

## **Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus bei psychiatrischen Erkrankungen**

Vivien Bromundt

### **Zusammenfassung**

*Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus manifestieren sich in Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, kognitiven Leistungseinbussen sowie Stimmungsverschlechterungen. Sie sind bei psychiatrischen Patienten häufig anzutreffen. Dies beruht auf einer engen Beziehung zwischen Funktionsstörungen der inneren Uhr, der Schlafregulation und der psychischen Gesundheit. Mechanismen auf genetischer Ebene der zirkadianen Rhythmusentstehung und Störungen der Neurotransmittersignale können bei beiden Krankheiten involviert sein. Im Weiteren begünstigen sich zirkadiane Störungen und psychische Erkrankungen über ihre Begleitsymptome wie Stress oder soziale Isolation gegenseitig. Aktimetrie zur objektiven Erfassung des Schlaf-Wach-Rhythmus und Melatoninmessungen im Speichel werden eingesetzt, um zirkadiane Schlaf-Wach-Störungen bei psychiatrischen Patienten zu diagnostizieren. Chronobiologische Behandlungsmethoden wie Lichttherapie, Dunkel- und Wachtherapie stabilisieren den zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus und haben aktivierende, antidepressive oder stimmungsausgleichende Wirkung. Sie unterstützen erfolgreich die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen.*

### **Grundlagen zirkadianer Rhythmen des Menschen**

Der 24h-Zyklus des Hell-Dunkel-Wechsels von Tag und Nacht ist ein offensichtlicher, vorhersehbarer Rhythmus unserer Umwelt. Organismen auf der Erde haben sich im Laufe der Evolution an diesen zyklischen Wechsel angepasst. So zeigen die meisten Prozesse im Körper, die psychische Verfassung und die kognitive Leistungsfähigkeit tageszeitabhängige Veränderungen, die von einer inneren Uhr gesteuert werden. Der Haupttaktgeber zur Generierung dieser Rhythmen liegt im suprachiasmatischen Kern (SCN) im vorderen Hypothalamus.

Dieser Rhythmusgenerierung liegt ein molekularer transkriptionaler-translatinaler Rückkoppelungsmechanismus zugrunde: die Transkriptionsfaktoren CLOCK und BMAL1 führen zur Expression der sogenannten „Uhrengene“ wie *Period* oder *Chryptochrome*, die wiederum durch Rückkoppelung die eigene Genexpression regulieren [1]. Solche molekularen Oszillatoren sind in den meisten Zellen des Menschen zu finden. Diese peripheren Uhren steuern auch die rhythmischen Schwankungen von Gewebe- und

Organ-spezifischen metabolischen und physiologischen Funktionen. Das zirkadiane System besteht somit aus einem Netzwerk von vielen autonomen Oszillatoren. Die zentrale innere Hauptuhr im SCN synchronisiert die peripheren Taktgeber im Körper, damit sich die verschiedenen Prozesse im Körper synchron auf Ruhe und Aktivität einstellen.

Das genetische Programm oszilliert zirkadian (lat. circa=ungefähr, dies=der Tag), also unterscheidet sich geringfügig vom exakt 24-h Tag und ist normalerweise etwas länger. Das Taktsignal im SCN wird Tag für Tag mit dem exakt 24-h Rhythmus von Tag und Nacht synchronisiert (=Entrainment), was über äussere Zeitgeber gewährleistet wird [2] (Abb.1). Entrainment stärkt die innere Synchronisation. Das Licht bzw. der Hell-Dunkel-Wechsel von Tag und Nacht ist der stärkste Zeitgeber [3], aber auch körperliche Anstrengung, Mahlzeiten und soziale Faktoren können als Zeitgeber auf das zirkadiane System einwirken [4]. Lichtsignale werden von nicht-bildgebenden, Melanopsin-haltigen retinalen Ganglienzellen, die am sensitivsten auf kurzwelliges Licht im Blaulichtbereich reagieren (480nm), sowie von den Zapfen und Stäbchen aufgenommen und über den retinohypothalamischen Trakt direkt an den SCN weitergeleitet [5]. Die Taktgabe des SCN wird dann über neuronale und humorale Wege an die Oszillatoren in der Peripherie weitergeleitet und bekommt selber Rückmeldung aus der Peripherie und der dort generierten Rhythmen der Prozesse im Körper [6]. Die Epiphyse (Pinealis, Zirbeldrüse) ist ein bedeutendes Zielorgan der SCN-Efferenzen. Dort findet die nächtliche Synthese und Freisetzung des Dunkelhormons Melatonin statt. Der SCN steuert die Ausschüttung von Melatonin und erhält gleichzeitig Rückmeldung über die Menge des zirkulierenden Melatonins [7]. Melatonin wird üblicherweise als Marker für die Phase der zirkadianen Uhr verwendet.

*Abbildung 1 hier*

Fehlende und schwache Zeitgeber führen zu *desynchron* tickenden Uhren und Störungen im zirkadianen System. Starke Zeitgeber sind wichtig für gutes Entrainment und die Synchronisation zirkadianer Rhythmen. Gutes Entrainment fördert die Schlafqualität, die Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden allgemein.

### **Schlafregulation und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus**

Der Schlaf-Wach-Rhythmus ist der am besten beobachtbare zirkadiane Rhythmus des Menschen. Der Schlaf wird einerseits über das zirkadiane System gesteuert, aber auch der Schlaf-Wach-homöostatische Prozess ist an der Regulation der Schlafzeiten, der Schlafdauer und Schlafqualität beteiligt („Zwei-Prozess-Modell“) [8]. Dieser

homöostatische Prozess beschreibt das wachsende Schlafbedürfnis je länger man wach ist. Die Regulierung des Schlafs über den zirkadianen und den homöostatischen Prozess ist eine komplexe Interaktion zwischen verschiedenen zerebralen Kernen und Neurotransmittersystemen, die gemeinsam entweder den Zustand von Schlaf oder Wachsein auslösen [9,10].

Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus treten auf, wenn eine Desynchronisation endogener zirkadianer Rhythmen mit dem äusseren 24-h Tag vorliegt. Hauptsymptome sind Ein- und Durchschlafschwierigkeiten, exzessive Tagesmüdigkeit, eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit und schlechte Stimmung. Die Internationale Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD) unterscheidet folgende Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus [11,12]:

Patienten mit einem *verzögerten und vorverschobenen Schlafphasen-Syndrom* zeigen eine chronische oder rezidivierende Unfähigkeit zu sozial erwünschten Zeiten einzuschlafen und aufzustehen – sie haben, entsprechend der Taktgabe ihrer inneren Uhr, extrem späte bzw. extrem frühe Schlafzeiten. Die *unregelmässige Schlaf-Wach-Rhythmus-Störung* liegt vor, wenn mehrere Schlaf- und Wachphasen in kürzeren Abständen und unorganisiert über den 24-h Tag verteilt auftreten. Bei der *Nicht-24-h-Schlaf-Wach-Rhythmus-Störung*, auch freilaufende Schlaf-Wach-Störung genannt, sind die Schlaf-Wach-Zyklen und/oder der innere Rhythmus nicht mit dem 24-h Hell-Dunkel-Wechsel synchronisiert. Diese Erkrankung kommt sehr häufig bei blinden Patienten vor, die den äusseren Zeitgeber Licht nicht mehr detektieren können und somit den zirkadianen Rhythmus der inneren Uhr nicht an den 24-h Tag anpassen. Klare Desynchronisationen der inneren Uhr mit der äusseren Zeit sind zudem bei Schichtarbeitern und Zeitzone-Flügen (*Jetlag-Syndrom*) zu beobachten.

Im Weiteren werden *zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen im Rahmen von organischen Erkrankungen oder im Rahmen von Medikation und Substanzmissbrauch* aufgeführt.

### **Zirkadiane Störungen und psychiatrische Erkrankungen**

Zirkadiane Störungen können sich grundlegend auf den Schlaf auswirken und Störungen der Stimmung, Denkfähigkeit und verschiedener Körperfunktionen nach sich ziehen [13]. Symptome wie Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Beeinträchtigungen im Denken und Stimmungsverschlechterungen und -schwankungen sind gerade bei neuropsychiatrischen Erkrankungen häufig zu beobachten. Tatsächlich zeigen sich Störungen biologischer Rhythmen und Schlafstörungen bei bis zu 80% der Patienten mit Depressionen oder schweren psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie [14]. Bei depressiven Patienten

wurden zirkadiane Auffälligkeiten bei verschiedenen psychischen und physischen Prozessen gefunden [15]. So wurden geringere zirkadiane Amplituden der Körperkerntemperatur [16] und des Melatonins [17] beobachtet oder phasenvorverschobene Kortisol- und NoradrenalinKonzentrationen im Plasma entdeckt [18]. Andererseits wurde bei 75% der Patienten mit einem verzögerten Schlafphasensyndrom eine vorausgehende oder gegenwärtige Depression diagnostiziert [19]. Das verzögerte Schlafphasensyndrom wurde auch mit der bipolaren Störung assoziiert [20] und andere Studien zeigten eine zirkadiane Instabilität mit unregelmässigen Schlaf-Wach-Zeiten bei dieser Patientengruppe [21]. Auffallende zirkadiane Schlaf-Wach-Störungen wie instabile, phasenverschobene und fragmentierte Schlaf-Wach-Rhythmen sowie desynchrone Melatonin- und Schlafrhythmen wurden bei Patienten mit Schizophrenie gefunden [22,23].

Eine weitere Störung des zirkadianen Systems beschreibt die zeitliche Diskrepanz zwischen Schlaf-Wach-Rhythmen an freien gegenüber Arbeitstagen aufgrund sozialer Verpflichtungen. Dieser *soziale Jetlag* ist ebenfalls negativ mit dem psychischen Wohlbefinden korreliert [24,25]. Derartige zirkadiane Störungen sowie mangelndes Entrainment und geringere Amplituden zirkadianer Rhythmen kommen bei Patienten häufig vor, sind aber nicht spezifisch für eine psychiatrische Erkrankung.

### **Gemeinsame Wirkmechanismen und gegenseitige Begünstigung**

Fortschritte in der chronobiologischen Forschung der letzten Jahre nähern sich den Mechanismen, die sowohl neuropsychiatrischen Erkrankungen wie auch Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus gemeinsam sind. Auf molekularer Ebene, im Tiermodell und beim Menschen, wurden Zusammenhänge von Komponenten von Uhrengenen oder Polymorphismen dieser Gene mit neuropsychiatrischen Zuständen gefunden (für eine Übersicht [26]). Zudem können Störungen der Neurotransmittersysteme – ein zentrales Phänomen bei psychischen Veränderungen – auf verschiedenen Ebenen auf Schlaf-Wach-Mechanismen einwirken. So steuert der SCN während des Wachseins über angrenzende, hypothalamische Neuronenkerne die Ausschüttung von Orexin im lateralen Hypothalamus und in Folge die Sekretion von wachheitsfördernden Monoaminen wie Serotonin, Noradrenalin, Dopamin und Histamin. Zugleich werden die Ausschüttung von schlaffördernden Neurotransmittern wie Gamma-Aminobuttersäure und Galanin im ventrolateralen präoptischen Kern gehemmt [9]. Abnormitäten dieser Neurotransmittersysteme unterliegen sowohl Schlafstörungen wie auch Psychosen und Depressionen. Psychische Auffälligkeiten können sich so negativ auf den Schlaf-Wach-Rhythmus auswirken und umgekehrt [14,25].

Die präzisen Mechanismen der Pathophysiologie zirkadianer Störungen und ihre Beziehung zu psychiatrischen Erkrankungen sind noch weitgehend unbekannt. Neuere Forschungsergebnisse führten zur Annahme, dass Mechanismen auf molekularer Ebene der zirkadianen Uhr und Störungen der Neurotransmittersignale psychiatrischen und zirkadianen Störungen gemeinsam sind [25](Abb. 2). Zudem sind Begleiterscheinungen einer zirkadianen Schlaf-Wach-Störung wie kognitive Probleme, die Entstehung oder Verschlechterung zahlreicher gesundheitlicher Probleme, die Aktivierung der Stressachse oder Entwicklungsstörungen bei Kindern Faktoren, die eine psychischen Erkrankung begünstigen können. Auf der anderen Seite fördern der soziale Rückzug und die damit verbundene mangelnde Lichtexposition sowie Medikamente die Entstehung und Aufrechterhaltung von zirkadianen Störungen bei psychiatrischen Patienten. Abnorme Stressreaktionen, wie sie bei Patienten mit affektiven Störungen vorkommen können, interagieren ebenfalls mit dem zirkadianen System [27]. Die Produktion von Kortisol in der Nebennierenrinde unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, mit höchsten Werten am Morgen und niedrigsten Werten am Abend. Abnorme Stressreaktionen können die zirkadiane Regulation des Kortisols übersteuern und stören [28].

*Abbildung 2 hier*

### **Diagnostik**

Schlafstörungen sind zwar Teil der Diagnosekriterien für psychiatrische Erkrankungen, dennoch werden zirkadiane Desynchronisationen beim psychiatrischen Patienten wenig untersucht und chronobiologische Behandlungsmethoden selten angewandt.

Für die Erkennung von Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus ist es wichtig, im Anamnesegespräch den Schlaf nicht isoliert, sondern als Teil des 24-h-Rhythmus zu betrachten. Fragen über Regelmässigkeit, Häufigkeit, Dauer und Zeitpunkt von Zeitgebern wie Lichtverhältnisse, Bewegung und Sport, soziale Verpflichtungen, Bettgeh- und Aufstehzeiten sowie Mahlzeiten geben Aufschluss über Zeitgeberstärke und Zeitgeberwirkung zur richtigen oder falschen Zeit.

Ein *Schlaf-Aktivitäts-Tagebuch* kann bei der Exploration von Zeitgeberwirkung und Verhalten helfen. Zudem kann das diagnostische Interview mit *standardisierten Fragebögen zur Erfassung und Bewertung von Schlaf und Rhythmus* ergänzt werden, wie der Morgenaktivität-Abendaktivitäts-Fragebogen (MEQ [29]) zur Erfassung des Chronotypus, der Münchner Chronotyp-Fragebogen (MCTQ [30]) zur Erfassung des Chronotypus und für die Berechnung des sozialen Jetlags, der Pittsburgh Schlafqualitäts-

Fragebogen (PSQI [31]) zur Beurteilung der Schlafqualität oder die Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS [32]) zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit.

Die *Aktimetrie* ermöglicht eine objektive Aufzeichnung des Ruhe-Aktivitätsmusters über mehrere Tage. Aktimeter sind kleine, leichte, uhrenähnliche Geräte, die am nicht-dominanten Handgelenk getragen werden und bewegungsinduzierte Beschleunigungen des Arms registrieren und abspeichern. Es ist eine nicht-invasive Methode, die im Alltagsleben angewendet werden kann und von psychiatrischen Patienten sehr gut toleriert wird.

Die Aktivitätswerte werden in einem sogenannten Aktogramm dargestellt (Abb. 3a). Mit spezieller Software können Parameter zum Schlaf-Wach-Rhythmus berechnet werden, wie zum Beispiel die Ruhe-Aktivitäts-Amplitude oder die Stabilität zwischen den Tagen sowie Schlafparameter wie die Schlafeffizienz, Schlaflatenz, tatsächliche Schlafzeit und die Anzahl Wachphasen aufgrund der Bewegungen. Schlafstadien können mit Aktimetrie nicht eindeutig bestimmt werden. Zudem ist zu bedenken, dass aktimetrische Messdaten durch körperliche Aktivität oder soziale Verpflichtungen maskiert sein können. Für eine gute Interpretation der Daten helfen Zusatzinformationen, die mit einem Schlaf-Aktivitäts-Tagebuch gesammelt werden. Im Weiteren empfiehlt sich die Kombination von Aktimetrie mit einem Marker für die Phase der inneren Uhr, wie dem Melatoninprofil.

*Abbildungen 3a, b hier*

Die Produktion und Ausschüttung des Dunkelhormons Melatonin steigt normalerweise abends 1-3 Stunden vor dem Zubettgehen an, ist hoch während der Nacht, fällt morgens wieder ab und bleibt tagsüber niedrig. Gegenwärtig ist die *Messung von Melatonin* der meist gebrauchte Marker für die Phase der zirkadianen Uhr [33,34]. Für eine Bestimmung wird die Zeit des Anstiegs des Melatonins – der sogenannte *dim light melatonin onset* (DLMO) – berechnet. Dafür braucht es in den meisten Fällen nur ein Melatonin-Teilprofil in den Abendstunden. Fünf Speichelproben im Abstand von einer Stunde abends stellen eine praktikable und verlässliche Methode für ambulatorische Messungen dar. Für die Erstellung eines Melatoninprofils werden eigens dafür entwickelte Kits angeboten („Sleep-Check“®, Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch, Schweiz).

Mit dem DLMO können Desynchronisationen mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus oder mit der äusseren Zeit eindeutig diagnostiziert werden [34]. So kann beispielsweise bei Verdacht auf verzögertes Schlafphasen-Syndrom aufgrund später Schlafzeiten mit dem DLMO eine verschobene zirkadiane Phase und somit eine Störung des zirkadianen Systems bestätigt werden (Abb. 3b).

Melatoninprofil und Aktimetrie sind ausserdem wichtig für die zeitlich gezielte Behandlung zirkadianer Störungen [34]. Zudem sind die Methoden als "Feedback" für den Patienten hilfreich während der Behandlung.

### **Chronotherapie**

Chronotherapie umfasst chronobiologische Behandlungsmethoden zur gezielten Einwirkung auf die zirkadianen Rhythmen von Psyche und Körper. Die Behandlung beruht auf kontrollierten Expositionen an Umweltreizen, Verhaltensänderungen und Medikamenten, um eine Stabilisierung und Re-Synchronisation zirkadianer Rhythmen mit dem Tag-Nacht-Zyklus und eine antidepressive Wirkung zu erzielen. Chronotherapeutika umfassen insbesondere Chronohygiene, Lichttherapie, Dunkeltherapie, Melatonineinnahme sowie Wachtherapie, die häufig auch kombiniert angewandt werden. Im Weiteren wird unter Chronotherapie die Wahl des richtigen Zeitpunktes für die Medikamenteneinnahme verstanden, um die Wirksamkeit zu erhöhen und Nebenwirkungen möglichst gering zu halten.

Bei der *Chronohygiene* werden Verhaltensweisen trainiert, welche regelmässige und starke Zeitgeber zur richtigen Tageszeit fördern, um einen stabilen und gut synchronisierten Schlaf-Wach-Rhythmus zu erreichen. Bei der *interpersonellen und sozialen Rhythmus-Therapie* stehen die Regelmässigkeit sozialer Zeitgeber im Zentrum, um über die Stabilität eines sozialen Rhythmus präventiv gegen affektive Episoden bei bipolaren Patienten zu wirken [35].

Speziell konzipierte Lichttherapie-Lampen mit 7000-10000 lux Weisslicht werden bei der klassischen *Lichttherapie* eingesetzt. Sie ermöglichen eine zeitlich gezielte Lichtexposition, die zur Stabilisierung und Synchronisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus sowie Verschiebung von Rhythmen eingesetzt werden kann [36]. Normalerweise induziert Morgenlicht von 30-60min eine Phasenvorverschiebung mit früheren Schlaf- und Aufwachzeiten, Abendlicht eine Phasenverzögerung [37]. Die Wirksamkeit der Behandlung zirkadianer Störungen mit Licht ist abhängig von der zirkadianen Phase, weshalb der DLMO für die Berechnung der Expositionszeit von Vorteil ist [34].

Licht wirkt zudem aktivierend und antidepressiv, einerseits über die Konsolidierung der Rhythmen, andererseits über direkte Einwirkung auf andere Hirnareale und Modulation der Neurotransmitterverfügbarkeit wie von Serotonin.

In der Psychiatrie ist die Lichttherapie erste Wahl bei der Behandlung von saisonal abhängiger Depression (SAD), sie wird aber zunehmend auch bei nicht-saisonalen Depressionsformen und anderer psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt [38,39].

Nicht nur Licht am Tag, sondern auch ausreichend Dunkelheit in der Nacht ist wichtig für den Schlaf-Wach-Rhythmus. Künstliche Lichtquellen in der biologischen Nacht können auf das zirkadiane System einwirken, wie beispielsweise LED-Bildschirme, die den Organismus aktivieren und die Ausschüttung des Melatonins unterdrücken und somit eine optimale Einstellung auf den Schlaf stören [40]. Das Tragen von *Blueblocker-Brillen*, die Wellenlängen im Bereich des Blaulichtspektrums (<540 nm) herausfiltern, erlaubt eine ungestörte abendliche Melatoninsekretion und kann Störungen des Dunkelsignals entgegenwirken [41].

Ausgedehnte Dunkelheit (*Dunkeltherapie*) wirkt bei bipolaren Patienten innert wenigen Tagen beruhigend [42]. Fallbeispiele weisen darauf hin, dass Blueblocker-Brillen als Dunkeltherapie genutzt werden können, und beispielsweise bei Menschen mit bipolarer Störung stimmungsausgleichende Wirkung haben und hypomanischen Phasen vorbeugen können [43] (Abb. 4a/b).

*Abbildungen 4a und b hier*

Verabreichtes Melatonin kann – wie Licht - als Zeitgeber gezielt für Phasenverschiebung und Synchronisierung zirkadianer Schlaf-Wach-Störungen eingesetzt werden [44]. Es reichen geringe Dosen Melatonin aus (0,1-2mg), um eine Zeitgeberwirkung zu erzielen. Die Wirkung von Melatonin ist von der zirkadianen Phase des endogenen Melatonins abhängig. Die Bestimmung des DLMO ist daher hilfreich, um Melatonin gezielt und mit hoher Wirksamkeit einzusetzen [34]. Melatonin am Abend führt bei normalem Melatoninprofil zu früheren Schlafzeiten (Phasenvorverschiebung) und morgens zu einer Phasenverzögerung.

Mit *Wachtherapie* bzw. *Schlafentzug* wird bei ca. 60% der Patienten mit affektiven Störungen die am schnellsten wirksame antidepressive Wirkung erzielt [45]. Neben dem totalen Schlafentzug wirkt ein *teilweiser Schlafentzug* in der zweiten Nachthälfte genauso gut. Das Wachsein in der zweiten Hälfte der Nacht wird als entscheidender antidepressiver Faktor gesehen. Daher wird auch die *Schlafphasen-Vorverschiebung*, bei der der Schlaf nicht entzogen, sondern um 5-6h vorverlagert wird, bei der Behandlung von Depressionen eingesetzt.



Der innert Stunden einsetzende positive Effekt des Schlafentzugs hält meist nicht lange an und wird oft schon nach dem anschliessenden Erholungsschlaf aufgehoben. Für eine anhaltende Wirkung wird Wachttherapie meist in Kombination mit Lichttherapie, SSRIs oder Lithium sowie einer Schlafphasenvorverschiebung durchgeführt [39].

### **Ausblick**

Zirkadiane Störungen sind weit verbreitet bei psychiatrischen Erkrankungen, doch die chronobiologische Behandlung wird in der Psychiatrie immer noch selten eingesetzt. Anwendungsorientierte Forschung und Evaluation der Wirksamkeit bei grossen Untersuchungsgruppen werden gebraucht, um das Bewusstsein für zirkadiane Rhythmen und Chronotherapie in der Psychiatrie zu stärken. Studien zur Untersuchung von Mechanismen auf molekularer Ebene bis zur Verhaltensebene, die Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus sowie psychiatrische Erkrankungen begünstigen, können neue chronobiologische Behandlungsmethoden hervorbringen und bestehende optimieren.

### **Abbildungen**

**Abb. 1: Zeitgeber und zirkadiane Rhythmen.** Licht ist der stärkste Zeitgeber für das zirkadiane System. Es synchronisiert den zirkadianen Haupttaktgeber im SCN mit dem 24h-Tag (=Entrainment) und stärkt das Signal für eine gute Synchronisation mit den peripheren Oszillatoren im menschlichen Körper. Details siehe Text.

**Abb. 2: Mögliche Beziehung zwischen psychiatrischen Erkrankungen und zirkadianen Schlaf-Wach-Störungen**

Details siehe Text (von [26] mit Genehmigung).

**Abb. 3: a. Aktogramm und b. abendliches Melatoninprofil für eindeutige Diagnose eines verzögerten Schlafphasensyndroms bei einer Patientin mit Borderline Persönlichkeitsstörung**

a. Das Aktogramm stellt die Stärke der Aktivität in der Länge der schwarzen Striche dar, horizontal über 48h und untereinander die folgenden Tage. Dieses Beispiel zeigt eine Verzögerung der Schlafphasen mit durchschnittlicher Bettgehzeit um 4:20h±1:58h und Aufstehzeit um 12:58h±1:08h. b. Später DLMO bestätigt die Phasenverzögerung der inneren Uhr mit. (V. Bromundt, unveröffentlichte Daten)

**Abb. 4: Wirkung einer Blueblocker-Brille am Abend auf das a. Melatoninprofil und b. Wohlbefinden eines Mannes mit Bipolar II-Erkrankung**

a. Phasenvorverschiebung um 1:18h des DLMO nach zweiwöchigem Tragen einer Blueblocker-Brille (BB) abends von 18h bis Bettgehzeit. b. Gleichzeitige Stimmungsverbesserung (oben) und Beruhigung (unten) (Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen [46]). Daten im Tagesverlauf. (V. Bromundt, unveröffentlichte Daten)

## Summary

### **Circadian rhythm sleep disorders in psychiatric diseases**

*Circadian rhythm sleep disorders are prevalent among psychiatric patients. This is most probable due to a close relationship between functional disturbances of the internal clock, sleep regulation and mental health. Mechanisms on molecular level of the circadian clock and neurotransmitter signalling are involved in the development of both disorders. Moreover, circadian disorders and psychiatric diseases favour each other by accessory symptoms such as stress or social isolation. Actimetry to objectively quantify the rest-activity cycle and salivary melatonin profiles as marker for the circadian phase help to diagnose circadian rhythm sleep disorders in psychiatric patients. Chronotherapeutics such as bright light therapy, dark therapy, melatonin administration, and wake therapy are used to synchronise and consolidate circadian rhythms and help in the treatment of depression and other psychiatric disorders, but are still neglected in medicine. More molecular to behavioural research is needed for the understanding of the development of circadian disorders and their relationship to psychiatric illnesses. This will help to boost the awareness and treatment of circadian rhythm sleep disorders in psychiatry.*

## Literaturverzeichnis

1. Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol* 2001;63:647-76.
2. Roenneberg T, Daan S, Merrow M. The art of entrainment. *J Biol Rhythms* 2003;18:183-94.
3. Foster RG, Roenneberg T. Human responses to the geophysical daily, annual and lunar cycles. *Curr Biol* 2008;18:R784-R94.
4. Mistlberger RE, Antle MC. Entrainment of circadian clocks in mammals by arousal and food. *Essays in biochemistry* 2011;49:119-36.
5. Foster RG, Hankins MW. Circadian vision. *Curr Biol* 2007;17:R746-51.
6. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron* 2012;74:246-60.
7. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 2003;15:432-7.
8. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1:195-204.
9. Lu BS, Zee PC. Neurobiology of sleep. *Clinics in chest medicine* 2010;31:309-18.
10. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron* 2010;68:1023-42.

11. AASM. ICSD-2 - International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
12. Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *Continuum* 2013;19:132-47.
13. Foster RG, Wulff K. The rhythm of rest and excess. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:407-14.
14. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:589-99.
15. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:571-85.
16. Souetre E, Salvati E, Belugou JL, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 1989;28:263-78.
17. Frey S, Birchler-Pedross A, Hofstetter M, et al. Challenging the sleep homeostat: sleep in depression is not premature aging. *Sleep Med* 2012;13:933-45.
18. Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V, et al. 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiatr Res* 2004;38:503-11.
19. Regestein QR, Monk TH. Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry* 1995;152:602-8.
20. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, et al. Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiol Int* 2005;22:571-84.
21. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008;165:820-9.
22. Bromundt V, Köster M, Georgiev-Kill A, et al. Sleep-wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011;198:269-76.
23. Wulff K, Dijk DJ, Middleton B, Foster RG, Joyce EM. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2012;200:308-16.
24. Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 2006;23:497-509.
25. Foster RG, Peirson SN, Wulff K, Winnebeck E, Vetter C, Roenneberg T. Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Progress in molecular biology and translational science* 2013;119:325-46.
26. Jagannath A, Peirson SN, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in neuropsychiatric illness. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:888-94.
27. Nader N, Chrousos GP, Kino T. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2010;21:277-86.
28. Malhi GS, Kuiper S. Chronobiology of mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013;2-15.
29. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
30. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003;18:80-90.
31. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
32. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
33. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med* 2008;4:66-9.
34. Keijzer H, Smits MG, Duffy JF, Curfs LM. Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2013.

35. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:996-1004.
36. Gooley JJ. Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:669-76.
37. Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 2003;549:945-52.
38. Wirz-Justice A, Bromundt V. Lichttherapie. *Schlaf* 2013;1:20-9.
39. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. Chronotherapeutics for affective disorders: a clinician's manual for light and wake therapy. 2nd, rev. ed. Basel: Karger; 2013.
40. Cajochen C, Frey S, Anders D, et al. Evening exposure to a light emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *J Appl Physiol* 2011.
41. Sasseville A, Paquet N, Sevigny J, Hebert M. Blue blocker glasses impede the capacity of bright light to suppress melatonin production. *J Pineal Res* 2006;41:73-8.
42. Barbini B, Benedetti F, Colombo C, et al. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2005;7:98-101.
43. Phelps J. Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade. *Med Hypotheses* 2008;70:224-9.
44. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005;9:25-39.
45. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999;46:445-53.
46. Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M, eds. *Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)*. Göttingen: Hogrefe; 1997.