

Zirkadiane Rhythmen und Depression: chronobiologische Behandlungsmöglichkeiten

Anna Wirz-Justice, Christian Cajochen

Zentrum für Chronobiologie, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Schweiz

Quintessenz

- Eine genetisch vorprogrammierte innere Uhr in den suprachiasmatischen Kernen (SCN) im vorderen Hypothalamus steuert alle tagesrhythmischen (zirkadianen) Funktionen und wird durch Licht als Zeitgeber auf den 24-Stunden-Tag synchronisiert.
- Das Timing und die Architektur des Schlafes werden durch das Zusammenspiel der Schrittmacher-Funktion der inneren Uhr und einen Schlaf-Wach-homöostatischen Prozess (Aufbau des Schlafdrucks am Tag, Abbau während der Nacht) reguliert.
- Hauptmerkmale der Depression sind Änderungen des zirkadianen Rhythmus und Schlafstörungen. Gezielte Manipulationen der Zirkadianrhythmik und der Schlaf-Wach-Homöostase können schnelle klinische Verbesserungen erzielen.
- Lichttherapie ist die Therapie der Wahl bei Winterdepression (SAD), wirkt aber auch bei nicht-saisonalen Depressionen und bei Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen.
- Eines der unerfüllten Bedürfnisse in der Behandlung der Depression ist die Überwindung der langen Latenz bis zur Einsetzung der Medikationswirkung. Mit der Wachtherapie (eine ganze Nacht Schlafentzug oder Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte) können Patienten innerhalb von Stunden, mit der Lichttherapie innerhalb von Wochen aus der Depression geholt werden.
- Diese nicht-pharmakologischen Therapien sind die schnellstwirksamen antidepressiven Massnahmen, die zurzeit verfügbar sind, sich kombinieren lassen, kaum Nebenwirkungen haben und daher häufiger eingesetzt werden sollten.



Anna Wirz-Justice

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Einführung

Ein wesentliches Merkmal der Depression sind Störungen von biologischen Rhythmen [1, 2]. Tageszeitliche Stimmungsschwankungen, zu frühes morgendliches Erwachen und Schlafstörungen gehören zur Kernsymptomatik der Depression, die häufig in regelmässigen Phasen erfolgt. Bipolare Patienten zum Beispiel, insbesondere sogenannte «rapid cycler», durchlaufen bemerkenswert präzise Zyklen klinischer Zustände (Depression und Manie); die saisonal affektive Störung (SAD) steht mit der abnehmenden Lichtverfügbarkeit im Herbst und Winter in gemässigten Breitengraden in Verbindung. Zirkadiane (ungefähr 24-Stunden-)Rhythmen liegen den affektiven Störungen nicht nur zugrunde, sondern lassen sich durch Interventionen der Zirkadianrhythmik und des Schlafes auch behandeln.

Licht ist die Therapie erster Wahl bei SAD [3, 4]. Licht hat aber auch eine viel breitere Palette von Anwendungen, die weiterer Abklärungen bedarf, z.B. bei nicht-saisonalen Depressionen und Schlaf-Wach-Störungen [3, 5]. Schlafentzug («Wachtherapie») ist schon seit langem als ein schnell wirkendes Antidepressivum bekannt [6]. Etwa 60% der depressiven Patienten verbessern sich am nächsten Tag nach ca. 24 Stunden Schlafentzug. Diese chronobiologisch basierten, nicht-pharmakologischen Behandlungsmethoden sind schnell wirksam, kostengünstig, haben wenige Nebenwirkungen und erfüllen die Anforderungen, allein oder in Kombination mit klassischen Antidepressiva ein Teil der antidepressiven Standardbehandlung zu sein.

Zirkadiane Rhythmen und Schlafregulation

Jede Lebensform auf unserem Planeten unterliegt dem Diktat des 24-Stunden-Tag-Nacht-Rhythmus und der jahreszeitlichen Veränderungen der Tageslänge. Physiologie und Verhalten haben sich möglichst optimal auf den solaren Licht-Dunkel-Wechsel abgestimmt und sich dieses Timing sozusagen verinnerlicht [7]. Ein komplexes genetisches Uhrwerk sitzt im suprachiasmatischen Kern (SCN), welcher die zirkadianen Rhythmen generiert und so die zentrale zirkadiane Schrittmacherfunktion erfüllt (Abb. 1 ) . Das genetische Programm unterscheidet sich geringfügig von einem exakten 24-Stunden-Rhythmus (beim Menschen in der Regel etwas länger), daher braucht die innere Uhr im SCN eine regelmässige Synchronisation auf den externen 24-Stunden-Tag [8]. Dies wird durch sogenannte «Zeitgeber» gewährleistet. Der wichtigste Zeitgeber für den SCN ist das Licht, das über neu entdeckte Blauempfindliche Melanopsin-enthaltende Photorezeptoren im Auge aufgenommen wird [9] und direkt über den retinohypothalamischen Trakt zum SCN gelangt. Der SCN enthält die höchste Serotonin-Konzentration im Gehirn über eine weitere wichtige Afferenz, die Raphé-Kerne [8]. Eine sehr bedeutende Efferenz des SCN ist die Zirbeldrüse (Pinealis), der Ort der nächtlichen Melatoninsynthese. Der SCN steuert die tagesrhythmische Freisetzung des Melatonins über die Pinealis und erhält über Melatoninrezeptoren gleichzeitig Rückmeldungen über die Menge des zirkulierenden Melatonins [10]. Dieses Konzept von Licht und Melatonin («Signal der Dunkelheit») als wichtige Zeitgeberfunktion für die Synchronisierung der biologischen Uhr ist zentral bei deren Anwendung als Therapeutika [11, 12]. Neben Licht und Melatonin gibt es noch andere, schwächere Zeitge-

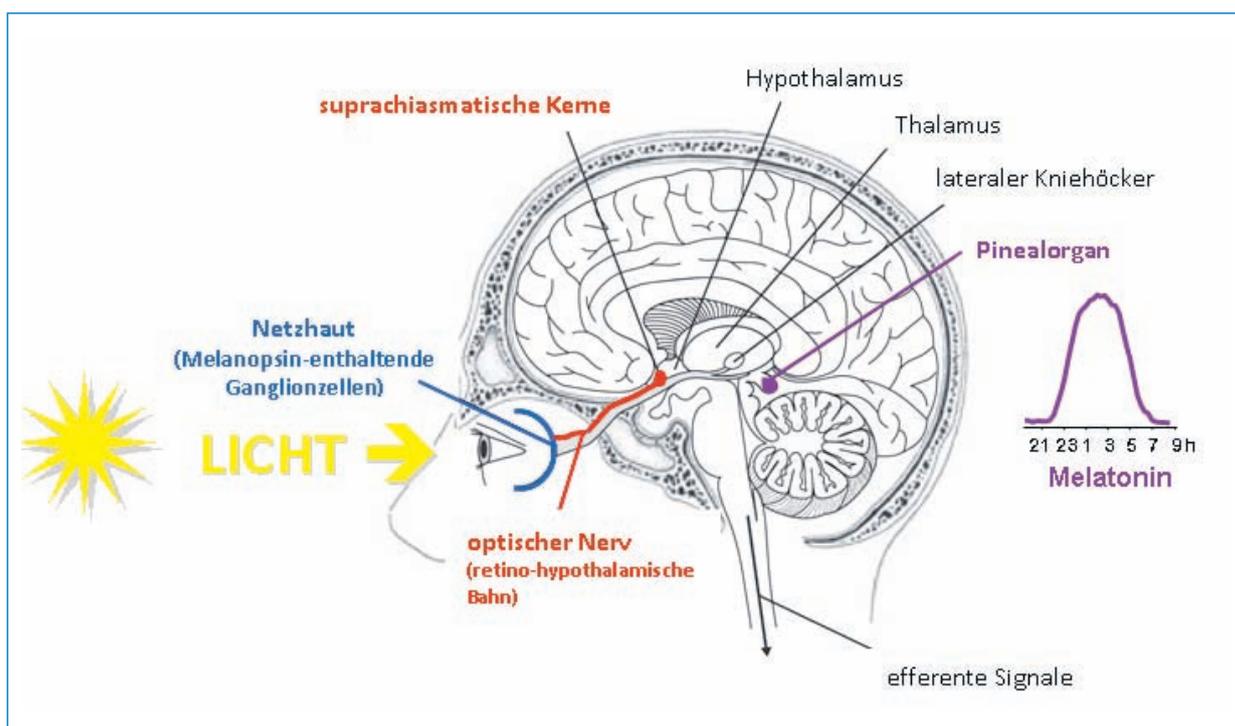


Abbildung 1

Vereinfachte Neuroanatomie des zirkadianen Systems. Die innere Uhr in den suprachiasmatischen Kernen (SCN) steuert alle 24-Stunden-Rhythmen im Gehirn und dem übrigen Körper. Lichtinformation wird über Melanopsin-enthaltende Ganglionzellen in der Netzhaut (Blau-empfindlich) direkt via retinohypothalamische Bahn in die SCN weitergeleitet. Licht steuert die nächtliche Freisetzung von Melatonin über einen multisynaptischen Weg von den SCN zum Pinealorgan.

ber für die Zirkadianrhythmik wie soziale Signale, Mahlzeiten und körperliche Bewegung, welche die von Psychiatern häufig eingesetzte Tagesstruktur positiv unterstützen [11, 12].

Das Timing und die Struktur des Schlafes werden durch Wechselwirkungen zwischen dem zirkadianen Schrittmacher im SCN und einem homöostatischen Prozess (beschrieben durch Schlafdruck, der im Wachzustand steigt und im Schlaf abgebaut wird) geregelt [13]. Dieses «Zwei-Prozess-Modell» erklärt viele Aspekte der Schlaf-Wach-Physiologie und deren Regulation (Abb. 2 ). Es wurde auch verwendet, um Schlafstörungen bei affektiven Störungen zu erklären. So könnten depressive Patienten einen langsameren Aufbau des Schlafdruckes während der Wachphase haben, und darum ist die kurzfristige Verbesserung nach einer Nacht ohne Schlaf im Zusammenhang mit steigendem Schlafdruck auf ein normales Niveau zu sehen (was dann aber nach einer Erholungsnacht mit Schlaf zu den ursprünglich tiefen Werten und so zu einem Rückfall führt) [6, 12]. Auf der anderen Seite könnte die stimmungsaufhellende Wirkung von Licht durch dessen Zeitgeberwirkung zustande kommen, indem es Rhythmen verschiebt und so besser auf den Tag-Nacht-Wechsel synchronisiert oder die Amplitude des zirkadianen Signals erhöht [12]. Eine weitere Lichtwirkung könnte den Serotoninsatz im Gehirn betreffen [14], einen Neurotransmitter, der bei affektiven Zuständen eine wichtige Rolle spielt. Je mehr Licht empfangen wird, desto höhere Serotoninwerte werden gemessen. Im Folgenden wird auf die prak-

tische Anwendung chronobiologischer Behandlungsmethoden eingegangen.

Chronotherapien

Lichttherapie

Die Lichttherapie wurde ursprünglich für Patienten mit Winterdepression (SAD) entwickelt [4]. Diese Patienten werden depressiv, wenn die Tage im Herbst kürzer werden, und remittieren spontan im Frühjahr und Sommer, wenn die Tageslänge wieder zunimmt. Die Prävalenz von SAD in der Schweiz liegt bei 2% der erwachsenen Population, jene von sub-syndromalen SAD («winter blues») bei 8% [15]. Die Wirksamkeit des Lichts ist in den frühen Morgenstunden am grössten, aber Licht zu anderen Tageszeiten hilft den Patienten auch. Die effektivste Uhrzeit für den Beginn der Morgenlichtbehandlung für SAD-Patienten ermittelt sich individuell entsprechend ihrem Chronotyp. Mit Hilfe eines Online-Fragebogens, des sogenannten «Morningness-Eveningness»-Fragebogens (siehe Auto-MEQ auf www.cet.org), wird der Zeitplan der Lichttherapie individuell optimiert. Die Lichttherapie ist Therapie erster Wahl bei SAD, aber weitere Indikationen wie die nicht-saisonalen Depressionen [16, 17] sind inzwischen gut untersucht (z.B. doppelblind plazebokontrollierte Studien zur Alters- und Schwangerschaftsdepression [18, 19]). Wenn die Lichttherapie mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer kombiniert wird, tritt die antidepressive Wirkung schnell-

ler (innerhalb einer Woche) und in einem grösseren Ausmass ein [20, 21]. Das spricht für einen Vorteil der Kombinationsbehandlungen. Es könnte sein, dass depressive Patienten allgemein zu weniger Aussenlicht kommen, da sie sich sozial eher zurückziehen und sich so mehr in Innenräumen aufhalten, in denen nicht genug «biologisch aktives» Licht (Licht von über 1000 Lux) vorhanden ist (in einem Klinikaufenthaltsraum z.B. sind etwa 300 Lux vorhanden). Als Alternative zur Lichtbehandlung mit einer Therapielampe (10000 Lux) ist ein 30-minütiger täglicher Spaziergang draussen in den frühen Morgenstunden ähnlich wirksam [22]. Dies könnte eine «natürliche» und zudem kostengünstige therapeutische Option bedeuten, welche aber eine bestimmte Regelmässigkeit und Konstanz erfordert, um wirksam zu sein. Bemerkenswert ist auch die Anwendung der Lichttherapie als Zusatztherapie für die Behandlung chronischer und/oder therapieresistenter Depressionen [5], wie das erste Fallbeispiel eindrücklich veranschaulicht. Es braucht aber sicher noch weitere Fälle, um eine solide Basis zur Wirksamkeit der Lichttherapie bei Therapieresistenz zu bestätigen. Angesichts des Fehlens von

Nebenwirkungen, der Einfachheit der Anwendung und der oft raschen Besserung, die manchmal mit Antidepressiva allein nicht erreicht wird, sind mehr Studien nötig, welche Lichttherapie als Zusatztherapie bei chronischen Depressionen erforschen.

Fallbeispiel 1: therapieresistente chronische Depression und Lichttherapie

Eine 24-jährige alleinstehende Frau aus New York mit einer langen Leidensgeschichte von *Dysthymie*, *Magersucht* und *sozialer Phobie* hatte in den letzten 6 Jahren an einer chronischen Depression gelitten. Mehrere Versuche, sie mit Medikamenten zu behandeln, blieben erfolglos. Die Behandlung mit dem Monoaminoxidase-Hemmer *Tranlycypromin* führte zu einem fragmentierten Schlaf-Wach-Muster, welches durch eine morgendliche Lichttherapie um 7.15 Uhr für 30 Minuten verbessert wurde, so dass die Patientin zwischen 23.30 und 7 Uhr morgens gut schlafen konnte. Innerhalb von 3 Wochen zeigte die Patientin eine komplette Remission und wurde entlassen. Zu Hause fuhr sie mit der morgendlichen Lichttherapie und *Tranlycypromin* fort, zeigte aber bezüglich der Lichtbehandlung keine hohe Compliance. Immer, wenn sie einen neuen Versuch mit der Lichttherapie unternahm, spürte sie innerhalb von 2 Tagen eine Stimmungsverbesserung, und nach 4 Tagen war sie völlig remittiert. Obwohl in diesem Fall die alleinige Lichtbehandlung für die Therapie der chronischen Depression wahrscheinlich genügt hätte, ist es schwierig, die Medikamente bei einer chronischen Depression vollständig abzusetzen und nur auf Licht als Monotherapie zu vertrauen (M. Terman, persönliche Mitteilung).

Fallbeispiel 2 zeigt, dass der beste Zeitpunkt der Lichttherapie bei bipolaren Patienten nicht der frühe Morgen zu sein scheint, wie für SAD empfohlen, sondern eher am Nachmittag. Diese Fallstudie bestätigt Befunde einer kürzlich veröffentlichten Studienreihe mit bipolaren Patienten [23].

Fallbeispiel 2: bipolare Depression und Lichttherapie

Eine bipolare Patientin in Novosibirsk hatte ihre ersten depressiven bzw. hypomanischen Phasen im Alter von 22 Jahren erlebt. Der Wechsel zwischen diesen zwei Zuständen erfolgte jeweils rasch (innerhalb eines Tages). Die Depression wies auch atypische Merkmale auf, welche vorwiegend aus Angst bestanden. Obwohl die Kriterien einer SAD nicht erfüllt waren, begann die Patientin im Alter von 29 Jahren eine Lichtbehandlung. Nach einer morgendlichen Lichtbehandlung ab 8 Uhr erlebte sie eine klare Aktivierung, war besser gelaunt, aber die Angst, die Reizbarkeit und ein Gefühl der Unzufriedenheit schienen sich zu erhöhen. Der negative Effekt war kurz, aber mit den täglichen Lichtbehandlungen kam dieser immer mehr in den Vordergrund. Mit einer nachmittäglichen Lichtbehandlung ab 16 Uhr fühlte sich die Patientin besser als nach Morgenlicht, ohne gemischte Zustände. Seither verwendet die Patientin eine eigene Lichttherapielampe bei sich zu Hause und benützt diese regelmässig am Nachmittag während 15–20 Minuten (K. Danilenko und A. Putilov, persönliche Mitteilung).

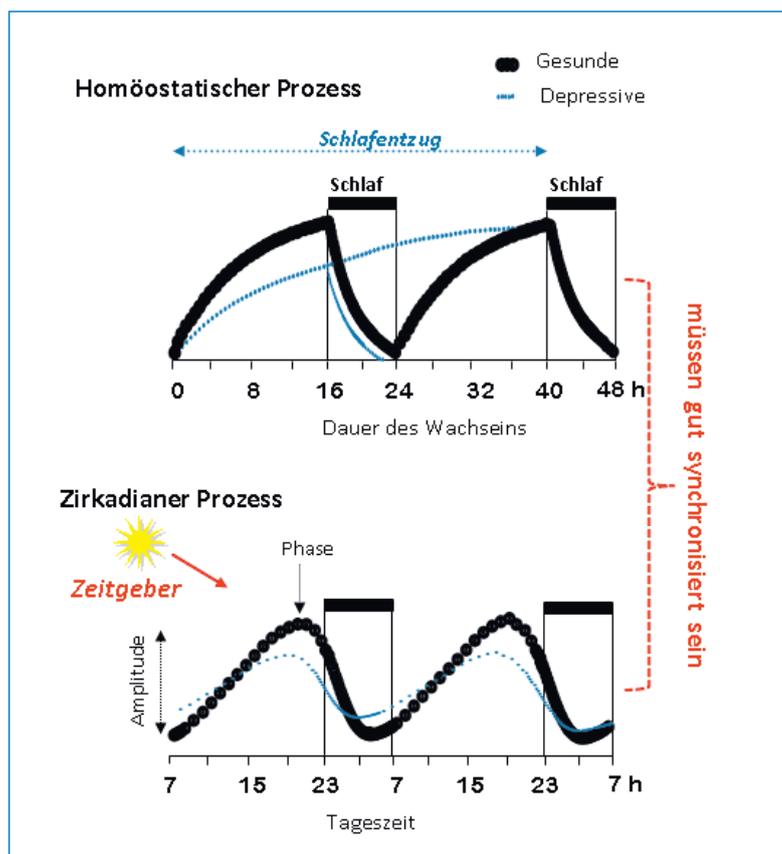


Abbildung 2

Schematische Darstellung des 2-Prozess-Modells der Schlafregulation. Ein homöostatischer Prozess (Schlafdruck) steigt während des Wachseins und wird im Schlaf abgebaut. Eine endogene innere Uhr (im SCN), synchronisiert von Zeitgeber wie Tageslicht, gibt den 24-Stunden-Takt an (zirkadianer Prozess). Das Timing und die Struktur des Schlafes werden durch Wechselwirkungen zwischen diesen zwei Prozessen reguliert. Eine gute Synchronisation ist notwendig für gute Schlafqualität und Tageswachheit. Mögliche Abweichungen bei depressiven Patienten (blaue gestrichelte Linie) sind a) abnormaler Aufbau des Schlafdruckes (deshalb könnte eine Nacht Schlafentzug diesen Prozess normalisieren); b) zu tiefe zirkadiane Amplitude (ein schwacher Rhythmus ist schlecht synchronisiert) und/oder c) abnormale zirkadiane Phase (hier als Beispiel zu frühes Maximum und Minimum).

Obwohl die neuen Anwendungen erst mit Einzelstudien belegt sind, hat die Lichttherapie gute Wirkung bei anderen psychiatrischen Erkrankungen mit Schlaf-Wach-Störungen gezeigt (z.B. bei der Bulimie [24], ADHD bei Erwachsenen [25], bei Borderline-Persönlichkeits-erkrankung [26] und bei Alzheimer-Demenz [27]).

Neue Anwendungen zeichnen sich auch in der inneren Medizin ab, z.B. bei Patienten mit schlechter Schlafqualität und einer Tag-Nacht-Rhythmus-Störung nach einer Nierentransplantation; eine Studie dazu wird zurzeit durchgeführt [28].

Im Spital sind die Nächte oft lang wie im Winter und die Tage kurz. Tagsüber wird abgedunkelt, oder nur ein blaues Licht brennt, und in der Nacht wird die Dunkelheit mit einem Dämmerlicht aufgehellt. Das bedeutet, dass die Zeitgeberwirkung des Lichtes und die Unterschiede zwischen Tag und Nacht stark abgeschwächt sind. Den Patienten wird somit tagsüber ein grosser Teil des Lichtes vorenthalten. Das kann zur Folge haben, dass die Patienten einen fragmentierten Schlafzyklus entwickeln, sich über Müdigkeit beklagen, eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit aufweisen, Stimmungsschwankungen erleben, eine geschwächte Immunfunktion haben, ein erhöhtes Risiko für Diabetes Typ 2 entwickeln und an Gewicht zunehmen [29]. Die Lichtintensität in den Räumen beeinflusst sogar die Aufenthaltsdauer im Spital [30–34].

Auch im Bereich der Altenpflege wird Lichttherapie immer wichtiger, um Schlafstörungen zu beheben und allgemeine Antriebslosigkeit zu verringern [35, 36].

Dunkeltherapie

Im Gegensatz zur Lichttherapie wirkt die sogenannte «Dunkeltherapie» (den Patienten werden längere Nächte verordnet) bei Manie [37] und kann das «rapid cycling» zwischen Depression und Manie unterbrechen [38, 39]. Obwohl theoretisch interessant, ist die Dunkeltherapie wenig praktikabel. Eine realistischere Alternative wäre die Benützung von Brillen mit bernsteinfarbenen Gläsern, die das chronobiologisch wirksamste Licht im blauen Wellenlängenbereich herausfiltern. Auf diese Art erreicht man eine Art «biologische Dunkelheit» für das nicht-visuelle zirkadiane System, ohne die visuelle Funktion stark einzuschränken [40].

Wachtherapie

Weltweit haben Tausende von Patienten von der Wachtherapie (Schlafentzug) profitiert [6]. Leider hat sich diese einfache Therapie in der Depressionsbehandlung nicht richtig durchgesetzt. Das kann auch am scheinbaren Paradox liegen, jemandem mit Schlafproblemen den Schlaf zu verwehren. Deshalb spricht man in den letzten Jahren eher von der Wachtherapie als von der Schlafentzugstherapie. Anstatt den ersehnten Schlaf zu entziehen, wird dem depressiven Patienten mehr «gute Wachzeit» empfohlen. Als Alternative zum totalen Schlafentzug wirkt partieller Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte genauso gut. So kann der Patient früh zu Bett gehen, ein paar Stunden Tiefschlaf haben, um 1 oder 2 Uhr nachts aufwachen und für den Rest der Nacht wach bleiben. In der «Schlafphasen-Verschiebungsbehandlung» wird der Schlaf nicht entzogen, sondern um 5–6 Stunden ververschoben, bis nach ein paar Tagen eine Besserung

(antidepressive Wirkung) eintritt. Der wichtigste Faktor für die antidepressive Wirkung mit diesem Verfahren ist nicht der Schlafentzug, sondern das Wachsein in der zweiten Hälfte der Nacht.

Der Hauptgrund aber, warum sich die Wachtherapie bei Depressionen nicht etabliert hat, ist die zwar schnelle, aber meistens nur kurz anhaltende antidepressive Wirkung. Die Mehrheit der Patienten fällt teilweise in die Depression zurück, sobald sie sich einen Erholungsschlaf gönnt.

Warum ist es aber trotzdem sinnvoll, die Wachtherapie als antidepressive Behandlungsform weiterzuverfolgen, wenn die Verbesserung nur vorübergehend ist? Keine bisherige medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlung wirkt so schnell wie die Wachtherapie – innerhalb Stunden. Deshalb ist es für die tägliche Praxis wichtig, diese initiale Verbesserung, die durch die Wachtherapie schnell erreicht wird, möglichst lange aufrechtzuerhalten. In den letzten Jahren sind verschiedene Kombinationen mit anderen Methoden entwickelt worden, um einen Rückfall möglichst lange zu verhindern. Schon seit über 10 Jahren kombiniert eine Gruppe von Psychiatern in Mailand erfolgreich die Wachtherapie mit Lichtbehandlung und mit Medikamenten [41]. Bei bipolaren Patienten ist die Kombination mit Lithium wirksam (siehe Fallbeispiel 3), bei unipolarer Depression eher mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Negative Nebenwirkungen wie zum Beispiel ein verstärkter und häufiger Wechsel zwischen (hypo-)manischen und depressiven Zuständen blieben aus [41].

Fallbeispiel 3: bipolare Depression und Wachtherapie
Eine 51-jährige Frau mit einer schwierig behandelbaren bipolaren Störung Typ I wurde während einer depressiven Episode von acht Monaten in der Klinik San Raffaele in Mailand hospitalisiert. Ausser der Lithiumbehandlung, welche erhöht wurde, stoppte man die bisherige medikamentöse Behandlung. Nach fünf depressiven Episoden und drei Zwangseinweisungen in das Spital innerhalb der letzten 2 Jahre hatten die Patientin und ihr Umfeld wenig Erwartungen. Die Patientin wurde mit drei aufeinander folgenden Zyklen von totalem Schlafentzug (Wachtherapie) behandelt, auf die jeweils eine Schlaferholungsnacht folgte. Nach der ersten Wachtherapie zeigte sich bei der Patientin eine rasche und vollständige Besserung der Depressionssymptomatik verbunden mit einem euthymischen Zustand am frühen Morgen. Auf den ersten Erholungsschlaf folgte ein teilweiser, aber deutlicher Rückfall in die Depression. Die zweite Folge der Wachtherapie führte wiederum zu einer vollständigen Verbesserung der Depressionssymptomatik, überraschenderweise ohne Rückfall nach dem Erholungsschlaf. Nach der dritten Wachbehandlung konnte dieser Zustand für Tage aufrechterhalten werden, und die Patientin wurde aus dem Spital entlassen. Die Lithium-Plasmakonzentration wurde für die nächsten 6 Monate hoch gehalten und dann auf einen Zielwert von 0,75 mEq/l reduziert. 9 Jahre später ist die Patientin immer noch euthymisch. Sie nimmt immer noch Lithium, welches ihre moderaten saisonalen Stimmungsschwankungen stabilisiert, die ein Leben lang aufgetreten sind. Ihr

Bruder, der an einer schweren bipolaren Störung litt, zeigte ebenfalls eine gute Resonanz sowohl auf die Wochtherapie für die Behandlung seiner Depressionen als auch auf die Dunkeltherapie für die Behandlung seiner manischen Zustände (F. Benedetti, persönliche Mitteilung).

Melatonin

Exogenes Melatonin wirkt wie Licht als Zeitgeber für die Synchronisierung und Stabilisierung zirkadianer Rhythmen und des Schlaf-Wach-Zyklus [10]. Akut kann Melatonin Schläfrigkeit verursachen, die durch die melatonininduzierte Vasodilatation an den Händen und Füßen entsteht. In der Folge kommt es zu einem Wärmeverlust mit einem anschließenden Rückgang der Körpertemperatur. Diese physiologischen Melatoninwirkungen begünstigen ein schnelleres Einschlafen [42]. Melatonin kann man aber nicht als Hypnotikum bezeichnen, da es im Gegensatz zu Benzodiazepinen und anderen Hypnotika nur eine geringe Wirkung auf das Hirnstrombild im Nachtschlaf hat [10]. Es reichen sehr geringe Dosen aus (~1 mg), um die oben erwähnten Wirkungen von Melatonin zu erzielen. Zudem werden sehr selten Nebenwirkungen dokumentiert, meistens im Zusammenhang mit der Schläfrigkeit. Häufig wird Melatonin aufgrund der Zeitgeberwirkung bei Jetlag eingesetzt, aber in der klinischen Praxis auch bei sehbehinderten und blinden Personen mit zirkadianen Schlafstörungen, wo gewöhnliche Schlafmittel kaum Wirkung zeigen und Licht als Zeitgeber nicht wirken kann [43]. Für ältere Patienten mit Schlafstörungen wurde in der Schweiz kürzlich ein «slow-release»-Präparat zugelassen (Circadin®, mit 2 mg Melatonin pro Retardtablette). Melatonin selbst ist kein Antidepressivum, sondern es wirkt höchstwahrscheinlich via Verbesserung und Stabilisierung des Schlafes positiv auf die Depression. Seit kurzem sind in den USA Melatoninagonisten (Ramelteon, Tasimelteon) erhältlich, die bei der Insomniebehandlung zum Einsatz kommen [43]. Es gibt aber immer noch keine Studien, die zeigen, dass Melatoninagonisten bessere Wirkungsprofile erzielen als das «natürliche» Hormon Melatonin.

Als erstes pharmakologisches «Chronotherapeutikum» wurde das Antidepressivum Agomelatin (Valdoxan®) kürzlich zugelassen. Mit Kombinationswirkung als Melatoninagonist (mit den oben erwähnten schlafförden-

den und synchronisierenden Eigenschaften) und als Serotoninantagonist (für die antidepressive Komponente) soll es erfolgreich bei Depressiven mit zirkadian bedingten Schlafstörungen zum Einsatz kommen [44].

Zusammenfassung

Eine Übersicht chronotherapeutischer Behandlungsmöglichkeiten, welche als Zusatztherapie zur üblichen Depressionsbehandlung empfohlen werden, ist in Tabelle 1  aufgeführt [11].

Die Behandlungen können in flexibler Weise Schritt für Schritt je nach Ansprechen des Patienten eingeführt werden, wie im Folgenden beispielhaft kombiniert:

1. Alle depressiven Patienten können als Erstes mit Lichttherapie behandelt werden. Der Zeitpunkt der Behandlung von 10000 Lux für 30 Minuten wird optimal auf den «Chronotypus» des Patienten abgestimmt (der «Chronotypus» wird aufgrund des MEQ ermittelt). Das Timing des Lichts bleibt zunächst über zwei Wochen konstant. Je nach Ansprechen des Patienten auf die Lichtbehandlung kann die Dosierung des Lichts geändert werden, indem man die Dauer der Lichttherapie schrittweise um 15 Minuten alle paar Tage erhöht.

2. Patienten, die sich für eine Wochtherapie entscheiden, wird eine Nacht lang der Schlaf entzogen. Anschließend werden sie mit einer morgendlichen Lichttherapie behandelt, entsprechend Punkt 1.

3. Das «komplette Chronotherapie-Paket» umfasst eine Nacht mit Schlafentzug, gefolgt von einer morgendlichen Lichttherapie, wie unter Punkt 2 aufgeführt. Nach der Erholungsnacht, die dem Schlafentzug folgt, geht der Patient anschließend fünf Stunden früher als üblich ins Bett und steht fünf Stunden früher als üblich auf («Phasenvorverschiebungstherapie»). Am darauffolgenden Tag wird der Schlaf auf drei Stunden früher als üblich vorverschoben, und am dritten Tag und an den darauffolgenden Tagen wird der Schlaf und die Aufstehzeit um eine Stunde früher als üblich konstant gehalten.

Eine engmaschige Überwachung des Zustands des Patienten ist nötig und hilft zu entscheiden, welche chronotherapeutische Massnahme als Nächstes in die Behandlung aufgenommen werden könnte. Die komplette Kombination von wiederholtem Schlafentzug und/oder Phasenvorverschiebungstherapie dürfte nur für therapieresistente Patienten erforderlich sein.

Tabelle 1. Chronotherapien zur Behandlung der Depression.

Individuell zeitlich abgestimmte morgendliche Lichttherapie ist die Behandlung erster Wahl für die Winterdepression (SAD).
Lichttherapie für die nicht-saisonale Depression braucht längere Behandlungszeit (mit oder ohne antidepressive Medikation).
Wochtherapie (ein Ganz-Nacht-Schlafentzug oder partieller Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte) ist die schnellstwirksame antidepressive Behandlungsmethode.
Mehrere Zyklen Wochtherapie (auf die jeweils eine Erholungsnacht folgt) können die antidepressive Wirkung aufrechterhalten.
Phasenvorverschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus mit dem Ziel, die antidepressive Wirkung der Wochtherapie aufrechtzuerhalten.
Individuell zeitlich abgestimmte morgendliche Lichttherapie mit dem Ziel, die antidepressive Wirkung der Wochtherapie aufrechtzuerhalten.
Dunkeltherapie mit dem Ziel, das «rapid cycling» (Switch zwischen Depression und Manie) zu stoppen oder die Manie zu behandeln.
Melatonin zur Behandlung einer zirkadian bedingten Schlafstörung.
Abendliche Melatoningabe, um die phasenvorverschiebende Wirkung einer morgendlichen Lichttherapie zu verstärken.

Sowohl die Wach- als auch die Lichttherapie erfüllen die Anforderungen kostengünstiger und schnell wirksamer Antidepressiva. Lichttherapie ist als Therapie der ersten Wahl für SAD anerkannt (MiGeL-Liste), aber noch nicht für andere Indikationen. Obwohl SAD erst 1987 als Krankheit beschrieben und anerkannt wurde, geht man davon aus, dass je nach Breitengrad ca. 4% (Florida) bis 28% (Alaska) der Menschen unter der leichten und schweren Form von SAD leiden. Zudem gibt es andere psychiatrische Erkrankungen wie zum Beispiel die Borderline-Persönlichkeitsstörung und die Bulimie, die saisonale Komponenten aufweisen. Auch sind zirkadiane Schlaf-Wach-Störungen bei psychiatrischen Erkrankungen wie bei der nicht-saisonalen Depression und Schizophrenie weit verbreitet. Es ist anzumerken, dass die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethoden in wissenschaftlichen Studien bei psychischen Erkrankungen mit saisonaler Komponente und/oder zirkadianen Schlaf-Wach-Störungen klar bewiesen wurde (im Gegensatz zu homöopathischen Heilmethoden, die zurzeit in der Diskussion der krankenkassepflichtigen Alternativbehandlungen stehen). Daher empfiehlt es sich, bei vorliegender Saisonalität und/oder zirkadianer Schlaf-Wach-Störung bei psychiatrischen Erkrankungen chronotherapeutische Massnahmen einzusetzen, obwohl diese zurzeit nicht von den Krankenkassen gedeckt werden. Eine fehlende Lobby (chronotherapeutische Massnahmen wie Licht und Wachsein sind nicht patentierbar) ist wahrscheinlich der Hauptgrund, dass diese beiden biologisch gut untersuchten und evidenzbasierten Methoden die Anerkennung durch die Krankenkassen und die breitere Anwendung in der täglichen Praxis (noch) nicht finden.

CME www.smf-cme.ch

1. Welche Antwort ist *falsch*? Die saisonale Depression ist im Winter zu spüren und verschwindet im Frühling wieder. Sie äussert sich mit folgenden Symptomen:
 A Müdigkeit, Niedergeschlagenheit.
 B Erhöhtes Schlafbedürfnis oder Gewichtszunahme.
 C Lichtempfindlichkeit.
 D Konzentrations-, Libidoschwäche.
 E Heisshunger auf Kohlehydrate.
2. Eine hochbetagte gesunde Frau von 85 Jahren geht relativ früh (21.30 Uhr) zu Bett und schläft nach kurzer Zeit ein. Nach 5 Stunden Schlaf wacht sie jeweils mitten in der Nacht auf und kann nicht mehr einschlafen. Sie fühlt sich tagsüber müde, will aber kein Nickerchen machen, da sie ihr Leben lang keine Nickerchen machte und nicht der «Siestatyp» sei. Sie entscheiden sich für eine chronotherapeutische Behandlungsmethode – welche ist die erfolversprechendste?
 A Lichttherapie in der Nacht nach dem Aufwachen der Patientin.

Websites

www.cet.org – Diese gemeinnützige Website wurde eingerichtet, um Ärzten und Patienten praktische Informationen über alle Aspekte der Lichttherapie zu bieten. Auch kann man dort online den Chronotyp-Fragebogen (MEQ) und Saisonalitäts-Fragebogen beziehen. Die Website wird kontinuierlich auf den neuen Stand gebracht und durch Übersetzungen in mehrere Sprachen erweitert.

www.chronotherapeutics.org – ein klinisches Diskussionsforum für Ärzte und Psychologen, die Wach- und Lichttherapie in der Praxis anwenden.

Korrespondenz:

Prof. em. Anna Wirz-Justice, PhD
 Zentrum für Chronobiologie
 Universitäre Psychiatrische Kliniken
 Wilhelm Klein-Strasse 27
 CH-4012 Basel
anna.wirz-justice@unibas.ch

Empfohlene Literatur

- Roenneberg T. Wie wir ticken. Die Bedeutung der Chronobiologie für unser Leben. Köln: Dumont; 2010.
- Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev.* 2007;11:509–22.
- Terman M, Terman JS. Light therapy. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th Edition. St. Louis Elsevier/Saunders; 2010. p. 1682–92.
- Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy*. Basel: S. Karger; 2009.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

- B Ein «slow release»-Melatoninpräparat vor dem Zubettgehen.
 - C Licht vor dem Zubettgehen.
 - D Schlafentzug.
 - E Schlafentzug gefolgt von morgendlicher Lichttherapie.
3. Eine 36-jährige Frau stellt sich in der Hausarztpraxis vor. In den letzten Jahren leide sie phasenweise an extremer Hypersomnie und Tagesmüdigkeit. Auch habe sie bei der Arbeit grosse Mühe mit der Konzentration und ihrem Gedächtnis und fühle sich generell traurig. Diese Symptome treten nur im Winter auf und sind begleitet von einem starken Drang, «Süßes» zu konsumieren. Um welche Störung könnte es sich bei dieser Frau handeln?
 A Schichtarbeitersyndrom.
 B Primäre Insomnie.
 C Depressive Verstimmung.
 D Saisonale Winterdepression.
 E Burn-out.

Zirkadiane Rhythmen und Depression: chronobiologische Behandlungsmöglichkeiten

Rythmes circadiens et dépression: possibilités de traitements chronobiologiques

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Papousek M. Chronobiologische Aspekte der Zykllothymie. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1975;43:381–440.
- 2 Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* 2008;23:571–585.
- 3 Terman M, Terman JS. Light therapy. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 5th ed. St. Louis: Elsevier/Saunders; 2010:1682–92.
- 4 Partonen T, Pandi-Parumal SR, eds. *Seasonal Affective Disorder: Practice and Research.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2010.
- 5 Terman M. Evolving applications of light therapy. *Sleep Med Rev* 2007;11:497–507.
- 6 Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry.* 1999;46:445–453.
- 7 Roenneberg T. *Wie wir ticken. Die Bedeutung der Chronobiologie für unser Leben.* : Dumont Verlag; 2010.
- 8 Challet E. Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinol.* 2007;148:5648–55.
- 9 Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci.* 2008;31:27–36.
- 10 Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol.* 2003;15:1–6.
- 11 Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for Affective Disorders. A Clinician's Manual for Light and Wake Therapy.* Basel: S. Karger AG; 2009.
- 12 Wirz-Justice A, Schröder CM. Chronobiologie und Lichttherapie. In: Ausfeld-Hafter B, Fischer L, Heusser P, eds. *Chronobiologie: Zeitordnung von Lebensvorgängen.* Bern: Peter Lang Verlag; 2010; 16:105–123.
- 13 Daan S, Beersma DGM, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol Regulatory Integr Comp Physiol.* 1984;246:R161–R183.
- 14 Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet.* 2002; 360: 1840–42.
- 15 Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, Wacker H. Seasonality in affective disorders in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand* 2003;418 (Suppl):92–95.
- 16 Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *The Cochrane Library,* 2004; CD004050.
- 17 Even C, Schröder CM, Friedman S, Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Aff Disord.* 2007;108:11–23.
- 18 Lieveise R, Van Someren EJ, Nielen MM, Uitdehaag BM, Smit JH, Hoogendijk WJ. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:61–70.
- 19 Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry* 2011;72:5 April epub doi:10.4088/JCP.4010m06188blu.
- 20 Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:648–653.
- 21 Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(Suppl.):1–28.
- 22 Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, et al. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J Aff Disord* 1996;37 109–120.

- 23 Sit D, Wisner KL, Hanusa BH, Stull S, Terman M. Light therapy for bipolar disorder: a case series in women. *Bipolar Disord.* 2007;9:918–927.
- 24 Lam RW, Goldner EM, Solyom L, Remick RA. A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 1994;51:744–750.
- 25 Rybak YE, McNeely HE, Mackenzie BE, Jain UR, Levitan RD. An open trial of light therapy in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1527–1535.
- 26 Bromundt V, Kyburz S, Dammann G, Wirz-Justice A, Cajochen C. Effect of light treatment on circadian rhythms, rest-activity cycles and well-being in women with emotional instability of the borderline type. *Society for Light Treatment and Biological Rhythms Abstract* 2010; 22:20.
- 27 Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:2642–2655.
- 28 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01256983?term=transplantation+AND+Light&rank=3>.
- 29 Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2005;99:2008–2019.
30. Beauchemin KM, Hays P. Sunny hospital rooms expedite recovery from severe and refractory depressions. *J Affect Disord.* 1996;40:49–51.
- 31 Beauchemin KM, Hays P. Dying in the dark: sunshine, gender and outcomes in myocardial infarction. *J R Soc Med.* 1998;91:352–354.
- 32 Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *J Affect Disord.* 2001;62:221–223.
- 33 Wakamura T, Tokura H. Influence of bright light during daytime on sleep parameters in hospitalized elderly patients. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2001;20:345–351.
- 34 Staedt J, Pless-Steinkamp C, Herfeld F, Gudlowski Y, Wirz-Justice A. Einfluss erhöhter Lichtintensität auf die Verweildauer von stationär behandelten depressiven Patienten *Nervenheilkunde.* 2009;28:223–226.
- 35 Shochat T, Martin J, Marler M, Ancoli-Israel S. Illumination levels in nursing home patients: effects on sleep and activity rhythms. *J Sleep Res.* 2000;9:373–379.
- 36 De Lepeleire J, Bouwen A, De Coninck L, Buntinx F. Insufficient lighting in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc.* 2007;8:314–317.
- 37 Barbini B, Benedetti F, Colombo C, et al. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord.* 2005;7:98–101.
- 38 Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry.* 1998;43:822–828.
- 39 Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1075–1077.
- 40 Phelps J. Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade. *Med Hypotheses.* 2008;70:224–229.
- 41 Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev.* 2007;11:509–522.
- 42 Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature.* 1999;401:36–37.
- 43 Arendt J, Rajaratnam S. Melatonin and its agonists: an update. *Brit J Psychiatry.* 2008;193:267–269.
- 44 Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22:283–291.