. 2005; Van de Velde et al. 2010). Da schwangere und stillende Frauen an beiden Studien nicht teilnehmen konnten, könnte durch ihren Ausschluss der Anteil der Männer erhöht sein. Die Prävalenz für Schlafstörungen ist generell bei Frauen höher als bei Männern. Dieser Unterschied wird durch die höhere Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten moderiert sein, es existieren aber auch geschlechtsspezifische Risikofaktoren (Li et al. 2002).

Das Alter der Probanden in beiden Studien mit 35,84 Jahren in der PreNeSt-Studie und 39,37 Jahren in der AFFDIS-Studie unterschied sich statistisch nicht signifikant, lag aber höher als das mediane Erkrankungsalter von Depressionen (Facts & Statistics | Anxiety and Depression Association of America, ADAA). Dies ist damit zu erklären, dass vor allem Patienten mit refraktärer Depression oder mit Notwendigkeit einer stationären Behandlung in die Studien eingeschlossen wurden.

Auch die gesamten Bildungsjahre der Studienpopulationen unterschieden sich statistisch nicht signifikant mit 15,72 Jahren bei PreNest und 15,16 Jahren für die unipolaren Probanden von AFFDIS. Diese Daten sind vergleichbar mit dem Bildungsniveau von depressiven

Probanden in anderen Studien (Bjelland et al. 2008). Die Prävalenz von Depressionen sinkt mit steigendem Bildungslevel, ein Teil des sozioökonomischen Status (Miech und Shanahan 2000). Außerdem konnte bereits in der Star-D-Studie gezeigt werden, dass die Bildungsjahre der Probanden als Prädiktor für eine Remission der Depression bewertet werden können (Jain et al. 2013). Der Zusammenhang zwischen Prävalenz und sozioökonomischen Status ist für die Bipolare Störung allerdings nicht eindeutig (Eid et al. 2013).

Die Erstellung eines Medication Loads hatte das Ziel, eine Variable einzubeziehen, um den Einfluss der psychotropen Medikation auf die Fragestellung zu quantifizieren. Dieses Konzept lehnt sich an vorherige Studien zu Effekten der Medikation auf Bildgebung bei Depressionen (Phillips et al. 2008). Die Heterogenität der eingenommenen Medikation und Medikationsklassen in beiden Studien erschweren einen direkten Vergleich von Probanden mit gleichen Psychopharmaka. Daher ist der Medication Load eine geeignete Alternative, um den Effekt der Medikation auf den Schlaf mathematisch zu überprüfen, da eine weitere Unterteilung der Stichprobe die statistische Power weit reduziert hätte. Schwachstellen der Methode sind, dass eine korrekte Messung des Drug-Monitoring 10 Stunden nach der Medikamenteneinnahme erfolgen muss, um die Konzentration nach First-Pass-Effekt zu messen. Dies konnte in den beiden Studien nicht garantiert werden. Außerdem konnten die Probanden auch Bedarfsmedikation einnehmen, die zum Teil auch sedierend wirkte und diese wurde nicht überwacht. Der Medication Load unterschied sich statistisch signifikant zu Beginn der Studien $2,43 \pm 2,1$ bei PreNeSt und $3,89 \pm 2,91$ bei AFFDIS ($p = 0,011$). Dies ist schon in der Fragestellung begründet, denn die AFFDIS-Gruppe erhielt eine psychotrope Medikation als Therapie im Verlauf ihres stationären Aufenthalts und die PreNeSt-Gruppe erhielt die rTMS-Therapie und nur ein Teil zusätzlich psychotrope Medikation, die in diesem Zeitraum nicht neu angesetzt wurde. Es war also sinnvoll, diese Variable als Kovariate in die Analyse mit ein zu beziehen. Als zusätzliche Therapie erhielten ein unipolarer und ein bipolarer Proband der AFFDIS-Studie Elektrokonvulsionstherapie. Diese beiden Probanden wurden in die Analyse eingeschlossen, da ihr Ausschluss keinen Unterschied in den Ergebnissen der einzelnen statistischen Tests ergab.

Um Schlafbeschwerden zu erfassen, existieren verschiedene Methoden (Sadeh 2015): Als Goldstandard in der Schlafforschung gilt das Einsetzen eines Schlaf-EEGs, der Polysomnographie. Diese Untersuchung im Schlaflabor ermöglicht eine detaillierte Analyse der Schlafarchitektur und der elektrischen Hirnaktivität, sowie Herz- und Atemfrequenz während des Schlafes. Sie wäre zu Beginn und Ende der Studie eine sinnvolle Ergänzung gewesen um bestimmte schlafbezogene Bewegungsstörungen auszuschließen, hätte aber

auch einen zusätzlichen Kosten- und Zeitaufwand dargestellt in einem Studienablauf, der bereits mit einem hohen Aufwand für die Versuchsteilnehmer einherging. Auch stellt das Schlaflabor eine unnatürliche Umgebung dar, in der Versuchsteilnehmer auch schlechter schlafen können als üblich. Weitere apparative Untersuchungsmethoden wie die Videographie diskutiert von Sadeh 2015 sind für die Dokumentation spezifischer Schlafstörungen angemessen, aber kostenintensiv und gehen mit Datenschutzproblemen einher. Der Einsatz eines Aktimeters gibt einen guten Überblick über die Schlafdauer und –effizienz, ermöglicht dennoch keine Untersuchung der Schlafphasen und bringt häufige Artefakte mit sich. Schlaftagebücher und –fragebögen, wie in der vorliegenden Arbeit verwendet, sind einfach anzuwenden, kostengünstig und ermöglichen eine Erhebung vieler unterschiedlicher Schlafparameter. Sie beinhalten außerdem wertvolle Informationen über das subjektive Erleben der Probanden. Die verwendeten Parameter sind nicht geeignet um die Diagnose einer Schlafstörung nach ICD-10 zu stellen und wurden daher in diesem Kontext verwendet um explizit Schlafbeschwerden bei Depressionen zu erheben. Die Schlafitems des Hamilton-Depression-Rating Scale erwiesen sich als äquivalent zu Schlaftagebüchern (Manber et al. 2005) und wurden bereits in einer randomisierten klinischen Studie mit ähnlicher Fragestellung (Rosenquist et al. 2013) verwendet. Die Erhebung des HDRS wurde durch Ärzte oder Psychologen durchgeführt, die größtenteils keine Kenntnis von der vorliegenden Arbeit hatten und somit keine Verzerrung in Bezug auf die Evaluation der Schlafbeschwerden im Verlauf besaßen. Es könnte auch einen Nachteil darstellen, Fragebögen zur Selbstauskunft in dieser Untersuchung verwendet zu haben: Es ist möglich, dass das subjektive Erleben der Probanden in Bezug auf ihren Schlaf insbesondere die Angaben zu Schlafdauer und –effizienz verändert ist durch ihre depressive Symptomatik.

Die Stichprobengröße von 73 Probanden erwies sich als geeignet um ein generalisiertes lineares Modell durchzuführen und zwei Behandlungsgruppen zu vergleichen. Allerdings war eine weitere Stratifizierung durch die begrenzte Probandenzahl nur eingeschränkt möglich. So wäre zum Beispiel eine Unterteilung der Probanden in Gruppen mit jeweils moderaten ängstlichen Symptomen und klinisch signifikanter Ängstlichkeit interessant gewesen. Vorherige Studien zum Effekt speziell der intermittierenden Theta-Burst-Stimulation auf den Schlaf besaßen eine ähnlich große oder kleinere Stichprobengröße (Mensen et al. 2014; Assenza et al. 2015). Es ist nicht auszuschließen, dass bei einer höheren Stichprobengröße und einer damit erhöhten statistischen *Power* ein Effekt hätte nachgewiesen werden können. Die Länge der Untersuchung von 5 Wochen erlaubte einen direkten Vergleich beider Studienprotokolle. Eine weitere Nachuntersuchung in einem größeren Zeitabstand wäre interessant gewesen, vor allem, um den Verlauf der Schlafbeschwerden bei remittierten

Probanden zu erfassen, der oft refraktär verbleibt (Li et al. 2012). In Anbetracht des bereits sehr aufwändigen Studienprotokolls, ist davon auszugehen, dass eine Erweiterung der Studie eine Beeinträchtigung der Compliance mit sich gebracht hätte.

Die Voraussetzungen des generalisierten linearen Modells waren größtenteils erfüllt. Alle Gruppen, die miteinander verglichen wurden, waren unabhängig voneinander. Auf Ausreißer wurde getestet. Der Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen war nicht statistisch signifikant, es ist also von Gleichheit der Fehlervarianzen auszugehen. Die Normalverteilung ist für die abhängige Variable nicht gegeben, auf Grund der Stichprobengröße und unter Absprache mit der statistischen Beratung wird das Modell an dieser Stelle als robust genug angenommen. Das Modell eignete sich, um eine Analyse mit Messwiederholung durchzuführen und Kovariaten, die potentielle Störfaktoren sein könnten, herauszurechnen. Es gab keinen Effekt der Kovariaten auf die abhängige Variable, bis auf eine Korrelation der Bildungsjahre der PreNeSt-Probanden und der unipolaren Probanden mit dem Prä-zu-Post-Delta der Schlafitems. Um einen Vergleich der Schlafparameter mit Messwiederholung durchzuführen kann die Methode insgesamt als geeignet bewertet werden.

Ein erster Ansatz, den Grad der Ängstlichkeit gemessen mit dem BAI, als Kovariate in die Analyse einzubeziehen, musste verworfen werden, da Angststörungen und Depressionen zu sehr miteinander interagieren um eine Unabhängigkeit der Kovariate vom Gruppeneffekt zu gewährleisten (Miller und Chapman 2001). Daher wurden an dieser Stelle parametrische und nicht-parametrische Korrelationen berechnet.

4.3 Limitationen und Ausblick

Eine wesentliche Limitation der Arbeit stellt die Stichprobengröße dar, die eine Stratifizierung in Untergruppen erschwerte. Allerdings hat die Studie von Rosenquist et al. von 2013 bei größerer Stichprobe auch keinen statistisch signifikanten Effekt der echten Stimulation feststellen können. Außerdem erhielten die Probanden in der PreNeSt-Studie teilweise psychotrope Medikation, was die Aussagekräftigkeit der Ergebnisse einschränkt: Diese Probanden könnten jeweils bereits durch die Medikation weniger Schlafbeschwerden besitzen oder wiederum durch die Medikation Einschränkungen der Schlafqualität besitzen, da der Effekt heterogen ist.

Das Fehlen von einer initialen Polysomnographie macht eine Extrapolation der Ergebnisse zudem schwieriger. Es ist somit nicht auszuschließen, dass die Probanden unter

schlafbezogenen Bewegungsstörungen litten oder eine subjektive Fehlwahrnehmung der Schlafqualität vorlag.

Zudem wären durch die Polysomnographie eine Beschreibung des Effekts der iTBS auf die pathologischen EEG-Parameter bei Depressionen und ein Vergleich dieser mit der Auswirkung von Antidepressiva vom höchsten Interesse gewesen.

5 Zusammenfassung

Es wurden insgesamt 73 Probanden in einer depressiven Phase über 5 Wochen auf Veränderungen ihrer Schlafbeschwerden im Verlauf unterschiedlicher Therapien verglichen: 38 Probanden erhielten intermittierende Theta-Burst-Stimulation und 35 Probanden erhielten konventionelle Antidepressiva. Zur Analyse wurde ein generalisiertes lineares Modell verwendet. Die Studiengruppen unterschieden sich statistisch nicht signifikant in Alter, Geschlecht und gesamten Bildungsjahren. Die Schlafbeschwerden gemessen durch die Schlafitems des HDRS und die Schlafdauer verbesserten sich statistisch signifikant über die Zeit, es konnte aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Probanden mit hoher initialer Insomnie erfuhren eine statistisch signifikante Verbesserung in beiden Behandlungsgruppen. Die Verbesserung der Schlafbeschwerden korrelierte statistisch signifikant mit einem generellen Therapieansprechen und einer Verbesserung von ängstlichen Symptomen. Es konnte kein Unterschied zwischen standardisiertem und personalisiertem Stimulationsprotokoll auf die Schlafbeschwerden festgestellt werden. Diese Ergebnisse weisen auf eine Gleichwertigkeit der Magnetstimulation im Vergleich zu Antidepressiva hin, um die Schlafbeschwerden bei Depressionen zu lindern. Dabei stellt ein Vorteil der Magnetstimulation die geringeren Nebenwirkungen dar. Weitere Studien mit Polysomnographie sind nötig um die Effektivität der intermittierenden Theta-Burst-Stimulation in der Behandlung von Schlafbeschwerden bei Depressionen weiter zu bestärken.

6 Anhang

Tabelle 18: Verfügbare Optionen für Drug-Monitoring bei Psychopharmaka der Universitätsmedizin Göttingen

Antidepressiva	Sonstige
P-Amitriptylin	Clozapin
P-Citalopram	Lamotrigin
P-Clomipramin	Lithium
P-Desipramin	Olanzapin
P-Doxepin	Quetiapin
P-Duloxetin	P-Risperidon
P-Escitalopram	Valproinsäure
P-Fluoxetin	
P-Fluvoxamin	
P-Imipramin	
P-Maprotilin	
P-Mirtazapin	
P-Nortriptylin	
P-Paroxetin	
P-Sertralin	
P-Trimipramin	
P-Venlafaxin	

Tabelle 19: Medikation zu Beginn beider Studien (AFFDIS, PreNeSt)

Medikation	Unipolare Patienten (AFFDIS)	Bipolare Patienten (AFFDIS)	PreNeSt
Mood stabilizer	Lithium, N = 2 Lamotrigin, N = 1	Lithium, N = 12 Valproat, N = 6 Lamotrigin, N = 4	Lithium, N = 3 Valproat, N = 1 Lamotrigin, N = 1
Neuroleptika	Atypische Neuroleptika, N = 17	Atypische Neuroleptika, N = 27 Klassische Neuroleptika, N = 3	Atypische Neuroleptika, N = 6
Antidepressiva	NDRI, N = 4 SSNRI, N = 12 SSRI, N = 19 TCA, N = 5 Tetrazyklische Antidepressiva, N = 9 SRE, N = 1	SSNRI, N = 12 SSRI, N = 4 TCA, N = 3 Tetrazyklische Antidepressiva, N = 2 SRE, N = 1	NDRI, N = 6 SSNRI, N = 10 SSRI, N = 20 TCA, N = 1 Tetrazyklische Antidepressiva, N = 3 MAO-Hemmer, N = 2
Anxiolytika	Benzodiazepine, N = 8	Benzodiazepine, N = 6	Benzodiazepine, N = 1
Sedativa	Antihistaminikum, N = 1	Antihistaminikum, N = 2 Z-Substanzen, N = 1	Z-Substanzen, N = 1
Antikonvulsiva	Pregabalin, N = 2	Pregabalin, N = 2 Gabapentin, N = 1	
Hormone	Agomelatin, N = 2		

Medikation	Unipolare Patienten (AFFDIS)	Bipolare Patienten (AFFDIS)	PreNeSt
Sonstige	Dopaminagonist N = 1	Muskelrelaxanzien, N = 1 Anticholinergika, N = 1	

Tabelle 20: Fragebögen der AFFDIS-Studie

Fragebogen	Generierte Information
MRT-Fragebogen	Vorliegen von Ausschlusskriterien einer MRT-Untersuchung
Strukturierter Interview Fragebogen	Demographische Daten und Krankenakten
Medikationstabelle	Aktuelle und vergangene Medikation; vor allem psychotrope Medikation
Händigkeitsfragebogen (Oldfield 1971)	Dominanz der Händigkeit
Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) (Merz et al. 1975)	Intelligenztest
Symptom-Check-Liste SCL-90-R (Derogatis und Savitz 1999)	Abwesenheit psychopathologischer Befunde bei gesunden Probanden
MRT-Logbuch	Zusammenfassung der Untersuchung und Erinnerung metallische Objekte abzulegen
Beck Depression Inventar-II (Hautzinger et al. 2009)	Psychometrischer Test zur Erfassung der Schwere einer Depression
Barratt Impulsiveness Scale (Patton et al. 1995)	Grad der Impulsivität
Childhood Trauma Questionnaire (Spinhoven et al. 2014)	Evaluation von traumatischen Kindheitserfahrungen
Life Orientation Test-Revised (Scheier et al. 1994)	Individueller Grad von Optimismus und Pessimismus
Pittsburgh Schlaf-Qualitäts-Index (Carpenter und Andrykowski 1998)	Schlafqualität und –Beschwerden der letzten 4 Wochen
Evaluationsbogen	Selbsteinschätzung der Leistung bei MRT-Aufgaben und Studienevaluation

Tabelle 21: Fragebögen der PreNeSt-Studie

Fragebogen	Generierte Information
Täglicher Fragebogen	Informationen über Alkohol-,Kaffee-, Drogenkonsum, Suizidgedanken, Änderungen in der Medikation Schlafdauer,-effizienz und –Qualität, Nebenwirkungen der Stimulation
Medikationstabelle	Aktuelle und vergangene Medikation; vor allem psychotrope Medikation
Beck Depression Inventar-II (Hautzinger et al. 2009)	Schwere der Depression
Beck Angst-Inventar (Margraf und Ehlers 2007)	Vorhandensein ängstlicher Symptome
Behavioural Inhibition System Fragebogen (BIS) (Jorm et al. 1998)	Antizipation und Sensitivität gegenüber negativen Erlebnissen
Childhood Trauma Questionnaire (Spinhoven et al. 2014)	Evaluation von traumatischen Kindheitserfahrungen
Temperament- und Charakterinventar (TCI) (Cloninger et al. 1993)	Persönlichkeitstest
Händigkeitsfragebogen (Oldfield 1971)	Dominanz der Händigkeit
Quality of Life Questionnaire (WHOQOL-BREF) (WHO Gruppe, 1996)	Subjektive Lebensqualität
Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) (Merz et al. 1975)	Intelligenztest
MRT-Einverständniserklärung	Einwilligungserklärung und Fragen zu Ausschlusskriterien
Fragen zum Abschluss des Experiments	Körperliche und psychische Wahrnehmung der Behandlung
Stimmungsbarometer	Angaben zu Stimmung, Angst, Unruhe, Schmerz
Columbia Beurteilungsskala zur Suizidalität C-SSRS (Giddens et al. 2014)	Suizidalität und Suizidversuche aktuell und anamnestisch

7 Literaturverzeichnis

- Akhtar-Danesh N, Landeen J (2007): Relation between depression and sociodemographic factors. *Int J Ment Health Syst* 1, 4
- Almeida JRC, Akkal D, Hassel S, Travis MJ, Banihashemi L, Kerr N, Kupfer DJ, Phillips ML (2009): Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: Significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res Neuroimaging* 171, 54–68
- Asche CV, Joish VN, Camacho F, Drake CL (2010): The direct costs of untreated comorbid insomnia in a managed care population with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 26, 1843–1853
- Assenza G, Pellegrino G, Tombini M, Di Pino G, Di Lazzaro V (2015): Wakefulness delta waves increase after cortical plasticity induction. *Clin Neurophysiol* 126, 1221–1227
- Aver DH, Shah SH, Eder DN, Wildschindtz G (1999): Nocturnal sweating and temperature in depression. *Acta Psychiatr Scand* 100, 295–301
- Bauer M, Grof P, Rasgon N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC (2006): Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 8, 160–167
- Beck AT: The development of depression: A cognitive model. In: *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. John Wiley & Sons, Oxford, England 1974, xvii, 318–xvii, 318
- Belzer K, Schneier FR (2004): Comorbidity of Anxiety and Depressive Disorders: Issues in Conceptualization, Assessment, and Treatment. *J Psychiatr Pract* 10, 296–306
- Bjelland I, Krokstad S, Mykletun A, Dahl AA, Tell GS, Tambs K (2008): Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. *Soc Sci Med* 66, 1334–1345
- Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, Knyahnytska Y, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Downar J (2018): Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 391, 1683–1692
- Bortz J, Schuster C: Allgemeines lineares Modell. In: Bortz J, Schuster C (Hrsg.): *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler (Springer-Lehrbuch)*. Springer, Berlin, Heidelberg 2010, 363–384
- Bostwick JM, Pankratz VS (2000): Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 157, 1925–1932
- Brakemeier E-L, Normann C, Berger M (2008): Ätiopathogenese der unipolaren Depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 51, 379–391

- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000): Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157, 115–118
- Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P (1996): Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 39, 411–418
- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, et al. (2011): Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 9, 90
- Bschor T, Baethge C, Grunze H, Lewitzka U, Scherk H, Severus E, Bauer M (2020): S3-Leitlinie Bipolare Störungen – 1. Update 2019: Was ist neu in der Pharmakotherapie? *Nervenarzt* 91, 216–221
- Buchsbaum MS, Gillin JC, Wu J, Hazlett E, Sicotte N, Dupont RM, Bunney WE (1989): Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sci* 45, 1349–1356
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008): The Brain’s Default Network. *Ann N Y Acad Sci* 1124, 1–38
- Buyse DJ (2005): Diagnosis and Assessment of Sleep and Circadian Rhythm Disorders. *J Psychiatr Pract* 11, 102–115
- Carpenter JS, Andrykowski MA (1998): Psychometric evaluation of the pittsburgh sleep quality index. *J Psychosom Res* 45, 5–13
- Carskadon MA, Dement WC (2011): Chapter 2 – Normal Human Sleep : An Overview. 21
- Chen L, Hudaib A-R, Hoy KE, Fitzgerald PB (2019): Is rTMS effective for anxiety symptoms in major depressive disorder? An efficacy analysis comparing left-sided high-frequency, right-sided low-frequency, and sequential bilateral rTMS protocols. *Depress Anxiety* 36, 723–731
- Cohen J: Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed; L. Erlbaum Associates, Hillsdale, N.J 1988
- Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, Nejad R, Pankow H, Choi E, Aaron H, et al. (2020): Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 177, 716–726
- Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF (2006): Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry* 163, 2141–2147
- Coppen A (1967): The Biochemistry of Affective Disorders. *Br J Psychiatry* 113, 1237–1264
- Daniele A, Divella R, Paradiso A, Mattioli V, Romito F, Giotta F, Casamassima P, Quaranta M (2011): Serotonin transporter polymorphism in major depressive disorder (MDD), psychiatric disorders, and in MDD in response to stressful life events: causes and treatment with antidepressant. *Vivo Athens Greece* 25, 895–901

- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008): From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* **9**, 46–56
- Derogatis LR, Spitzer RL: The SCL-90-R, Brief Symptom Inventory, and Matching Clinical Rating Scales. In: *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment*, 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah, NJ, US 1999, 679–724
- DGPPN (2012): S3-Guideline/National Disease Management Guideline Unipolar Depression. <https://www.leitlinien.de/themen/depression/archiv/pdf/unipolare-depression-kurz-engl-1-3.pdf>, abgerufen am 13.05.2021
- DGPPN (2019): S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-019l_S3_Bipolare-Stoerungen-Diagnostik-Therapie_2020-05.pdf, abgerufen am 13.05.2021
- Diefenbach GJ, Rabany L, Hallion LS, Tolin DF, Goethe JW, Gueorguieva R, Zertuche L, Assaf M (2019): Sleep improvements and associations with default mode network functional connectivity following rTMS for generalized anxiety disorder. *Brain Stimul Basic Transl Clin Res Neuromodulation* **12**, 184–186
- Doğan O, Ertekin Ş, Doğan S (2005): Sleep quality in hospitalized patients. *J Clin Nurs* **14**, 107–113
- Doghramji PP (2006): Trends in the Pharmacologic Management of Insomnia. *J Clin Psychiatry* **67**, 5–8
- Dolsen MR, Cheng P, Arnedt JT, Swanson L, Casement MD, Kim HS, Goldschmied JR, Hoffmann RF, Armitage R, Deldin PJ (2017): Neurophysiological correlates of suicidal ideation in major depressive disorder: Hyperarousal during sleep. *J Affect Disord* **212**, 160–166
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME (1997): Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* **386**, 824–827
- Eid L, Heim K, Doucette S, McCloskey S, Duffy A, Grof P (2013): Bipolar disorder and socioeconomic status: what is the nature of this relationship? *Int J Bipolar Disord* **1**, 9
- Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, Amato D, Roth T (2006): Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* **59**, 1052–1060
- Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, Bailey M, Been G, Kulkarni J, Daskalakis ZJ (2009): A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* **34**, 1255–1262
- Foldvary-Schaefer N, De Leon Sanchez I, Karafa M, Mascha E, Dinner D, Morris HH (2002): Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults. *Epilepsia* **43**, 1493–1497

- Franzen PL, Buysse DJ (2008): Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci* 10, 473–481
- Garcia D, Lester N, Cloninger KM, Robert Cloninger C: Temperament and Character Inventory (TCI). In: Zeigler-Hill V, Shackelford TK (Hrsg.): *Encyclopedia of Personality and Individual Differences*. Springer International Publishing, Cham 2020, 5408–5410
- Germain A, Nofzinger EA, Kupfer DJ, Buysse DJ (2004): Neurobiology of non-REM sleep in depression: further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation. *Am J Psychiatry* 161, 1856–1863
- Gillin JC, Duncan W, Pettigrew KD, Frankel BL, Snyder F (1979): Successful separation of depressed, normal, and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch Gen Psychiatry* 36, 85–90
- Goya-Maldonado R, Brodmann K, Keil M, Trost S, Dechent P, Gruber O (2016): Differentiating unipolar and bipolar depression by alterations in large-scale brain networks. *Hum Brain Mapp* 37, 808–818
- Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, Duara R, Kukull WA, Chui H, Edeki T, et al. (2003): Depression as a Risk Factor for Alzheimer Disease: The MIRAGE Study. *Arch Neurol* 60, 753
- Gregory AM, Caspi A, Eley TC, Moffitt TE, O'Connor TG, Poulton R (2005): Prospective Longitudinal Associations Between Persistent Sleep Problems in Childhood and Anxiety and Depression Disorders in Adulthood. *J Abnorm Child Psychol* 33, 157–163
- Group TW (1998): Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. *Psychol Med* 28, 551–558
- Hall M, Buysse DJ, Nowell PD, Nofzinger EA, Houck P, Reynolds CFI, Kupfer DJ (2000): Symptoms of Stress and Depression as Correlates of Sleep in Primary Insomnia. *Psychosom Med* 62, 227–230
- Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM (2005): Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry* 162, 50–57
- Hashimoto T, Shiina A, Hasegawa T, Kimura H, Oda Y, Niitsu T, Ishikawa M, Tachibana M, Muneoka K, Matsuki S, et al. (2016): Effect of mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors on benzodiazepine use in patients with major depressive disorder: a pragmatic, multicenter, open-label, randomized, active-controlled, 24-week trial. *Ann Gen Psychiatry* 15, 27
- Hassel S, Almeida JR, Kerr N, Nau S, Ladouceur CD, Fissell K, Kupfer DJ, Phillips ML (2008): Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disord* 10, 916–927
- Hauke J, Kossowski T (2011): Comparison of Values of Pearson's and Spearman's Correlation Coefficients on the Same Sets of Data. *Quaest Geogr* 30, 87–93

- Hautzinger M, Jong-Meyer R de: Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie. Hogrefe, Göttingen 2003. Hogrefe, Göttingen 2003
- Hautzinger M, Keller F, Kühner C (2009): Beck Depressions-Inventar Manual.
- Heninger GR, Delgado PL, Charney DS (1996): The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 29, 2–11
- Henriques JB, Davidson RJ (1991): Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol* 100, 535–545
- Ho AP, Gillin JC, Buchsbaum MS, Wu JC, Abel L, Bunney WE (1996): Brain glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in major depression. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 53, 645–652
- Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE, Aizley HG, Lukas SE, Rothschild AJ, Waternaux CM, Kupfer DJ (1992): Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 49, 378–383
- Jackson A, Cavanagh J, Scott J (2003): A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord* 74, 209–217
- Jain FA, Hunter AM, Brooks JO, Leuchter AF (2013): Predictive Socioeconomic and Clinical Profiles of Antidepressant Response and Remission. *Depress Anxiety* 30, 624–630
- James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. (2018): Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392, 1789–1858
- Jansson-Fröjmark M, Lindblom K (2008): A bidirectional relationship between anxiety and depression, and insomnia? A prospective study in the general population. *J Psychosom Res* 64, 443–449
- Jiang C, Zhang T, Yue F, Yi M, Gao D (2013): Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia. *Cell Biochem Biophys* 67, 169–173
- Jorm AF, Christensen H, Henderson AS, Jacomb PA, Korten AE, Rodgers B (1998): Using the BIS/BAS scales to measure behavioural inhibition and behavioural activation: Factor structure, validity and norms in a large community sample. *Personal Individ Differ* 26, 49–58
- Kalmbach DA, Cheng P, Arnedt JT, Anderson JR, Roth T, Fellman-Couture C, Williams RA, Drake CL (2019): Treating insomnia improves depression, maladaptive thinking, and hyperarousal in postmenopausal women: comparing cognitive-behavioral therapy for insomnia (CBTI), sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *Sleep Med* 55, 124–134

- Kay DB, Dombrovski AY, Buysse DJ, Reynolds CF, Begley A, Szanto K (2016): Insomnia is associated with suicide attempt in middle-aged and older adults with depression. *Int Psychogeriatr* 28, 613–619
- Keine D (2019): Depression-inducing drugs and the frequency of depression in Alzheimer's disease and APOE ϵ 4 carriers. *F1000Research* 8, 1782
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005): Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62, 593–602
- Kundermann B, Fockenberg S, Cabanel N, Müller MJ (2016): Schlafqualität und deren Beziehung zu attentional-exekutiven Funktionsleistungen bei unipolar depressiven Patienten. *Z Für Neuropsychol* 27, 231–243
- Kupfer DavidJ, Foster FG (1972): Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet* 300, 684–686
- Lampert T, Schneider S, Klose M, Jacobi F (2005): Schichtspezifische Unterschiede im Vorkommen psychischer Störungen. *Public Health Forum* 13, 7–8
- Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, et al. (2020): Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 131, 474–528
- Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A (1997): Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 12, 19–29
- Leung YW, Flora DB, Gravely S, Irvine J, Carney RM, Grace SL (2012): The Impact of Premorbid and Postmorbid Depression Onset on Mortality and Cardiac Morbidity Among Patients With Coronary Heart Disease: Meta-Analysis. *Psychosom Med* 74, 786–801
- Li C-T, Chen M-H, Juan C-H, Huang H-H, Chen L-F, Hsieh J-C, Tu P-C, Bai Y-M, Tsai S-J, Lee Y-C, Su T-P (2014): Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain* 137, 2088–2098
- Li RHY, Wing YK, Ho SC, Fong SY (2002): Gender differences in insomnia—a study in the Hong Kong Chinese population. *J Psychosom Res* 53, 601–609
- Li SX, Lam SP, Chan JWY, Yu MWM, Wing Y-K (2012): Residual Sleep Disturbances in Patients Remitted From Major Depressive Disorder: A 4-Year Naturalistic Follow-up Study. *Sleep* 35, 1153–1161
- Lieb R, Isensee B, Höfler M, Pfister H, Wittchen H-U (2002): Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry* 59, 365–374
- Lijun C, Ke-qing L, Xiuli S, Ze C, Qinpu J, Yanchao H, Lianghui G, Yang Z, Jianfeng L, Yongqiao L, et al. (2012): A Survey of Sleep Quality in Patients With 13 Types of Mental Disorders. *Prim Care Companion CNS Disord* 14

- Lopes MC, Quera-Salva M-A, Guilleminault C (2007): Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: Subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (Agomelatine). *Sleep Med* 2, 33–41
- Manber R, Blasey C, Arnow B, Markowitz JC, Thase ME, Rush AJ, Dowling F, Koscis J, Trivedi M, Keller MB (2005): Assessing insomnia severity in depression: comparison of depression rating scales and sleep diaries. *J Psychiatr Res* 39, 481–488
- Manber R, Edinger JD, Gress JL, Pedro-Salcedo MGS, Kuo TF, Kalista T (2008): Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Enhances Depression Outcome in Patients with Comorbid Major Depressive Disorder and Insomnia. *Sleep* 31, 489–495
- Marcus SM, Young EA, Kerber KB, Kornstein S, Farabaugh AH, Mitchell J, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Trivedi MH, Rush AJ (2005): Gender differences in depression: Findings from the STAR*D study. *J Affect Disord* 87, 141–150
- Margraf J, Ehlers A Beck Angst-Inventar Manual.
- Marques DR, Gomes AA, Caetano G, Castelo-Branco M (2018): Insomnia Disorder and Brain's Default-Mode Network. *Curr Neurol Neurosci Rep* 18, 45
- McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Trivedi MH, Cook I, Morris D, Warden D, Rush AJ (2011): Residual Symptoms in Depressed Outpatients Who Respond by 50% But Do Not Remit to Antidepressant Medication. *J Clin Psychopharmacol* 31, 180–186
- Mendels J, Stinnett JL, Burns D, Frazer A (1975): Amine precursors and depression. *Arch Gen Psychiatry* 32, 22–30
- Mensen A, Gorban C, Niklaus M, Kuske E, Khatami R (2014): The effects of theta-burst stimulation on sleep and vigilance in humans. *Front Hum Neurosci* 8
- Merz J, Lehl S, Galster V, Erzigkeit H (1975): MWT-B - ein Intelligenzkurztest. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 27, 423–428
- Metz A, Shader RI (1990): Adverse interactions encountered when using trazodone to treat insomnia associated with fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 5, 191–194
- Miech RA, Shanahan MJ (2000): Socioeconomic Status and Depression over the Life Course. *J Health Soc Behav* 41, 162–176
- Millar A, Espie CA, Scott J (2004): The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy. *J Affect Disord* 80, 145–153
- Miller GA, Chapman JP (2001): Misunderstanding analysis of covariance. *J Abnorm Psychol* 110, 40–48
- Miller WR, Seligman ME (1975): Depression and learned helplessness in man. *J Abnorm Psychol* 84, 228–238
- Mir-Moghtadaei A, Caballero R, Fried P, Fox MD, Lee K, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Downar J (2015): Concordance Between BeamF3 and MRI-

- neuronavigated Target Sites for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Brain Stimulat* **8**, 965–973
- Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M (2002): Bipolar disorder. *The Lancet* **359**, 241–247
- Murray CJL, Lopez AD, Organization WH, Bank W, Health HS of P: The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary. World Health Organization 1996
- Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M (1994): Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry* **151**, 1069–1072
- Nimon KF (2012): Statistical Assumptions of Substantive Analyses Across the General Linear Model: A Mini-Review. *Front Psychol* **3**
- Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ (2004a): Functional Neuroimaging Evidence for Hyperarousal in Insomnia. *Am J Psychiatry* **161**, 2126–2128
- Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Carter C, Luna B, Price JC, Meltzer CC, Miewald JM, Reynolds CF, Kupfer DJ (2004b): Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression. *Arch Gen Psychiatry* **61**, 695–702
- Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Meltzer CC, Miewald JM, Kupfer DJ (2005): Alterations in regional cerebral glucose metabolism across waking and non-rapid eye movement sleep in depression. *Arch Gen Psychiatry* **62**, 387–396
- Nutt D, Wilson S, Paterson L (2008): Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci* **10**, 329–336
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97–113
- Owen SV, Froman RD (1998): Uses and abuses of the analysis of covariance. *Res Nurs Health* **21**, 557–562
- Parker G, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D, Parker K (2006): Sleeping in? The impact of age and depressive sub-type on hypersomnia. *J Affect Disord* **90**, 73–76
- Patten SB, Love EJ (1997): Drug-Induced Depression. *Psychother Psychosom* **66**, 63–73
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995): Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* **51**, 768–774
- Peet M (1994): Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry J Ment Sci* **164**, 549–550
- Phillips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ (2008): Medication Effects in Neuroimaging Studies of Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* **165**, 313–320

- Quera-Salva M-A, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keufer-Le Gall S, Laredo J, Guilleminault C (2011): Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 26, 252–262
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA (1999): Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 45, 1085–1098
- Riedl V, Utz L, Castrillón G, Grimmer T, Rauschecker JP, Ploner M, Friston KJ, Drzezga A, Sorg C (2016): Metabolic connectivity mapping reveals effective connectivity in the resting human brain. *Proc Natl Acad Sci* 113, 428–433
- Riemann D, Voderholzer U, Berger M (2002): Sleep and Sleep-Wake Manipulations in Bipolar Depression. *Neuropsychobiology* 45, 7–12
- Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, et al. (2017): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. *Somnologie* 21, 2–44
- Rittmannsberger H, Werl R (2013): Restless legs syndrome induced by quetiapine: Report of seven cases and review of the literature. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP* 16, 1–5
- Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Ip TKC, Hermens DF, Scott EM, Hickie IB (2013): Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 145, 260–263
- Rosenquist PB, Krystal A, Heart KL, Demitrack MA, McCall WV (2013): Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder. *Psychiatry Res* 205, 67–73
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120, 2008–2039
- Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T, Messer T (2008): Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 43, 70–75
- Sadeh A (2015): Iii. Sleep Assessment Methods. *Monogr Soc Res Child Dev* 80, 33–48
- Saeki T, Nakamura M, Hirai N, Noda Y, Hayasaka S, Iwanari H, Hirayasu Y (2013): Localized Potentiation of Sleep Slow-Wave Activity Induced by Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with a Major Depressive Episode. *Brain Stimulat* 6, 390–396
- Sánchez-Escandón O, Arana-Lechuga Y, Terán-Pérez G, Ruiz-Chow A, González-Robles R, Shkurovich-Bialik P, Collado-Corona MA, Velázquez-Moctezuma J (2016): Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep pattern and quality of life in patients with focal epilepsy. *Sleep Med* 20, 37–40

- Scheier MF, Carver CS, Bridges MW (1994): Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): A reevaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol* 67, 1063–1078
- Schmid DA, Wichniak A, Uhr M, Ising M, Brunner H, Held K, Weikel JC, Sonntag A, Steiger A (2006): Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 31, 832–844
- Schmider E, Ziegler M, Danay E, Beyer L, Bühner M (2010): Is It Really Robust? *Methodology* 6, 147–151
- Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur J-P, Cardenas-Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U (2010): The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 40, 37–43
- Sharpley AL, Cowen PJ (1995): Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 37, 85–98
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996): Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 3908–3913
- Singh A, Erwin-Grabner T, Sutcliffe G, Antal A, Paulus W, Goya-Maldonado R (2019): Personalized repetitive transcranial magnetic stimulation temporarily alters default mode network in healthy subjects. *Sci Rep* 9, 5631
- Smith WT, Londborg PD, Glaudin V, Painter JR (1998): Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 155, 1339–1345
- Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG (2013): Insomnia comorbid to severe psychiatric illness. *Sleep Med Clin* 8, 361–371
- Spinhoven P, Penninx BW, Hickendorff M, van Hemert AM, Bernstein DP, Elzinga BM (2014): Childhood Trauma Questionnaire: Factor structure, measurement invariance, and validity across emotional disorders. *Psychol Assess* 26, 717–729
- Steiger A, Dresler M, Kluge M, Schüssler P (2013): Pathology of Sleep, Hormones and Depression. *Pharmacopsychiatry* 46, S30–S35
- Steinan MK, Scott J, Lagerberg TV, Melle I, Andreassen OA, Vaaler AE, Morken G (2016): Sleep problems in bipolar disorders: more than just insomnia. *Acta Psychiatr Scand* 133, 368–377
- Sunderajan P, Gaynes BN, Wisniewski SR, Miyahara S, Fava M, Akingbala F, DeVeugh-Geiss J, Rush AJ, Trivedi MH (2010): Insomnia in Patients With Depression: *A STAR*D Report*. *CNS Spectr* 15, 394–406
- Taylor DJ, Lichstein KL, Weinstock J, Sanford S, Temple JR (2007): A Pilot Study of Cognitive-Behavioral Therapy of Insomnia in People with Mild Depression. *Behav Ther* 38, 49–57

- Thase ME (1999): Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 60, 28–31
- Thase ME, Fasiczka AL, Berman SR, Simons AD, Reynolds CF (1998): Electroencephalographic sleep profiles before and after cognitive behavior therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 55, 138–144
- Thomas Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, Roffman JL, Smoller JW, Zöllei L, Polimeni JR, et al. (2011): The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106, 1125–1165
- Thompson C (2002): Onset of action of antidepressants: results of different analyses. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 17, S27–S32
- Titov N, Dear BF, McMillan D, Anderson T, Zou J, Sunderland M (2011): Psychometric Comparison of the PHQ-9 and BDI-II for Measuring Response during Treatment of Depression. *Cogn Behav Ther* 40, 126–136
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, McKinney W, Downing M, Berman SR, Farabaugh A, Luther JF, Nierenberg AA (2006): Factors Associated With Health-Related Quality of Life Among Outpatients With Major Depressive Disorder: A STAR*D Report. *J Clin Psychiatry* 67, 0–0
- Troxel WM, Kupfer DJ, Iii CFR, Frank E, Thase ME, Miewald JM, Buysse DJ (2011): Insomnia and Objectively Measured Sleep Disturbances Predict Treatment Outcome in Depressed Patients Treated With Psychotherapy or Psychotherapy-Pharmacotherapy Combinations. *J Clin Psychiatry* 73, 478–485
- Van de Velde S, Bracke P, Levecque K (2010): Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc Sci Med* 71, 305–313
- van Mill JG, Hoogendijk WJG, Vogelzangs N, van Dyck R, Penninx BWJH (2010): Insomnia and Sleep Duration in a Large Cohort of Patients With Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *J Clin Psychiatry* 71, 239–246
- Wehr TA (1991): Sleep-loss as a possible mediator of diverse causes of mania. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 159, 576–578
- Wehr TA, Goodwin FK, Wirz-Justice A, Breitmaier J, Craig C (1982): 48-Hour Sleep-Wake Cycles in Manic-Depressive Illness: Naturalistic Observations and Sleep Deprivation Experiments. *Arch Gen Psychiatry* 39, 559–565
- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE (1987): Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry* 144, 201–204
- White D, Tavakoli S (2015): Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr* 27, 192–196
- Wichniak A, Wierzbicka A, Walęcka M, Jernajczyk W (2017): Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep* 19, 63

- Wittchen H-U, Jacobi F, Kloese M, Ryl L, Koch-Institut R (2010):
Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Depressive Erkrankungen. Heft 51, 46
- Zhu X, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong M, Wang W, Yao S (2012): Evidence of a
Dissociation Pattern in Resting-State Default Mode Network Connectivity in First-
Episode, Treatment-Naive Major Depression Patients. *Biol Psychiatry* 71, 611–617
- Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches.
[https://www.aerzteblatt.de/archiv/81284/Schlafstoerungen-Kognitive-
Verhaltenstherapie-als-Mittel-der-ersten-Wahl](https://www.aerzteblatt.de/archiv/81284/Schlafstoerungen-Kognitive-Verhaltenstherapie-als-Mittel-der-ersten-Wahl); abgerufen am 17.11.2020
- dgsm.de | Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI).
https://www.dgsm.de/fachinformationen_frageboegen_psqi.php; abgerufen am
13.10.2020
- Facts & Statistics | Anxiety and Depression Association of America, ADAA.
<https://adaa.org/about-adaa/press-room/facts-statistics>; abgerufen am 23.10.2020
- Pschyrembel Online | Schlafeffizienz.
<https://www.pschyrembel.de/Schlafeffizienz/P04B5>; abgerufen am 13.10.2020
- rote-liste.de. <https://www.rote-liste.de/>; abgerufen am 13.10.2020

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Wiltfang und meinem Zweitbetreuer Professor Dr. Leibing für die wertvollen Anregungen während der Progress Reports und für die Durchsicht meiner Arbeit bedanken.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Goya-Maldonado für die Anregung zum Thema der Dissertation sowie für die ständige Möglichkeit von Rücksprachen während meiner Zeit im Labor für systemische Neurowissenschaften und Bildgebung in der Psychiatrie.

Den Mitarbeitenden des Labors Tracy Erwin-Grabner, Dr. Aditya Singh, Vladimir Belov und Lara Elisa Marten danke ich für die gute Einarbeitung in den Studienablauf und die gemeinsame Durchführung der Versuche.

Des Weiteren bedanke ich mich bei der biometrischen Beratung der wissenschaftlichen Serviceeinheit Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik für die Möglichkeit die Auswahl der statistischen Tests zu diskutieren.

Für die Durchsicht meiner Dissertation möchte ich Professor Dr. Selbig, Dr. Albert Lehr und Dr. Aditya Singh meinen besonderen Dank ausdrücken.