

# Innere Uhr und psychische Gesundheit

**Psychische Erkrankungen gehen häufig mit einer Desynchronisation innerer, biologischer Rhythmen einher. Unabhängig von der Pathogenese der psychischen Erkrankung können die Schlaf-Wach-Rhythmik und die zirkadiane (tagesrhythmische) Freisetzung von Melatonin gestört sein. Trotz unvollständiger Kenntnis der verantwortlichen pathophysiologischen Mechanismen von zirkadianen Störungen gibt es genügend Evidenz, psychische Erkrankungen mittels chronotherapeutischer Interventionen erfolgreich zu behandeln (2). Im Beitrag versuchen die Autoren, Antworten auf die Frage zu liefern, wie die Desynchronisation der inneren Rhythmen zur Krankheitsentstehung, zum Krankheitsverlauf, zur Krankheits-Chronifizierung und zum therapeutischen Ansprechen beitragen kann.**



Corrado Garbaza



Christian Cajochen

## von Corrado Garbaza und Christian Cajochen\*

**D**er Zusammenhang zwischen einer zirkadianen Rhythmusstörung und der Psyche wird meistens nach drei Hauptmodellen interpretiert (1):

1. Eine Vulnerabilität des genetisch gesteuerten zirkadianen Systems könnte zu einer Prädisposition für psychische Störungen führen oder diese direkt auslösen, was im Tiermodell schon nachgewiesen wurde.
2. Die krankheitsbedingte Veränderung im zeitlichen Verhaltensmuster von psychisch kranken Menschen könnte zur Desynchronisation biologischer Rhythmen führen.
3. Molekulare Mechanismen und neuronale Netze, welche sowohl psychischen als auch zirkadianen Störungen zugrunde liegen, könnten sich gegenseitig beeinflussen

### Biologische Uhr steuert zirkadiane Rhythmen

Der 24-Stunden-Zyklus von Licht und Dunkelheit auf der Erde und die jahreszeitlichen Veränderungen der Tageslänge führen zu einer klar vorhersehbaren, wechselnden Umgebung. Alle lebenden Organismen auf der Erde haben sich dem regelmässigen Licht-Dunkel-Wechsel im Laufe der Evolution selektiv angepasst (3). Infolgedessen zeigen praktisch alle Aspekte der Physiologie und des Verhaltens 24-Stunden-Variationen, angetrieben von einer endogenen, zirkadianen Uhr (vom lateinischen «circa diem», ungefähr ein Tag), welche die zentrale Schrittmacherfunktion erfüllt.

Die innere Uhr liegt bei Säugetieren in den suprachiasmatischen Kernen (SCN) im ventralen Hypothalamus,

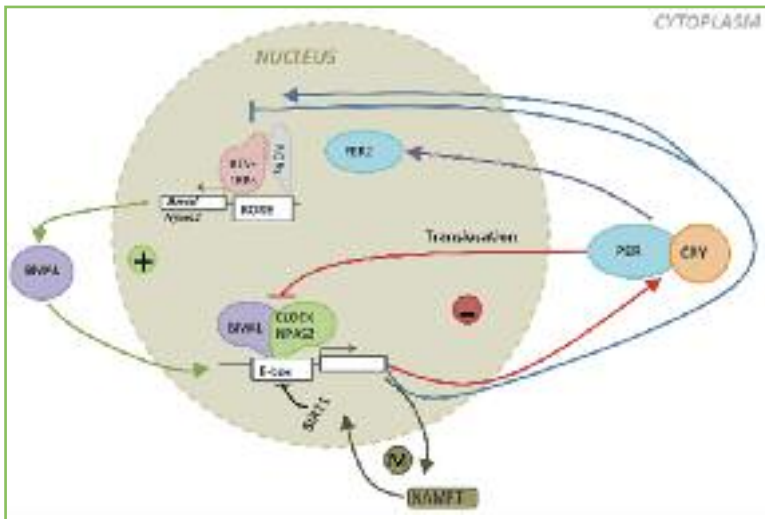
oberhalb der Kreuzung der Sehnerven (4), und reguliert eine komplexe molekulare Transkriptions-Translations-Rückkopplungsschleife. Diese besteht aus den Transkriptionsfaktoren CLOCK und BMAL1, welche die Expression von Uhr-Genen einschliesslich Period und Cryptochrome antreiben, die wiederum eine Rückmeldung zur Regulierung ihres eigenen Ausdrucks ermöglichen (5). Dieser molekulare Mechanismus ist auch in den meisten Zellen im ganzen Körper vorhanden und führt zur Oszillation von gewebespezifischen metabolischen und physiologischen Funktionen.

Infolgedessen umfasst das zirkadiane System ein Netzwerk von synchronisierten zellautonomen 24-stündigen Oszillatoren, welche die Physiologie und das Verhalten auf die vielfältigen Anforderungen des Umwelttages abgestimmt haben (Kasten 1) (6).

Das genetische Programm unterscheidet sich jedoch geringfügig von einem exakten 24-Stunden-Rhythmus (beim Menschen in der Regel etwas länger), daher braucht die innere Uhr im SCN eine regelmässige Synchronisation (Entrainment) auf den externen 24-Stunden-Tag (7).

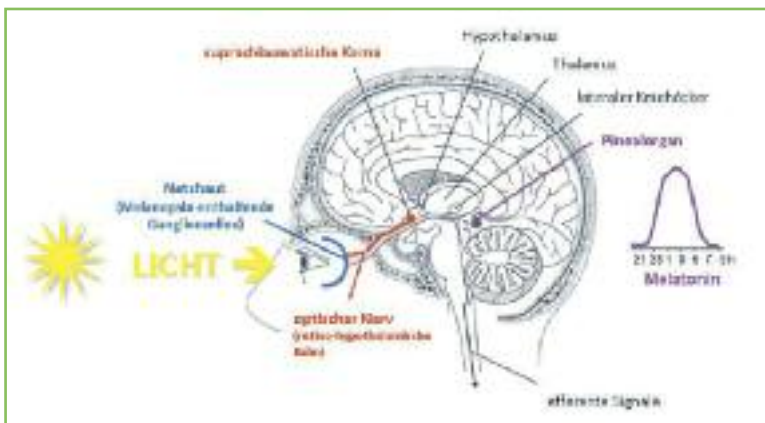
Dies wird durch sogenannte «Zeitgeber» gewährleistet. Der wichtigste Zeitgeber für die innere Uhr ist der tägliche Wechsel von Licht und Dunkel. Informationen über die Lichtumgebung werden durch Netzhaut-Fotorezeptoren im Auge detektiert und gelangen durch den retinohypothalamischen Trakt direkt zum SCN (8). Insbesondere enthält die Netzhaut (Retina) neben den bekannten Sehzellen – den Stäbchen und Zapfen – weitere melanopsininhaltige Ganglienzellen, welche einerseits autonom Lichtreize für die innere Uhr ans Gehirn übermitteln, andererseits eine Durchgangsstation für nicht visuelle Signale aus den Sehzellen sind (8). Diese neu entdeckten Sinneszellen reagieren besonders empfindlich auf kurzweiliges Licht im blauen Bereich des Lichtspektrums (zwischen 460 und 480 nm) und

\* Zentrum für Chronobiologie, Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK) Basel.



**Kasten 1: Molekulare Mechanismen der biologischen Uhr in einer Zelle.**

Der Mechanismus besteht aus einer Transkriptions-Translations-Rückkopplungsschleife (TTL), welche aus einem positiven (grün +) und einem negativen (roten -) Arm besteht. Die positiven und negativen Arme sind über Clock-Protein-getriebene Kernrezeptoren (blaue Linien) und deren Wechselwirkungen mit PER2, einer Komponente des negativen Armes (violetter Pfeil), verflochten. Ein metabolischer Oszillator (braunes M) wird von der TTL angesteuert und über SIRT1 wieder zugeführt. (Dieses Schema wurde von Albrecht U. adaptiert. *Timing zur Perfektion: Die Biologie der zentralen und peripheren zirkadianen Uhren. Neuron 2012; 74: 246–260, mit Erlaubnis von Elsevier.*)



**Kasten 2: Vereinfachte Neuroanatomie des zirkadianen Systems.**

Die innere Uhr in den suprachiasmatischen Kernen (SCN) steuert alle 24-Stunden-Rhythmen im Gehirn und im übrigen Körper. Lichtinformation wird über Melanopsin enthaltende Ganglienzellen 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 (nach Wirz-Justice A und Cajochen C [65]).

den GHT einen weiteren indirekten serotonergen Eingang in den SCN (7).

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). Licht und Melatonin spielen eine biologisch harmonisierte und wichtige Zeitgeberfunktion für die Synchronisierung der biologischen Uhr, welche ein zentrales Behandlungsziel für die Anwendung von Chronotherapeutika ist (10, 11). Schwächere Zeitgeber für die Synchronisation der Zirkadianrhythmik sind zum Beispiel: soziale Signale (Arbeits- bzw. Freizeiten), Mahlzeiten und körperliche Bewegung, welche die von Psychiatern häufig eingesetzte Tagesstruktur positiv unterstützen (Kasten 2) (10, 11).

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

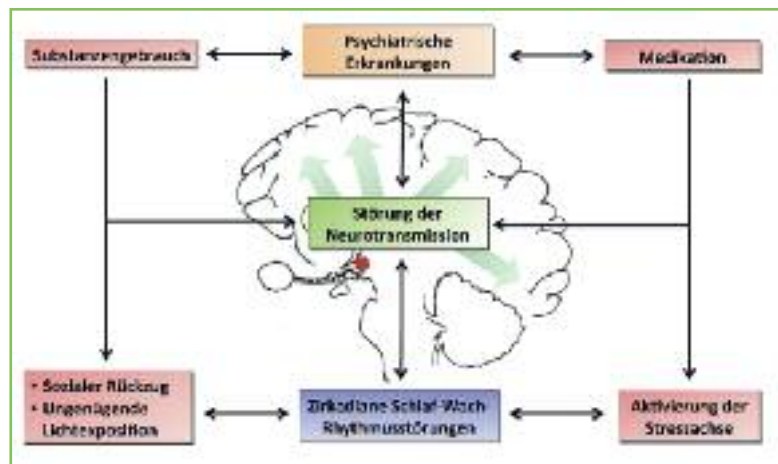
Die Beobachtung, dass das Schlaf-Wach-Verhalten von psychisch kranken Patienten häufig gestört ist, wurde bereits von Emil Kraepelin im Jahr 1883 gemacht (12), und vor über 30 Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Schlaf und bipolarer Störung beschrieben (13). Basierend auf der Erfahrung, dass bis zu 80 Prozent der Patienten mit Depression, Schizophrenie oder anderen psychischen Erkrankungen an Schlafstörungen leiden (14), wurden in jüngerer Zeit Schlaf- und zirkadiane Rhythmusstörungen als diagnostische Kriterien in die meisten internationalen Klassifikationssysteme eingeschlossen. Dies stellt einen wichtigen Fortschritt im Vergleich zu früheren Zeiten dar, als Schlafveränderungen bei psychisch kranken Patienten auf die Nebenwirkungen ihrer Medikation oder auf eine allgemein ungeordnete Lebensart zurückgeführt wurden und deren Behandlung dementsprechend nicht beachtet wurde. Erkenntnisse aus der Chronobiologieforschung haben gezeigt, dass bei depressiven Patienten die zirkadiane Amplitude der Körperkerntemperatur (15) und des Melatonins (16) geringer ist oder dass die Kortisol- und Noradrenalinkonzentration im Plasma phasenverschoben sein kann (17). Bei 75 Prozent der Patienten wurde mit einem verzögerten Schlafphasensyndrom eine vorausgehende oder gegenwärtige Depression diagnostiziert (18). Andere Studien zeigten eine zirkadiane Instabilität mit unregelmässigen Schlaf-Wach-Zeiten bei dieser Patientengruppe (19). Auffallende zirkadiane Schlaf-Wach-Störungen wie instabile, phasenverschobene und fragmentierte Schlaf-Wach-Rhythmen sowie desynchrone Melatonin- und Schlaf-Wach-Rhythmen wurden auch bei Patienten mit Schizophrenie gefunden (20–22). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, welche die Beziehung zwischen zirkadianer Dysregulation und psychiatrischen Erkrankungen bestimmen, sind noch weitgehend unbekannt. Neuere Forschungsergebnisse zeigen jedoch, dass psychiatrischen und zirkadianen Störungen sowohl gemeinsame molekulare Mechanismen auf der Ebene der biologischen Uhr als auch Störungen der Neurotransmittersignale zugrunde liegen (für einen ausführlichen Überblick siehe [23]). Zudem ist es bekannterweise nicht ungewöhnlich, dass zum Beispiel depressive Pa-

tienten allgemein zu weniger Aussenlicht kommen, da sie sich sozial eher zurückziehen und meistens in Innenräumen aufhalten, wo sie sich einem «biologisch weniger aktiven» Licht (< 500 Lux) aussetzen. Das bedeutet, dass die Zeitgeberwirkung des Lichtes abgeschwächt wird und so eine optimale Synchronisation des zirkadianen Systems mit dem äusseren 24-Stunden-Licht-Dunkel-Wechsel nicht mehr gewährleistet ist. In der Folge können Patienten einen fragmentierten Schlafzyklus entwickeln, über Müdigkeit klagen, eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit aufweisen, Stimmungsschwankungen erleben, was zu einer geschwächten Immunfunktion und einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 mit entsprechender Gewichtszunahme führen kann (Kasten 3) (24).

**Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen erkennen**

Obwohl Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus sehr häufig bei psychiatrischen Patienten vorkommen, werden sie im klinischen Alltag meistens nicht beachtet. Zur Erfassung und Diagnose zirkadianer Störungen dienen die folgenden schlafmedizinischen Untersuchungsmethoden:

1. Ein ausführliches psychiatrisches *Anamnesegespräch* sollte die Schlafprobleme der Patienten aufmerksam explorieren und sie nicht nur als Begleitsymptome der psychischen Erkrankung oder ihrer Medikation betrachten. Schlaf sollte nicht isoliert betrachtet, sondern im Rahmen des 24-Stunden-Rhythmus eines Menschen eingeordnet werden, und daher sollten auch Informationen über Regelmässigkeit, Häufigkeit, Dauer und Zeitpunkt von Zeitgebern (Lichtverhältnisse, Bewegung und Sport, soziale Verpflichtungen, Bettgeh- und Aufstehzeiten sowie Mahlzeiten) erfasst werden (22).
2. Ein *Schlaf-Aktivitäts-Tagebuch* kann bei der Exploration von Zeitgeberwirkung und Verhalten helfen.
3. Standardisierte *Fragebögen zur Bewertung des Schlaf-Wach-Rhythmus*, wie der Morgenaktivität-Abendaktivitäts-Fragebogen – MEQ (25) oder der Münchner Chronotyp-Fragebogen – MCTQ (26) zur Erfassung des Chronotyps, der Pittsburgh-Schlafqualitäts-Fragebogen – PSQI (27) zur Beurteilung der Schlafqualität oder die Epworth-Schläfrigkeitsskala – ESS (28) können zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit angewendet werden (22).
4. Die *Aktimetrie* ist ein nicht invasives Verfahren zur objektiven Aufzeichnung menschlicher Aktivitäts- und Ruhezyklen über mehrere Tage. Aktimeter sind kleine, leichte uhrenähnliche Geräte, die am nicht dominanten Handgelenk getragen werden und bewegungsinduzierte Beschleunigungen des Arms registrieren und abspeichern. Die Aktivitätswerte werden in einem sogenannten Aktogramm dargestellt. Mit spezieller Software können Parameter zum Schlaf-Wach-Rhythmus berechnet werden, wie die Ruhe-Aktivitäts-Amplitude oder die Stabilität zwischen den Tagen sowie Schlafparameter wie die Schlaffeffizienz, Schlaflatenz, tatsächliche Schlafzeit und die Anzahl Wachphasen aufgrund der Bewegungen. Hinsichtlich einer guten Interpretation der Daten helfen Zusatzinformationen über körperliche Aktivität oder soziale Verpflichtungen, welche mit



**Kasten 3: Mögliche gegenseitige Beziehungen und Wirkmechanismen zwischen psychiatrischen Erkrankungen und zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen; für weitere Erklärungen siehe Text**

einem Schlaf-Aktivitäts-Tagebuch gesammelt werden können (22).

5. Das *Melatoninprofil* ist der beste Marker der inneren Uhr und gibt Auskunft über die zirkadiane Phasenlage (29, 30). Die Produktion und Ausschüttung des Dunkelhormons Melatonin steigt normalerweise abends 1 bis 3 Stunden vor dem Zubettgehen an, ist hoch während der Nacht und fällt morgens wieder ab. Der Zeitpunkt des abendlichen Melatoninanstiegs (sogenannter Dim Light Melatonin Onset – DLMO) wird mittels fünf Speichelproben im Abstand von einer Stunde vom Patienten selbst im häuslichen Setting gesammelt und bestimmt. Der Beginn der Speichelsammlung beginnt üblicherweise 5 bis 6 Stunden vor der üblichen Bettgehzeit. Die Information zum DLMO ist essenziell, um eine Desynchronisation des inneren, zirkadianen Rhythmus und des Schlaf-Wach-Rhythmus zu diagnostizieren (30). Eine Desynchronisation liegt dann vor, wenn der DLMO nicht in einem Zeitfenster von 1 bis 3 Stunden vor der üblichen Bettgehzeit erfolgt. Melatoninprofil und Aktimetrie sind wichtig für die zeitlich gezielte Behandlung zirkadianer Störungen (30).

**Chronotherapien  
Lichttherapie**

Lichttherapie ist die Therapie erster Wahl zur Behandlung der saisonalen Depression (Seasonal Affective Disorder – SAD) (31), eine Form depressiver Störung, welche in zyklischer Weise in den Herbst- und Wintermonaten (wenn die Tage kürzer werden) auftritt und im Frühjahr und Sommer (wenn die Tageslänge wieder zunimmt) spontan remittiert. Die Prävalenz von SAD in der Schweiz liegt bei 2 Prozent der erwachsenen Population, jene von subsyndromalem SAD («Winter Blues») bei 8 Prozent (32). Licht wirkt auf diese Patienten aktivierend und stimmungsaufhellend, einerseits durch seine Zeitgeberfunktion, indem es zirkadiane Rhythmen besser auf den Tag-Nacht-Wechsel synchronisiert und deren Amplitude erhöht (11); andererseits durch die Förderung des Umsatzes von Serotonin und die Steigerung seiner Verfügbarkeit im Gehirn (33).

Eine Lichttherapiesitzung beginnt normalerweise in

den frühen Morgenstunden, wobei Licht zu anderen Tageszeiten auch wirkt. Die optimale Uhrzeit für den Beginn der Lichtbehandlung wird auf den «Chronotypen» des Patienten abgestimmt, welcher mithilfe eines Online-Fragebogens, des sogenannten «Morningness-Eveningness Questionnaire – MEQ» (siehe Auto-MEQ auf [www.cet.org](http://www.cet.org)), ausgerechnet werden kann. Der Patient sitzt vor der Lichttherapielampe (10 000 Lux, polychromatisches Weisslicht, UV-gefiltert) in einem Abstand von zirka 30 cm für 30 bis 60 Minuten. Die Augen sollen offen gehalten werden, jedoch ist es nicht nötig, direkt in die Lichtquelle zu schauen. Man kann zum Beispiel lesen oder frühstücken während der Lichtexposition. 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.

Lichttherapie wird auch bei nicht saisonalen Depressionen erfolgreich angewendet (34, 35), ebenso in Kombination mit Antidepressiva wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. In diesem Fall tritt die antidepressive Wirkung schneller (innerhalb einer Woche) ein (36–38). Ausserdem hat die Lichttherapie eine gute Wirkung in der Behandlung von Alters- und Schwangerschaftsdepression (39, 40) sowie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen gezeigt, welche auch durch Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen charakterisiert sind, zum Beispiel Bulimie (41), ADHS bei Erwachsenen (42), Borderline-Persönlichkeitserkrankung (43) und Alzheimer-Demenz (44).

Im Bereich der Altenpflege wird Lichttherapie immer wichtiger, um Schlafstörungen zu beheben und allgemeine Antriebslosigkeit zu verringern (45–47).

Neue Anwendungen zeichnen sich auch in der inneren Medizin ab, zum Beispiel bei Patienten mit Nierentransplantation (47) oder bei Patienten auf einer Intensivstation (48), aber auch in der Neurologie zur Behandlung von Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen und Tages-schläfrigkeit bei Morbus Parkinson (49) und von Fatigue bei Multipler Sklerose (50).

### Dunkeltherapie

Im Gegensatz zur Lichttherapie wirkt die sogenannte «Dunkeltherapie» (den Patienten werden längere Nächte verordnet) bei Manie (51) und kann die schnelle Abwechslung zwischen Depression und Manie unterbrechen (52, 53). Obwohl theoretisch interessant, ist die Dunkeltherapie wenig praktikabel. Eine Alternative wäre die Benützung von Brillen mit bernsteinfarbigen 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 (54).

### Wachtherapie

Keine bisherige medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlung wirkt so schnell antidepressiv wie die Wachtherapie: Zirka 60 Prozent der Patienten sprechen mit einer deutlichen Verbesserung innerhalb von Stunden an, ein Befund, der in Tausenden von Fällen repliziert wurde (2, 55). Als Alternative zum totalen Schlafentzug wirkt der partielle Schlafentzug in der

zweiten Nachthälfte genauso gut. Die «Schlafphasen-Vorschiebungs-Behandlung» basiert auf dem Prinzip, dass der wichtigste Faktor für die antidepressive Wirkung nicht der Schlafentzug per se ist, sondern das Wachsein in der zweiten Hälfte der Nacht. Bei diesem Verfahren wird der Schlaf um 5 bis 6 Stunden vorverschoben, bis nach ein paar Tagen eine Besserung der Stimmung eintritt.

Aus konvergierenden Resultaten aus präklinischen und In-vivo-Studien nimmt man an, dass die antidepressive Wirkung der Wachtherapie auf einer Potenzierung der monoaminergen Neurotransmission beruht, und zwar basierend auf Serotonin (56), Noradrenalin (57) und Dopamin (58). Zusätzlich führt eine Wachtherapie zu einer Erhöhung der Schilddrüsenhormone und einer Interaktion mit Glykogen-Synthase-Kinase-3-beta und Glutamat (59, 60).

Der Hauptgrund, warum sich die Wachtherapie bei Depressionen nicht etabliert hat, ist die zwar schnelle, aber meistens nur kurz anhaltende antidepressive Wirkung (61). Die Mehrheit der Patienten fällt teilweise in die Depression zurück, sobald sie sich einen Erholungsschlaf gönnt. In der täglichen Praxis ist es dennoch wichtig, diese initiale Verbesserung, die durch die Wachtherapie schnell erreicht wird, zu nutzen und möglichst lange aufrechtzuerhalten.

In den letzten Jahren sind verschiedene Kombinationen mit anderen Methoden, zum Beispiel Licht und Medikamenten (62), entwickelt worden, mit dem Ziel, einen Rückfall möglichst lange zu verhindern. Insbesondere ist bei bipolaren Patienten die Kombination mit Lithium wirksam, bei unipolarer Depression eher eine solche mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Negative Nebenwirkungen wie zum Beispiel ein verstärkter und häufiger Wechsel zwischen (hypo-)manischen und depressiven Zuständen blieben aus (62).

### Melatonin

Das Hormon Melatonin, von der Zirbeldrüse ausgeschieden, ist das Signal der «örtlichen» Nacht und signalisiert dem Körper entsprechend die Dauer der Nacht (10). Der abendliche Melatoninanstieg im Körper setzt eine thermophysiologische Kaskade in Bewegung (Vasodilatation an Händen und Füssen und Wärmeverlust, danach Abkühlung der Kernkörpertemperatur), welche den Organismus aufs Schlafen vorbereitet (63). Wenn die Zirkadian- mit der Schlaf-Wach-Rhythmik nicht synchron läuft, wird Melatonin zur falschen Zeit freigesetzt, und Schlafstörungen werden akzentuiert. Exogenes, in sehr geringen Dosen (~1 mg) verabreichtes Melatonin ist kein Hypnotikum an sich, wirkt jedoch schlafanstossend und fungiert als Zeitgeber für die Synchronisierung und Stabilisierung zirkadianer Rhythmen und des Schlaf-Wach-Zyklus (10). Melatonin selbst ist kein Antidepressivum, es wirkt indirekt positiv auf die Stimmung via Verbesserung und Stabilisierung des Schlafs. Das auf dem Markt erhältliche Präparat Agomelatin nutzt eine Kombinationswirkung als Melatonin- und Serotoninantagonist zur Therapie depressiver Patienten mit zirkadianbedingten Schlaf-Wach-Störungen (64).

### Fazit

Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus gehören zum klinischen Bild der meisten psychiatrischen Erkrankungen,

**Merkmale:**

- **Eine genetisch vorprogrammierte biologische 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.**
- **Störungen der zirkadianen Rhythmen und des Schlaf-Wach-Zyklus treten häufig bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen auf.**
- **Chronobiologisch gestützte Therapiemaßnahmen helfen psychisch kranken Menschen, die Synchronisierung und Stabilisierung innerer biologischer Rhythmen mit der äusseren Zeit wiederherzustellen.**
- **Lichttherapie ist die Therapie der Wahl bei Winterdepression (SAD), wirkt aber auch bei nicht saisonalen Depressionen und bei Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen.**

werden aber oft in der klinischen Praxis nicht beachtet. Einige einfache diagnostische Verfahren dienen dazu, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen im psychiatrischen Alltag zu erkennen. Chronobiologisch gestützte, nicht pharmakologische Therapiemaßnahmen (Licht- und Wach- bzw. Schlafentzugstherapie, Dunkeltherapie und Melatonin) helfen, durch die Resynchronisation von biologischen Rhythmen und «äusserer» Zeit eine schnelle antidepressive Wirkung zu erzielen, und sollten aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der guten Kombinationsmöglichkeiten als adjuvante Therapien in der Psychiatrie eingesetzt werden.

*Korrespondenzadresse:*  
**Dr. Corrado Garbazza, MD**  
*Clinical Research Physician*  
**Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK) Basel**  
*Zentrum für Chronobiologie*  
**Wilhelm Klein-Strasse 27**  
**4002 Basel**  
*E-Mail: corrado.garbazza@upkbs.ch*

Literatur:

1. Jones SG, Benca RM: Circadian Disruption in Psychiatric Disorders. *Sleep Med Clin.* 2015 Dec; 10(4): 481–493.
2. 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.
3. Roenneberg T: Wie wir ticken. Die Bedeutung der Chronobiologie für unser Leben. Dumont Verlag; 2010.
4. Klein DC, Moore RY, Reppert SM: Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock. New York: Oxford University Press; 1991.
5. Reppert SM, Weaver DR: Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002, 418: 935–941.
6. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, Schutz G, Schibler U: Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000, 289: 2344–2347.
7. Challet E. Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinol.* 2007, 148: 5648–5655.
8. Foster RG, Hanks MW: Circadian vision. *Curr Biol* 2007, 17: R746–R751.
9. Hanks MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci* 2007, 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, 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.
12. Kraepelin, E. (1896). Psychiatrie. 5te Aufl. Oxford, England: J. A. Barth.
13. Wehr TA, Sack D, Rosenthal N, Duncan W, Gillin JC: Circadian rhythm disturbances in manic-depressive illness. *Fed Proc* 1983, 42: 2809–2814.
14. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG: Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci* 2010, 11: 589–599.
15. Soueire 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: 263–278.
16. Frey S, Birchler-Pedross A, Hofstetter M, et al. Challenging the sleep homeostat: sleep in depression is not premature aging. *Sleep Med* 2012; 13: 933–945.
17. 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: 503–511.
18. Regestein QR, Monk TH: Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 602–608.
19. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 820–829.
20. Bromundt V, Köster M, Georgiev-Kill A et al: Sleep-wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 269–276.
21. Wulff K, Dijk DJ, Middleton B, Foster RG, Joyce EM: Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 308–316.
22. Bromundt V: Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus bei psychiatrischen Erkrankungen. *Ther Umsch.* 2014 Nov; 71(11): 663–370.
23. Jagannath A, Peirson SN, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in neuropsychiatric illness. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 888–894.
24. 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.
25. Horne JA, Ostberg O: A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976; 4: 97–110.
26. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Meroow M: Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003; 18: 80–90.
27. 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.
28. Johns MW: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–545.
29. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB et al: Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 66–69.
30. 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.
31. Partonen T, Pandi-Parumal SR, eds. Seasonal Affective Disorder: Practice and Research. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2010.
32. Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, Wacker H: Seasonality in affective disorders in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 418 (Suppl): 92–95.
33. Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD: Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet.* 2002; 360: 1840–1842.
34. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T: Light therapy for non-seasonal depression. *The Cochrane Library*, 2004; CD004050.
35. 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.

36. 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.
37. Martiny K: Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 110(Suppl.): 1–28.
38. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Michalak EE, Cheung AH, Morehouse R, Ramasubbu R, Yatham LN, Tam EM: Efficacy of Bright Light Treatment, Fluoxetine, and the Combination in Patients With Nonseasonal Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jan; 73(1): 56–63.
39. Lieveer 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.
40. 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.
41. Lam RW, Goldner EM, Solyom L, Remick RA: A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1994; 51: 744–750.
42. 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.
43. Bromundt V, Wirz-Justice A, Kyburz S, Opwis K, Dammann G, Cajochen C: Circadian sleep-wake cycles, well-being, and light therapy in borderline personality disorder. *J Pers Disord*. 2013 Oct; 27(5): 680–696.
44. 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.
45. 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.
46. De Lepeleire J, Bouwen A, De Coninck L, Buntinx F: Insufficient lighting in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2007; 8: 314–317.
47. Münch M, Schmieder M, Bieler K, Goldbach R, Fuhrmann T, Zumstein N, Vonmoos P, Scartezzini JL, Wirz-Justice A, Cajochen C: Bright light delights: effects of daily light exposure on emotions, rest-activity cycles, sleep and melatonin secretion in severely demented patients. *Curr Alzheimer Res*. 2017; 14(10): 1063–1075.
48. Burkhalter H, Wirz-Justice A, Denhaerynck K, Fehr T, Steiger J, Venzin RM, Cajochen C, Weaver TE, De Geest S: The effect of bright light therapy on sleep and circadian rhythms in renal transplant recipients: a pilot randomized, multicentre wait-list controlled trial. *Transpl Int*. 2015 Jan; 28(1): 59–70.
49. Taguchi T, Yano M, Kido Y: Influence of bright light therapy on post-operative patients: a pilot study. *Intensive and Critical Care Nursing* 2007; 23: 289–297.
50. Videnovic A, Klerman EB, Wang W, Marconi A, Kuhta T, Zee PC: Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Apr 1; 74(4): 411–418.
51. Mateen FJ, Manalo NC, Grundy SJ, Houghton MA, Hotan GC, Erickson H, Videnovic A: Light therapy for multiple sclerosis-associated fatigue: Study protocol for a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep; 96(36): e8037.
52. Barbini B, Benedetti F, Colombo C et al: Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord*. 2005; 7: 98–101.
53. 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.
54. 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.
55. Phelps J: Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade. *Med Hypotheses*, 2008; 70: 224–229.
56. Salomon RM et al: Effects of sleep deprivation on serotonin function in depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 840–846.
57. Muller HU et al: The influence of total sleep deprivation on urinary excretion of catecholamine metabolites in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 16–20.
58. Ebert D, Berger M: Neurobiological similarities in antidepressant sleep deprivation and psychostimulant use: a psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 140: 1–10.
59. Benedetti F, Colombo C: Sleep deprivation in mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011; 64: 141–151.
60. Cajochen C: Chronobiologie: Licht- und Wochtherapie bei psychiatrischen Erkrankungen. *PSYCH up2date* 7 2013. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1343181>
61. 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.
62. Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E: Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev*. 2007; 11: 509–522.
63. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A: Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature*. 1999; 401: 36–37.
64. 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
65. Wirz-Justice A, Cajochen C: Zirkadiane Rhythmen und Depression: chronobiologische Behandlungsmöglichkeiten. *Schweiz Med Forum* 2011; 11(32–33): 536–541.