

Chronobiologie und affektive Störungen

Wie wirken Licht und Schlafentzug gegen Depressionen?



Christian Cajochen, Basel

Rhythmusstörungen der inneren Uhr und des Schlaf-Wachzyklus spielen bei der Pathogenese verschiedener psychiatrischer Erkrankungen eine wichtige Rolle. Oft kommt es während des Krankheitsverlaufs zu einer fehlenden oder mangelhaften Synchronisation der endogenen Uhr mit dem 24-Stundentag (äussere Uhr). Chronobiologisch gestützte Therapiemassnahmen (Licht- und Schlafentzugstherapie) können deshalb auch bei affektiven Erkrankungen helfen.

Erstaunlicherweise führt eine Fehlsynchronisation schon bei Gesunden ziemlich schnell zu Schlafstörungen, Aufmerksamkeitsdefiziten, Tagesschläfrigkeit, Energielosigkeit, Gedächtnisstörungen, gedrückter Stimmung und gastrointestinales

Beschwerden. All dies sind neuropsychiatrische Symptome, welche häufig bei affektiven Störungen auftreten. Mit chronobiologisch gestützten Therapiemassnahmen können solche Symptome bei

gewissen Patienten erfolgreich behandelt werden. Die zwei wichtigsten chronobiologischen Behandlungsmethoden umfassen die Licht- und die Schlafentzugstherapie bei affektiven Erkrankungen. Die psychophysiologische Wirkungsweise dieser nicht-pharmakologischen Therapien ist noch weitgehend unbekannt, ihre Konzepte basieren allerdings auf chronobiologischen Modellen der Schlaf-Wach-Regulation sowie auf Erkenntnissen über tagesrhythmische Veränderungen der Stimmungslage und der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Homöostatischer vs. circadianer Prozess

Die zeitliche Planung, die Länge und die Intensität des Schlafs werden vorwiegend durch das Zusammenspiel zweier Prozesse reguliert – des homöostatischen und des circadianen Prozesses (Abb. 1) [1]. Der homöostatische Prozess (Schlafdruck) hängt stark von der Dauer der vorangegangenen Wach- bzw. Schlafzeit ab. Der Schlafdruck baut sich während der Wachphase kontinuierlich auf, um nach Erreichen eines bestimmten Niveaus wäh-

rend des Schlafs abgebaut zu werden. Im Gegensatz dazu oszilliert der circadiane Prozess mit einer Periodik von ungefähr 24 Stunden unabhängig davon, ob man schläft oder wach ist und ist deshalb nicht abhängig vom Schlafdruckniveau. Die circadiane Periodik wird von einem zentralen Schrittmacher in den suprachiasmatischen Kernen im vorderen Hypothalamus generiert und dem Rest des Körpers vorgegeben. Man nimmt an, dass das circadiane System zu bestimmten Tageszeiten ein wachheits- bzw. ein schlafförderndes Signal aussendet und so den «Sanduhrprozess» der Schlaf-Wach-Homöostase jeweils zum Kippen bringt.

Desynchronisation von Circadianrhythmik und Schlaf-Wachzyklus

Obwohl das 2-Prozessmodell ursprünglich für die Schlafregulation konzipiert wurde und in vielen Schlafexperimenten mit empirischen Daten bestätigt werden konnte, dient es allmählich auch zur Beschreibung der Regulation von kognitiven Parametern wie Aufmerksamkeit, Müdigkeit, kognitives Leistungsvermögen, oder auch von emotionalen Komponenten wie der subjektiven Einschätzung der Stimmung. Um den Einfluss des homöostatischen und des circadianen Prozesses auf solche Messgrößen zu quantifizieren, werden Testpersonen künstlich in eine Desynchronisation ihrer Circadianrhythmik und des Schlaf-Wachzyklus versetzt. Das erreicht man, indem man die Probanden zwingt, nach dem Diktat eines nicht-24-Stunden-Tages zu leben. Dies kann z.B. ein 28-Stunden Tag sein, während dem die Probanden jeweils 19 Stunden wach sind und 9 Stunden schlafen.

Die Circadianrhythmik kann sich solch extremen Tageslängen nicht anpassen, sodass keine Synchronisation der inneren Uhr mit dem vorgegebenen Schlaf-Wachzyklus stattfindet. Im Verlauf des Experiments, das je nach künstlicher Tageslänge sieben bis 50 Tage dauert, beginnt die innere Uhr der Testpersonen deshalb «frei zu laufen». Auf diese Weise kann man den Einfluss der Circadianrhythmik (innere Uhr) und des auferlegten Schlaf-Wachzyklus (homöostatischer Prozess) auf jede beliebige Messgrösse (z.B. subjektive Stimmungseinschätzung) trennen und quantifizieren. Der Zustand der Probanden ist vergleichbar mit einer Person, die unter Jetlag leidet oder mit einem Schichtarbeiter, der ständige Schichtwechsel erdulden muss oder mit einem depressiven Patienten, der eine Fehlsynchronisation der Circadianrhythmik aufweist. Resultate aus solch aufwändigen



Desynchronisations-Experimenten haben klar gezeigt, dass sowohl der circadiane wie auch der homöostatische Prozess wichtige Regulationsmechanismen des kognitiven Leistungsvermögens und der subjektiven Stimmungslage bei gesunden Probanden darstellen.

So schwankt die subjektive Stimmungseinschätzung im Einklang mit der Rhythmik der inneren Uhr (Abb. 2) [2]. Das Stimmungstief erfolgt zeitlich korreliert mit dem Körpertemperaturminimum zwischen 4 und 6 Uhr morgens, das Stimmungsmaximum erfolgt circadian gesehen spät abends zwischen 21 und 24 Uhr. Bezogen auf die homöostatische Komponente zeigte die Stimmung eine leichte Verschlechterung im Verlaufe der Wachphase (Abb. 2, rechts). Das Zusammenspiel der beiden Komponenten kann so erklärt werden, dass das circadiane System dem im Verlaufe der Wachphase homöostatisch bedingten Stimmungsabfall entgegen wirken muss und deshalb das stärkste stimmungssteigernde Signal am späten Abend aussendet.

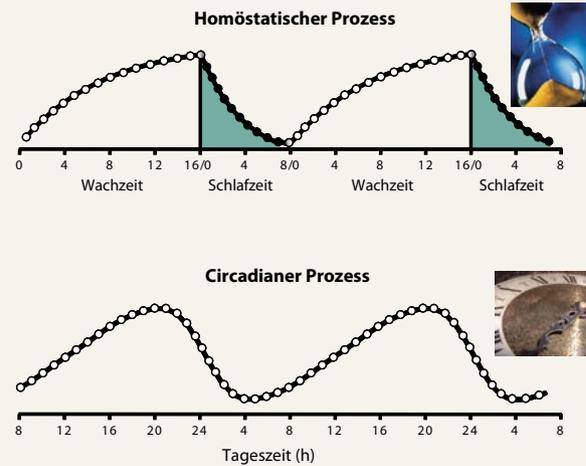
Licht als Chronopharmakon

Lichtexposition von hinreichender Stärke und Dauer beeinflusst die affektiven und physischen Symptome depressiver Erkrankungen. So hat beispielsweise bei depressiven Patienten die Lichtintensität in Patientenzimmern einen Einfluss auf die Dauer der Hospitalisation. Depressive Patienten auf der «Sonnenseite» der jeweiligen Psychiatrieklinik wurden im Schnitt 3,2 Tage eher entlassen ($p < 0,05$) als Patienten, deren Zimmer gegen Norden ausgerichtet war [3]. Klinisch wird die Lichtwirkung vor allem bei der Winterdepression (saisonal bedingte Depression) wissenschaftlich untersucht. Für saisonal depressive Patienten ist die Lichttherapie die Behandlung erster Wahl, und deren Kosten werden in der Schweiz von den Krankenkassen übernommen. Die Symptome einer saisonalen Depression treten typischerweise jedes Jahr während der kürzeren Tage des Herbstes und Winters auf und lassen während der längeren Tage des Frühlings und Sommers nach. Die Symptome umfassen gedrückte Stimmung, Interesselosigkeit, verminderte Konzentration, Energielosigkeit und Erschöpfung. Zudem tritt häufig ein vergrössertes Ess- und Schlafbedürfnis auf. Es tritt insbesondere ein Heisshunger auf kohlenhydratreiche Nahrung (z.B. Teigwaren, Schokolade) auf, was in der Folge oft zu einer Gewichtszunahme führt. Eine morgendliche halbstündige Behandlung mit polychromatischem Licht einer Stärke von 10 000 Lux führt bei ca. 60–75% der saisonal depressiven Patienten zu einer Remission [4]. Basierend auf einer umfassenden Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Lichttherapiestudien ist ein Komitee zur Erforschung psychiatrischer Behandlungsmethoden der Amerikanischen Vereinigung für Psychiatrie zum Schluss gekommen, dass die Effektgrösse der Lichtbehandlung für die saisonale aber auch für die nicht-saisonale Depression sehr ähnlich ist wie jene für die meisten Antidepressiva [5].

Wie wirkt Licht antidepressiv?

Wie die antidepressive Wirkung von Licht zu Stande kommt, ist unklar. Es besteht aber ein deutlicher Zusammenhang zwischen

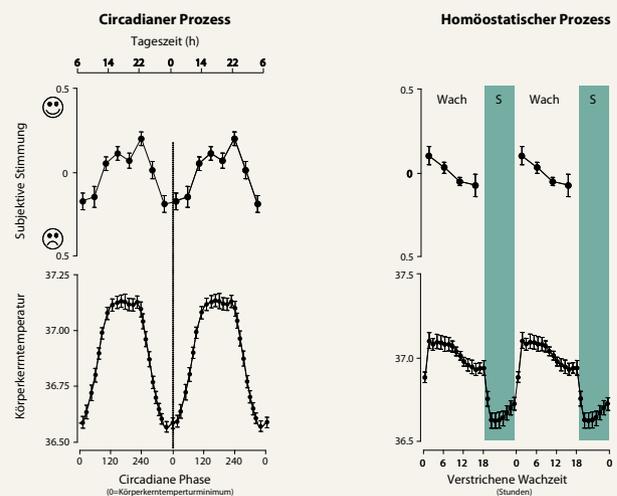
Abb. 1 Homöostatischer und circadianer Prozess



Der homöostatische Prozess baut sich während der Wachphase kontinuierlich auf (zunehmender Schlafdruck) und wird im Schlaf abgebaut (Sanduhrprozess). Der circadiane Prozess wird in den suprachiasmatischen Kernen (Sitz der inneren Uhr) generiert und oszilliert mit einer 24-Stunden-Periodik.

nach [1]

Abb. 2 Modulation der Stimmungseinschätzung

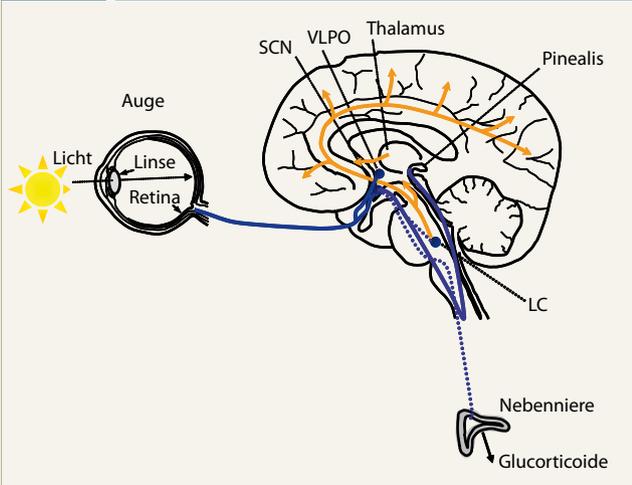


Circadiane und homöostatische Modulation der subjektiven Stimmungseinschätzung und der Körperkerntemperatur bei gesunden jungen Probanden. Die Daten wurden aus sog. Desynchronisationsstudien errechnet.

nach [2]

der antidepressiven Lichtwirkung und der inneren Uhr. Wenn die zeitliche Planung der Lichtexposition mit der Phasenlage der inneren Uhr abgestimmt wird, können Remissionsraten von bis zu 80% bei der saisonal bedingten Depression erreicht werden [4]. Die Autoren empfehlen deshalb, die Lichtbehandlung 8,5 Stunden nach dem so genannten «Melatonin Onset» (Einsetzen der abendlichen Melatoninsekretion beim Menschen ca. zwischen 21 und 24 Uhr) durchzuführen. Dabei resultiert eine Vorverschiebung der Circadianrhythmik, welche signifikant mit der

Abb. 3 Lichtwirkung auf Hirn und Nebenniere



Schematische Darstellung der nicht-bildhaften Wirkung von Licht auf bestimmte Hirnregionen und der Nebenniere nach [6] und [7].
 SCN= suprachiasmatische Nukleus, VLPO = ventrolateraler präoptischer Nukleus, LC= Locus coeruleus, Pinealis = Epiphyse, orange Pfeile symbolisieren die kortikale Aktivierung, die über das aufsteigende retikuläre System vermittelt wird.

Tab. 1 Ophthalmologische Kontrollen bei Lichttherapie

- ▶ bei vorbestehender Schädigung der Retina
- ▶ bei Erkrankungen, welche die Retina beeinflussen (z.B. Diabetes mellitus)
- ▶ bei älteren Patienten, die ein höheres Risiko für eine asymptomatische Makuladegeneration haben
- ▶ bei Patienten, die photosensibilisierende Medikamente einnehmen. Dazu gehören: einige Neuroleptika (Phenothiazine), Antidepressiva wie Imipramin oder Lithium, das Diuretikum Hydrochlorothiazid, 8-Methoxypsoralen, Propranolol, Amiodaron, Chloroquin und Antibiotika wie z.B. Tetracyclin. Besonders zu erwähnen sind zwei «natürliche» Medikamente, welche die Lichtempfindlichkeit des Auges erhöhen: das Pinealhormon Melatonin, das in der Schweiz nicht erhältlich ist, und das häufig eingenommene milde Antidepressivum Johanniskraut (Hypericum).

antidepressiven Lichtwirkung korreliert. Es stellt sich die Frage, ob die antidepressive Wirkung von Licht über die gleichen Photorezeptoren wie für die Circadianrhythmik vermittelt wird. Das ist insofern wichtig, weil der neu entdeckte Melanopsin-Photorezeptor in den Ganglienzellen der inneren Netzhaut neben direkten neuronalen Verbindungen zu den suprachiasmatischen Kernen auch direkt Hirnregionen ansteuert, die für das Schlaf-Wachverhalten und für den Wachheitsgrad (Arousal) per se verantwortlich sind (Abb. 3). Diese Hirngebiete umfassen insbesondere den ventrolateralen präoptischen Kern und den noradrenergen Locus coeruleus im Pons.

Interessanterweise erhalten diese Hirngebiete auch starke Afferenzen vom limbischen Kortex und der Amygdala, deren

neuronale Aktivität stark von kognitiven und emotionalen Zuständen beeinflusst wird. Demzufolge wird die circadiane und die homöostatische Schlaf-Wachregulation von kognitiven und emotionalen «Inputs» empfindlich beeinflusst, was zu Schlafstörungen, wie sie bei einer Depression häufig auftreten, führen kann [6].

Ausschüttung von Hormonen durch Licht angeregt

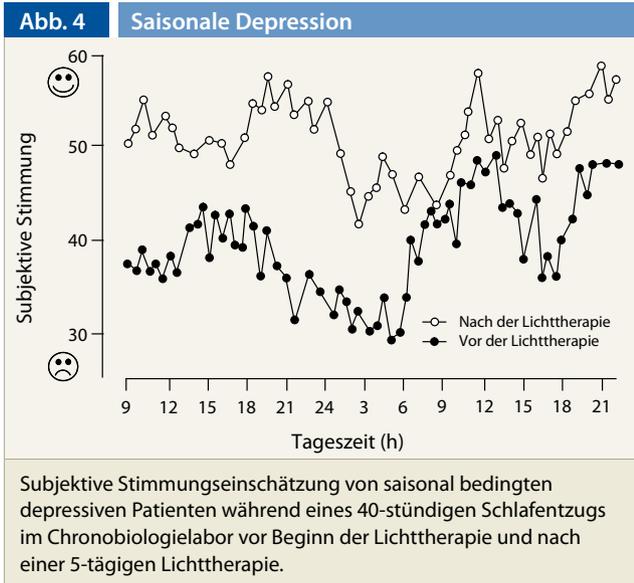
Neben der zentralen Wirkung von Licht auf die oben genannten Hirngebiete, zeigen neue Studien am Tier, dass Licht auch die Ausschüttung von Hormonen aus den Nebennieren anregt, die den Stoffwechsel und die Reaktion des Körpers auf Stress regulieren. Eine Lichtbehandlung löste in den Nebennieren eine Kaskade von Genaktivitäten und in der weiteren Folge die gesteigerte Ausschüttung von Glucocorticoiden aus. Diese Hormone sind unter anderem wichtig für Reaktionen des Immunsystems auf Entzündungen oder die Steuerung des Tagesrhythmus verschiedener Organe. Wenn Läsionen in den suprachiasmatischen Kernen gesetzt wurden, übte die Belichtung keinen Effekt mehr auf die Nebennieren aus. Für die physiologischen Veränderungen, die Licht im Gehirn oder im restlichen Körper bewirkt, könnte gerade die Freisetzung von Glucocorticoiden aus den Nebennieren eine Schlüsselrolle spielen [7].

Diese Hormone sind wichtig für viele verschiedene Vorgänge im Körper, darunter auch für die Regulierung der Tagesrhythmik der Organe. Indem Licht die Freisetzung von Glucocorticoiden auslöst, können die Organe in ihrem Rhythmus auf den Hell-Dunkel-Zyklus der Umwelt abgestimmt werden. Damit lässt sich möglicherweise auch die positive Wirkung der Lichttherapie auf circadiane Rhythmusstörungen, wie sie bei Schichtarbeitern und bei Jetlag häufig vorkommen, erklären. Bei Schichtarbeit und Jetlag gibt es nämlich neben der äusseren Desynchronisation der «Hauptuhr» in den suprachiasmatischen Kernen mit dem äusseren Hell-Dunkel-Zyklus auch eine innere Desynchronisation zwischen der «Hauptuhr» und den «Nebenuhren» wie zum Beispiel jenen der Leber oder der Niere.

Welche Indikationen bei Lichttherapie?

Neben der saisonal bedingten Depression wird Lichttherapie zunehmend auch bei anderen Indikationen angewendet, die saisonale Verläufe im Krankheitsbild zeigen können. Dazu gehören die Bulimia nervosa, gewisse Zwangs- und Panikstörungen und die prämenstruelle Dysphorie.

Neue, positive Resultate der Lichttherapie wurden auch bei der nicht-saisonalbedingten Depression, bei prä- bzw. postpartaler Depression und bei Aufmerksamkeitsdefizit- bzw. Hyperaktivitätsstörungen bei Erwachsenen nachgewiesen. Bei diesen Krankheitsbildern wird die Lichttherapie vor allem als adjuvante Behandlung eingesetzt, aber auch als Monotherapie bei Patienten, die Medikamente nicht tolerieren bzw. akzeptieren (z.B. bei depressiven Frauen während der Schwangerschaft oder der Stillzeit). Bei Schlafstörungen, die auf einer Fehlsynchronisation des Schlaf-Wachrhythmus mit dem Hell-Dunkel-Zyklus der



Umwelt beruhen, kann die zeitlich genau koordinierte Lichttherapie zu einer Re-Synchronisation und damit zu einer Verbesserung der Schlafqualität führen. In diesem Bereich gibt es viel versprechende Möglichkeiten, die Lichttherapie bei Durchschlafstörungen und beim frühen Erwachen im Alter sowie bei der Schlaf-Wach-Umkehr, wie sie bei Demenz-Patienten vorkommt, gezielt einzusetzen. Da die Lichttherapie mit hellem Licht arbeitet, müssen Augenschädigungen ausgeschlossen werden. Langzeitstudien fanden erfreulicherweise keine ophthalmologischen Veränderungen nach Lichttherapie. Regelmässige ophthalmologische Kontrolluntersuchungen sind empfehlenswert (Tab. 1).

Zuerst Schlafentzug, dann Lichttherapie

Interessanterweise wird also sowohl durch die Manipulation des circadianen Systems als auch der homöostatischen Komponente (Schlafentzug) eine antidepressive Wirkung erreicht. Schlafentzug ist bei ca. 60% der depressiven Patienten die am schnellsten wirksame antidepressive Therapie (innerhalb von Stunden) – sie kann allerdings aus offensichtlichen Gründen nicht auf längere Zeit angewendet werden [8].

Auf der «circadianen Seite» ist die Lichttherapie eine viel versprechende Behandlungsmethode bei depressiven Erkrankungen und wirkt innerhalb von Tagen. Beide Methoden werden vielfach kombiniert angewandt, zuerst eine Schlafdeprivation gefolgt von morgendlichen Lichtgaben. Auch werden beide Behandlungsmethoden erfolgreich als Adjuvanttherapien zur pharmakologischen Behandlung eingesetzt. **Abbildung 4** zeigt die stimmungsaufhellende Wirkung eines Schlafentzugs bei saisonal bedingter Depression vor und nach einer Lichtbehandlung [8]. Vor der Lichtbehandlung hellte sich die Stimmung im Verlaufe eines 40-stündigen Schlafentzugs auf. Nach der Lichtbehandlung war die Stimmung schon zu Beginn des Schlafentzugs generell höher und blieb auch am Ende der 40-Stunden Wachperiode hoch.

Ausblick

Lichttherapie und Schlafentzug sind Behandlungsmethoden, die sich nicht patentieren lassen und deshalb für die pharmazeutische Industrie nicht interessant sind. Die Erfolge dieser chronobiologischen Behandlungsmethoden zeigen aber klar, dass depressive Patienten schneller remittieren und bei Einsatz als Adjuvanttherapie weniger Antidepressiva zu sich nehmen müssen, was auch die Nebeneffekte dieser Medikamente vermindert [9]. Dies sollte zum Anlass genommen werden, weitere Untersuchungen der Circadianrhythmik und des Schlaf-Wachzyklus bei anderen psychiatrischen Erkrankungen durchzuführen.

Gut kontrollierte chronobiologische Studien und Abklärungen verschiedener Psychatriepatienten sowohl im Chronobiologie-Labor als auch im täglichen Leben sind dafür in Zukunft zwingend. Das Zentrum für Chronobiologie an der Psychiatrischen Universitätsklinik in Basel verfolgt beide Ziele. So führen wir zurzeit kontrollierte Schlaf- bzw. Wachstudien bei depressiven Patientinnen durch und messen auch Melatonin-, Stimmungs- sowie Ruhe-Aktivitätsrhythmen ausserhalb des Labors unter «normalen» Alltagsbedingungen bei Schizophrenie- und Borderline-Patienten. Zusätzlich sind wir daran beteiligt, zusammen mit einem internationalen Gremium Richtlinien für chronotherapeutische Behandlungsmassnahmen zu entwickeln, die Psychiatern zukünftig als Therapiehilfen angeboten werden können [9].

Literatur beim Verlag

Prof. Dr. sc. natw. Christian Cajochen
Zentrum für Chronobiologie
Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Wilhelm Klein-Strasse 27, 4025 Basel
E-Mail: christian.cajochen@upkbs.ch
www.chronobiology.ch

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- ▶ Fehlsynchronisationen der inneren Uhr und des Schlaf-Wachzyklus spielen bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen eine wichtige Rolle.
- ▶ Zu den Symptomen einer Fehlsynchronisation gehören Beschwerden wie Schlafstörungen, Aufmerksamkeitsdefizite, Tagesschläfrigkeit, Energielosigkeit, Gedächtnisstörungen, gedrückte Stimmung oder gastrointestinale Probleme.
- ▶ Die zwei wichtigsten chronobiologischen Behandlungsmethoden umfassen die Licht- und die Schlafentzugstherapie bei affektiven Erkrankungen.
- ▶ Schlafentzug ist bei ca. 60% der depressiven Patienten die am schnellsten wirksame antidepressive Therapie (innerhalb von Stunden). Sie ist aber nur begrenzt anwendbar.
- ▶ Chronobiologische Behandlungsmethoden tragen zur schnelleren Remission von depressiven Patienten bei. Als Adjuvanttherapie reduzieren sie die Dosis der Antidepressiva und senken damit die Nebenwirkungsrate.