

Chronobiologie: Licht- und Wochtherapie bei psychiatrischen Erkrankungen

Christian Cajochen

Wenn die Stimmung düster ist, hellt Licht sie buchstäblich auf. Denn einige neuropsychiatrische Symptome lassen sich durch Lichttherapie erfolgreich behandeln. Ein anderes chronobiologisches Verfahren lindert Depressionen: Schlafentzug bzw. Wochtherapie.

Die innere Uhr und deren Synchronisation auf die äußere Zeit

Die sog. innere zeitliche Tagesrhythmik (Zirkadianrhythmik) tickt autonom im zentralen Nervensystem, oberhalb der optischen Kreuzung in den suprachiasmatischen Kernen (SCN, s. Abb. 1). Die Erzeugung der Zirkadianrhythmik geschieht über ein komplexes genetisches Uhrwerk. Über humorale Mechanismen sowie das autonome Nervensystem wird die Tagesrhythmik zu den „Uhren“ in den verschiedenen Organen wie Lunge, Leber, Herz etc. übertragen. So werden verschiedene physiologische, biochemische und metabolische Prozesse im Körper zeitlich optimiert, denn gewisse biochemische Prozesse müssen z. B. in der Leber zwingend zeitlich streng koordiniert ablaufen, ohne toxisch zu wirken [1]. Chronobiologen nennen diesen Prozess „interne Synchronisation“.

Durch die interne Synchronisation ist die Zeit in jeder Körperzelle genetisch fest verankert.

Neben der internen gibt es auch eine „externe Synchronisation“ zwischen der äußeren Zeit (dem exakten 24-Stunden-Licht-Dunkel-Wechsel) und der endogen generierten Zirkadianrhythmik in den SCN, da das genetische Programm sich geringfügig von einem 24-Stunden-Rhythmus (beim Menschen i. d. R. etwas länger) unterscheidet [2]. Für die externe Synchronisation sind Zeitgeber nötig wie:

- Wechsel von Licht und Dunkel
- körperliche Aktivität
- soziale Stimuli

Ohne diese Zeitgeber wird die innere Uhr nicht auf den 24-Stunden-Tag geeicht [3]. Der wichtigste Zeitgeber für die SCN ist das Licht, das über neu entdeckte blauempfindliche, Melanopsin enthaltende Fotorezeptoren im Auge aufgenommen wird und direkt über den retinohypothalamischen Trakt zum SCN gelangt [4]. Der SCN enthält die höchste Serotoninkonzentration im Gehirn über eine weitere wichtige Afferenz, die Raphé-Kerne [5]. Eine sehr bedeutende Efferenz der SCN ist die Zirbeldrüse (Pinealis), der Ort der nächtlichen Melatoninsynthese [6]. Die SCN steuern die tagesrhythmische Freisetzung über die Pinealis und erhalten über Melatoninrezeptoren gleichzeitig Rückmeldungen über die zirkulierende Melatoninmenge [7]. Dieses Konzept von Licht und Melatonin („Signal der Dunkelheit“) als wichtige Zeitgeberfunktion für die Synchronisierung der biologischen Uhr ist zentral bei deren Anwendung als Chronotherapeutika [8].

Licht reguliert über die SCN die Melatoninsynthese und taktet damit den Schlaf-Wach-Rhythmus.

Andere schwächere Zeitgeber wie soziale Signale, Mahlzeiten und körperliche Bewegung unterstützen die von Psychiatern häufig eingesetzte Tagesstruktur positiv [8]. Erstaunlicherweise führt eine zirkadiane

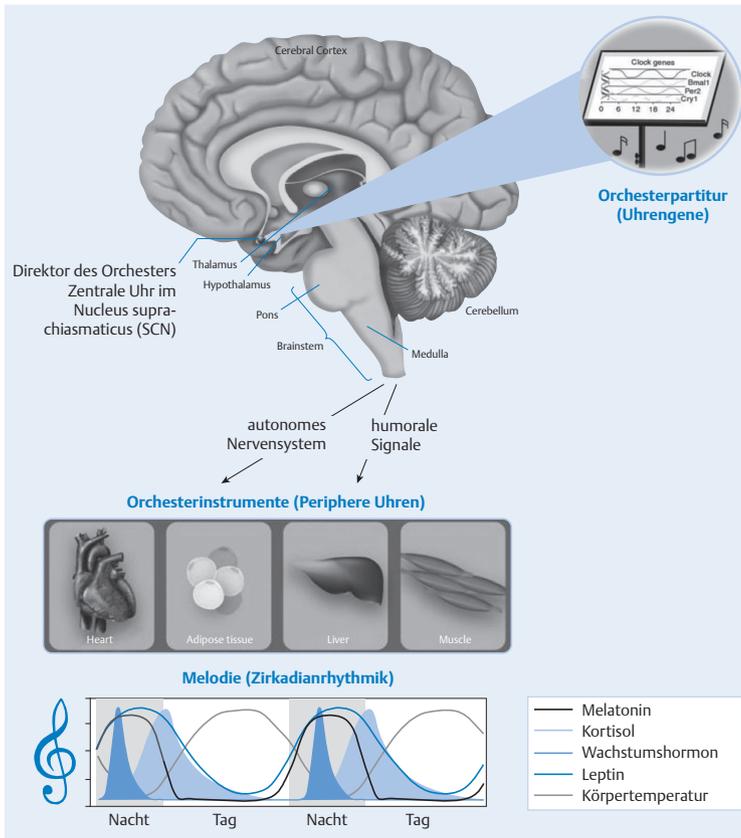


Abb. 1 Zirkadiane Rhythmen. Die SCN im vorderen Hypothalamus bestehen aus ca. 20 000 Neuronen, welche eine endogene ca. 24-Stunden-Aktivität generieren. Diese Zirkadianrhythmik wird durch sog. „Clock Genes“ in autoregulatorischen „Feedback Loops“ erzeugt. Über verschiedene Efferezenz via das autonome Nervensystem und humorale Signale wird die Rhythmik zu den peripheren Uhren vermittelt. Die zentrale Uhr im SCN kontrolliert und synchronisiert diese peripheren Uhren. Rhythmen vieler Hormone zeigen einen zirkadianen Zeitverlauf, z. B. das Pinealhorn Melatonin, das nachts hohe Spiegel und tagsüber niedrige Spiegel aufweist, oder das Cortisol, das in den frühen Morgenstunden den Spitzenwert erreicht und im Verlaufe des Tages abfällt (nach Clinical Lipidology 2010; 5: 181 – 188; mit freundlicher Genehmigung von Future Medicine Ltd).

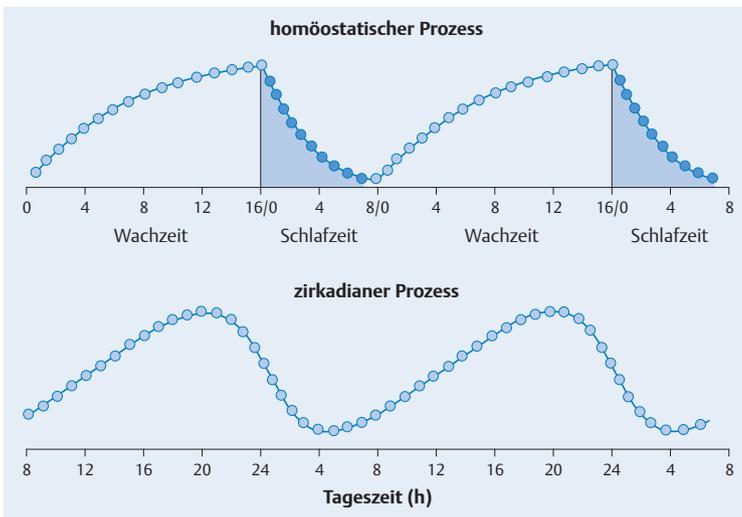


Abb. 2 Homöostatischer und zirkadianer Prozess. Der homöostatische Prozess baut sich während der Wachphase kontinuierlich auf (zunehmender Schlafdruck) und wird im Schlaf abgebaut (Sanduhrprozess). Der zirkadiane Prozess wird in den SCN (Sitz der inneren Uhr) generiert und oszilliert mit einer ungefähren 24-Stunden-Periodik (Zirkadianrhythmik) [9].

Fehlsynchronisation schon bei Gesunden ziemlich schnell zu folgender Symptomatik:

- Schlafstörungen
- Aufmerksamkeitsdefizite
- Tagesschläfrigkeit
- Energielosigkeit
- Gedächtnisstörungen
- gedrückte Stimmung
- gastrointestinale Beschwerden

All dies sind neuropsychiatrische Symptome, welche häufig bei affektiven Störungen auftreten und mit chronobiologisch gestützten Therapiemaßnahmen erfolgreich behandelt werden.

Chronobiologische Therapie

Die beiden wichtigsten chronobiologischen Behandlungsmethoden sind:

- Lichttherapie
- Wach- bzw. Schlafentzugstherapie bei affektiven Erkrankungen

Die psychophysiologische Wirkungsweise dieser nicht pharmakologischen Therapien ist noch weitgehend unbekannt, ihre Konzepte basieren allerdings auf chronobiologischen Modellen der Schlaf-Wach-Regulation sowie auf Erkenntnissen über tagesrhythmische Veränderungen der Stimmungslage und der kognitiven Leistungsfähigkeit, was im folgenden Abschnitt erörtert wird.

Homöostatischer vs. zirkadianer Prozess

Die zeitliche Planung, die Länge und die Intensität des Schlafs werden vorwiegend durch das Zusammenspiel zweier Prozesse reguliert – des homöostatischen und des zirkadianen Prozesses (Abb. 2) [9].

Homöostatischer Prozess. Der homöostatische Prozess (Schlafdruck) hängt stark von der Dauer der vorangegangenen Wach- bzw. Schlafzeit ab. Der Schlafdruck baut sich während der Wachphase kontinuierlich auf, um nach Erreichen eines bestimmten Niveaus während des Schlafs abgebaut zu werden.

Zirkadianer Prozess. Im Gegensatz dazu oszilliert der zirkadiane Prozess mit einer Periodik von ungefähr 24 Stunden unabhängig davon, ob man schläft oder wach ist; er ist deshalb nicht abhängig vom Schlafdruckni-

veau. Man nimmt an, dass das zirkadiane System zu bestimmten Tageszeiten ein wachheits- bzw. ein schlafförderndes Signal aussendet und so den „Sanduhrprozess“ der Schlaf-Wach-Homöostase jeweils zum Kippen bringt.

Desynchronisation. Obwohl das 2-Prozess-Modell ursprünglich für die Schlafregulation konzipiert wurde und in vielen Schlafexperimenten mit empirischen Daten bestätigt werden konnte, dient es auch zur Beschreibung der Regulation von kognitiven Parametern wie Aufmerksamkeit, Müdigkeit, kognitives Leistungsvermögen [10] oder auch von emotionalen Komponenten wie der subjektiven Einschätzung der Stimmung [11, 12]. Um den Einfluss des homöostatischen und des zirkadianen Prozesses auf solche Messgrößen zu quantifizieren, werden Testpersonen künstlich in eine Desynchronisation ihrer Zirkadianrhythmik und des Schlaf-Wach-Zyklus versetzt [12]. Auf diese Weise kann man den Einfluss der Zirkadianrhythmik (innere Uhr) und des auferlegten Schlaf-Wach-Zyklus (homöostatischer Prozess) auf jede beliebige Messgröße (z. B. subjektive Stimmungseinschätzung) trennen und quantifizieren. Der Zustand der Probanden ist vergleichbar mit einer Person, die unter Jetlag leidet, mit einem Schichtarbeiter, der ständige Schichtwechsel erdulden muss oder mit einem depressiven Patienten, der eine Fehlsynchronisation der Zirkadianrhythmik aufweist.

Desynchronisationsstudien helfen, den Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen und dem chronobiologischen Rhythmus aufzuklären.

Resultate aus solch aufwendigen Desynchronisationsexperimenten haben klar gezeigt, dass sowohl der zirkadiane als auch der homöostatische Prozess wichtige Regulationsmechanismen des kognitiven Leistungsvermögens und der subjektiven Stimmungslage bei gesunden Probanden sind [12].

Stimmungseinschätzung. So schwankt die subjektive Stimmungseinschätzung im Einklang mit der Rhythmik

Fazit für die Praxis

Das Zusammenspiel der beiden Komponenten kann so erklärt werden, dass das zirkadiane System dem im Verlauf der Wachphase homöostatisch bedingten Stimmungsabfall entgegenwirken muss und deshalb das stärkste stimmungsteigernde Signal am späten Abend aussendet.

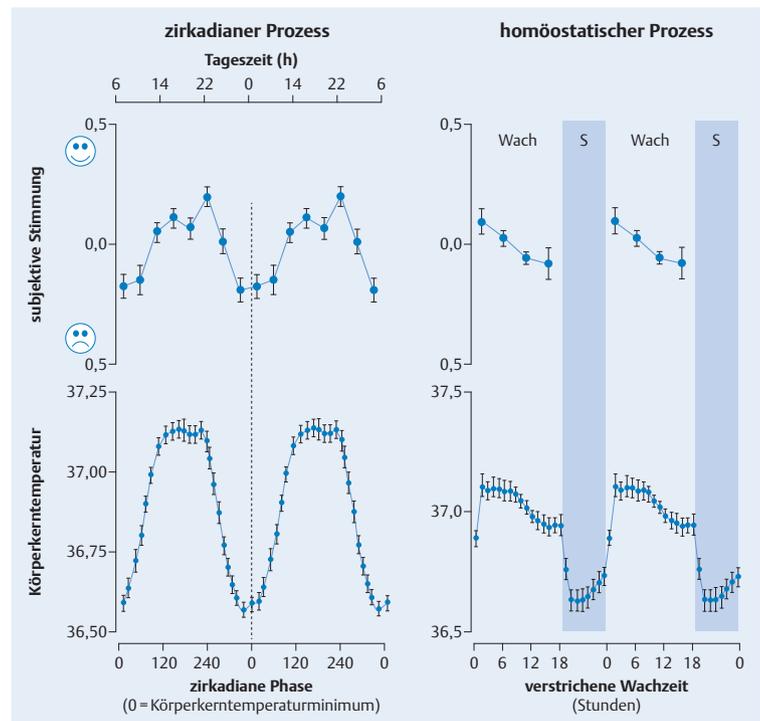


Abb. 3 Modulation der Stimmungseinschätzung. Zirkadiane und homöostatische Modulation der subjektiven Stimmungseinschätzung und der Körpertemperatur bei gesunden jungen Probanden. Die Daten wurden aus sog. Desynchronisationsstudien errechnet [12].

der inneren Uhr (Abb. 3). Das Stimmungstief erfolgt zeitlich korreliert mit dem Körpertemperaturminimum zwischen 4 und 6 Uhr morgens, das Stimmungsmaximum erfolgt zirkadian gesehen spät abends zwischen 21 und 24 Uhr. Bezogen auf die homöostatische Komponente zeigte die Stimmung eine leichte Verschlechterung im Verlauf der Wachphase (Abb. 3, rechts).

Schlafstörungen. Das 2-Prozess-Modell wurde auch verwendet, um Schlafstörungen bei affektiven Störungen zu erklären [13]. So könnten depressive Patienten einen langsameren Aufbau des Schlafdrucks 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) [13]. 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 [14]. Eine weitere Lichtwirkung könnte den Serotoninumsatz im Gehirn betreffen [15], einen Neurotransmitter, der bei affektiven Zuständen eine wichtige Rolle spielt [16]. Je mehr Licht

empfangen wird, desto höhere Serotoninwerte werden gemessen [15].

Licht als Chronopharmakon

Lichtexposition von hinreichender Stärke und Dauer beeinflusst die affektiven und physischen Symptome depressiver Erkrankungen [8, 17, 18]. So hat beispielsweise bei depressiven Patienten die Lichtintensität in Patientenzimmern einen Einfluss auf die Dauer der Hospitalisation. Depressive Patienten auf der „Sonnen-seite“ (Ostseite mit mehr Morgenlicht) der jeweiligen Psychiatrieklinik wurden im Schnitt 3,7 Tage eher entlassen als Patienten, deren Zimmer gegen Westen (weniger Morgenlicht) ausgerichtet waren [19].

Saisonal bedingte Depression

Klinisch wird die Lichtwirkung v.a. bei der Winterdepression (saisonal bedingte Depression, SAD) wissenschaftlich untersucht. Die Prävalenz von SAD in der Schweiz liegt bei 2% der erwachsenen Population, jene von subsyndromalen SAD („Winter Blues“) bei 8% [20].

Für saisonal depressive Patienten ist die Lichttherapie die Behandlung erster Wahl.

Die Symptome einer saisonalen Depression treten typischerweise jedes Jahr während der kürzeren Tage im Herbst und Winter auf und lassen während der längeren Tage des Frühlings und Sommers nach. Die Symptome umfassen gedrückte Stimmung, Interessenlosigkeit, verminderte Konzentration, Energielosigkeit und Erschöpfung. Zudem tritt häufig ein vergrößertes Ess- und Schlafbedürfnis auf. Es tritt insbesondere ein Heißhunger auf kohlenhydratreiche Nahrung (z. B. Teigwaren, Schokolade) auf, was in der Folge oft zu einer Gewichtszunahme führt.

Tipp für die Praxis

Eine morgendliche halbstündige Behandlung mit polychromatischem Licht einer Stärke von 10 000 Lux führt bei ca. 60–75% der saisonal depressiven Patienten zu einer Remission [17].

Die Lichttherapie ist Therapie erster Wahl bei SAD, aber weitere Indikationen wie die nicht saisonalen Depressionen [21] sind inzwischen gut untersucht (z. B. doppelblind placebokontrollierte Studien zur Alters- und Schwangerschaftsdepression [22, 23]).

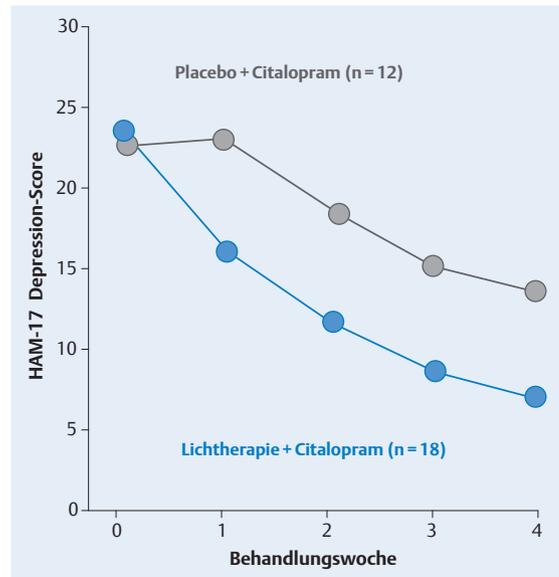


Abb. 4 Kombiniertes Einsatz von Lichttherapie und Citalopram. Lichttherapie beschleunigt und verstärkt die antidepressive Wirkung einer Behandlung des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers bei nicht saisonaler Depression [24].

Kombinationstherapie. Wenn die Lichttherapie mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer kombiniert wird, tritt die antidepressive Wirkung schneller (innerhalb einer Woche) und in einem größeren Ausmaß ein (Abb. 4) [24, 25]. Das spricht für einen Vorteil der Kombinationsbehandlungen.

Lichttherapie verstärkt und beschleunigt das Ansprechen auf Antidepressiva.

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. etwa 300 Lux).

Tipp für die Praxis

Als Alternative zur Lichtbehandlung mit einer Therapielampe (10 000 Lux) ist ein 30-minütiger täglicher Spaziergang draußen in den frühen Morgenstunden ähnlich wirksam [26]. Dies könnte eine „natürliche“ und zudem kostengünstige therapeutische Option bedeuten, welche aber eine bestimmte Regelmäßigkeit und Konstanz erfordert, um wirksam zu sein.

Basierend auf einer umfassenden Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Lichttherapiestudien ist ein Komitee zur Erforschung psychiatrischer Behand-

lungsmethoden der Amerikanischen Vereinigung für Psychiatrie und ein „Cochrane-Review“ zum Schluss gekommen, dass die Effektgröße der Lichtbehandlung für die saisonale, aber auch für die nicht saisonale Depression sehr ähnlich ist wie jene für die meisten Antidepressiva [27, 28].

Wie wirkt Licht antidepressiv?

Melatonin. Wie die antidepressive Wirkung von Licht zustande kommt, ist unklar. Es besteht aber ein deutlicher Zusammenhang zwischen der antidepressiven Lichtwirkung und der inneren Uhr. Wenn die zeitliche Planung der Lichtexposition mit der Phasenlage der inneren Uhr abgestimmt wird, können Remissionsraten von bis zu 80% bei der saisonal bedingten Depression erreicht werden [17].

Tipp für die Praxis

Es wird empfohlen, die Lichtbehandlung 8,5 Stunden nach dem sog. „Melatonin Onset“ (Einsetzen der abendlichen Melatoninsekretion beim Menschen ca. zwischen 21 und 24 Uhr) durchzuführen. Daraus resultiert eine Vorverschiebung der Zirkadianrhythmik, welche mit der antidepressiven Lichtwirkung korreliert.

Fotorezeptoren. Es stellt sich die Frage, ob die antidepressive Lichtwirkung über die gleichen Fotorezeptoren wie für die Zirkadianrhythmik vermittelt wird. Das ist insofern wichtig, weil der neu entdeckte Melanopsin-Fotorezeptor in den Ganglienzellen der inneren Netzhaut neben direkten neuronalen Verbindungen zu den SCN auch direkt Hirnregionen ansteuert, die für das Schlaf-Wach-Verhalten und für den Wachheitsgrad per se verantwortlich sind [29, 30] (Abb. 5). Diese Hirngebiete umfassen insbesondere den ventrolateralen präoptischen Kern und den noradrenergen Locus coeruleus im Pons.

Kognitive und emotionale Inputs. Interessanterweise erhalten die erwähnten Hirngebiete neben Verbindungen zu den SCN auch starke Afferenzen vom limbischen Kortex und der Amygdala, deren neuronale Aktivität stark von kognitiven und emotionalen Zuständen beeinflusst wird. Demzufolge wird die zirkadiane und die homöostatische Schlaf-Wach-Regulation von kognitiven und emotionalen „Inputs“ empfindlich beeinflusst, was zu Schlafstörungen führen kann, wie sie bei einer Depression häufig auftreten [31].

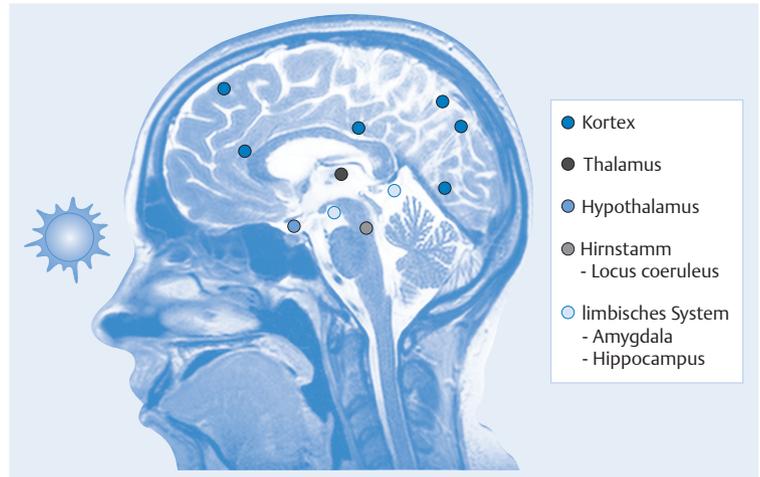


Abb. 5 Die nicht visuelle Lichtwirkung im Gehirn. Neben Hirngebieten, die für das Sehen verantwortlich sind, wirkt Licht auf sog. „nicht visuelle“ Hirngebiete im Hypothalamus, Thalamus, Hirnstamm, limbischen System und Kortex. Die Daten wurden mit bildgebenden Verfahren (funktionelle Kernspintomografie) erhoben.

Licht wirkt über die SCN indirekt auch auf Hirnregionen, die kognitive und emotionale Zustände beeinflussen.

Zudem zeigen neuere Resultate, dass Licht neben der antidepressiven Wirkung auch positiv wirkt auf die Stimmung, die Wachheit und die kognitive Leistungsfähigkeit bei Gesunden [32].

Ausschüttung von Hormonen

Neben der zentralen Wirkung von Licht auf die o. g. Hirnareale und die Ausschüttung von Serotonin zeigen neue Studien, dass Licht auch die Ausschüttung von Hormonen aus den Nebennieren anregt, die den Stoffwechsel und die Reaktion des Körpers auf Stress regulieren [33]. Eine Lichtbehandlung im Tierversuch löste in den Nebennieren eine Kaskade von Genaktivitäten und in der weiteren Folge die gesteigerte Ausschüttung von Glukokortikoiden aus [34]. Diese Hormone sind u. a. wichtig für Reaktionen des Immunsystems auf Entzündungen oder die Steuerung des Tagesrhythmus verschiedener Organe [35]. Wenn Läsionen in den SCN gesetzt wurden, übte die Belichtung keinen Effekt mehr auf die Nebennieren aus [34].

Für die physiologischen Veränderungen durch Licht könnte die Freisetzung von Glukokortikoiden eine wichtige Rolle spielen [36].

Indem Licht die Freisetzung von Glukokortikoiden in den Nebennieren auslöst, können die Organe in ihrem

Rhythmus auf den Hell-Dunkel-Zyklus der Umwelt abgestimmt werden. Damit lässt sich möglicherweise auch die positive Wirkung der Lichttherapie auf zirkadiane Rhythmusstörungen, wie sie bei Schichtarbeitern und bei Jetlag häufig vorkommen, erklären. Bei Schichtarbeit und Jetlag gibt es nämlich neben der äußeren Desynchronisation der „Hauptuhr“ in den SCN mit dem äußeren Hell-Dunkel-Zyklus auch eine innere Desynchronisation zwischen der „Hauptuhr“ und den „Nebenuhren“ wie z. B. jenen der Leber oder der Niere [37].

Indikationen

Licht wird neben der saisonal bedingten Depression zunehmend auch bei anderen Indikationen angewendet, die saisonale Verläufe im Krankheitsbild zeigen können. Dazu gehören:

- Bulimia nervosa
- gewisse Zwangs- und Panikstörungen
- prämenstruelle Dysphorie [38]

Wie oben erwähnt, kann die Lichttherapie zudem auch erfolgreich eingesetzt werden bei:

- nicht saisonal bedingter Depression
- prä- bzw. postpartaler Depression
- Aufmerksamkeitsdefizit- bzw. Hyperaktivitätsstörungen bei Erwachsenen [38]

Bei diesen Krankheitsbildern wird die Lichttherapie v. a. als adjuvante Behandlung eingesetzt, aber auch als Monotherapie bei Patienten, die Medikamente nicht tolerieren bzw. akzeptieren (z. B. depressive Frauen während Schwangerschaft oder Stillzeit).

Bei Schlafstörungen, die auf einer Fehlsynchronisation des Schlaf-Wach-Rhythmus mit dem Hell-Dunkel-Zyklus der Fehlsynchronisationen der inneren Uhr und des Schlaf-Wach-Zyklus der Umwelt beruhen, kann die zeitlich koordinierte Lichttherapie zu einer Re-Synchronisation und damit zu einer Verbesserung der Schlafqualität führen. In diesem Bereich gibt es vielversprechende Möglichkeiten, die Lichttherapie bei Durchschlafstörungen und beim frühen Erwachen im Alter sowie bei der Schlaf-Wach-Umkehr, wie sie bei Demenzpatienten vorkommt, gezielt einzusetzen [39].

Schlafstörungen aufgrund von Fehlsynchronisation gehören zu den Indikationsgebieten der Lichttherapie.

Wir konnten kürzlich auch zeigen, dass die Lichttherapie als adjuvante Behandlung bei Frauen, die an einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung des Borderline-Typs leiden, positiv auf den Schlaf und die Tagesmüdigkeit sowie auf die Depressionssymptomatik wirkt [40].

Kontraindikationen

Da die Lichttherapie mit hellem Licht arbeitet, müssen Augenschädigungen ausgeschlossen werden. Langzeitstudien fanden erfreulicherweise keine ophthalmologischen Veränderungen nach Lichttherapie. Regelmäßige ophthalmologische Kontrolluntersuchungen sind empfehlenswert.

Lichttherapie – relative Kontraindikationen

Ophthalmologische Kontrollen sollten bei Durchführung einer Lichttherapie in folgenden Fällen erfolgen:

- bei vorbestehender Schädigung der Retina
- bei Erkrankungen, welche die Retina beeinflussen (z. B. Diabetes mellitus)
- bei älteren Patienten, die ein höheres Risiko für eine asymptomatische Makuladegeneration haben
- bei Patienten, die fotosensibilisierende Medikamente einnehmen. Dazu gehören:
 - einige Neuroleptika (Phenothiazine)
 - Antidepressiva wie Imipramin oder Lithium
 - das Diuretikum Hydrochlorothiazid
 - 8-Methoxypsoralen
 - Propranolol
 - Amiodaron
 - Chloroquin
 - Antibiotika wie z. B. Tetracyclin
- besonders zu erwähnen sind 2 „natürliche“ Medikamente, welche die Lichtempfindlichkeit des Auges erhöhen: das Pinealhormon Melatonin, das in der Schweiz nicht erhältlich ist, und das häufig eingenommene milde Antidepressivum Johanniskraut (Hypericum)

Wachtherapie

Weltweit haben Tausende von Patienten von der Wachtherapie (Schlafentzug) profitiert [42]. 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

Kasuistiken zum fallorientierten Lernen

Fall 1: Therapieresistente chronische Depression und Lichttherapie

Eine 24-jährige alleinstehende Frau aus New York mit einer langen Leidensgeschichte von Dysthymie, Magersucht und sozialer Phobie litt seit den letzten 6 Jahren an einer chronischen Depression. Mehrere Versuche, sie mit Medikamenten zu behandeln, blieben erfolglos. Die Behandlung mit dem Monoaminoxidase-Hemmer Tranylcypromin führte zu einem fragmentierten Schlaf-Wach-Muster, welches durch eine morgendliche Lichttherapie um 7:15 Uhr für 30 Minuten verbessert wurde, sodass 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 Tranylcypromin fort, zeigte aber bezüglich der Lichtbehandlung kei-

ne 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) [41].

Fall 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 2 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 für 15–20 Minuten (K. Danilenko und A. Putilov, persönliche Mitteilung) [41].

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.

Tipp für die Praxis

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 vorverschoben, 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.

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 [43], Noradrenalin [44] und Dopamin [45]. Zusätzlich führt eine Wachtherapie zu einer Erhöhung der Schilddrüsenhormone und einer Interaktion mit Glykogen-Synthase-Kinase-3-beta und Glutamat [46].

Wachtherapie trotz hoher Rezidivrate. Der Hauptgrund, 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 von Stunden. Deshalb ist es für die tägliche Praxis wichtig, diese initiale Verbesserung, die durch die Wachtherapie schnell erreicht wird, möglichst lange aufrechtzuerhalten.

Kombination mit anderen Verfahren. In den letzten Jahren sind verschiedene Kombinationen mit anderen Methoden entwickelt worden, um einen Rückfall möglichst lange zu verhindern. Schon seit über 15 Jahren kombiniert eine Gruppe von Psychiatern in Mailand

erfolgreich die Wachtherapie mit Lichtbehandlung und mit Medikamenten [47]. Bei bipolaren Patienten ist die Kombination mit Lithium wirksam [48], bei unipolarer Depression eher mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [24]. Negative Nebenwirkungen, wie z. B. ein verstärkter und häufiger Wechsel zwischen (hypo-)manischen und depressiven Zuständen, blieben aus [47].

Voruntersuchungen und Kontraindikationen. Vor jeder Wachtherapie sollte aber eine medizinische Untersuchung durchgeführt werden, da ein Schlafentzug eine Stressbelastung ist. Somatische Krankheiten wie Epilepsie und Morbus Parkinson müssen nach Benedetti [46] vor einer Wachtherapie ausgeschlossen werden. Bei depressiven Patienten mit psychotischen Merkmalen oder sog. „Mixed States“ ist besondere Vorsicht geboten, denn ein Schlafentzug kann diese Symptome verstärken [46].

Bei schwangeren Patientinnen sollte keine Wachtherapie zum Einsatz kommen.

Zuerst Wach-, dann Lichttherapie. Interessanterweise wird sowohl durch die Manipulation des zirkadianen Systems (Licht) als auch der homöostatischen Komponente (Schlafentzug) eine antidepressive Wirkung erreicht. Schlafentzug ist bei ca. 33–66% der unipolar depressiven und bei ca. 50–75% der bipolar depressiven Patienten die am schnellsten wirksame antidepressive Therapie (innerhalb von Stunden) [46] – sie kann allerdings aus offensichtlichen Gründen nicht über längere Zeit angewendet werden.

Schlafentzug ist die am schnellsten wirksame antidepressive Therapie.

Auf der „zirkadianen Seite“ ist die Lichttherapie eine vielversprechende Behandlungsmethode bei depressiven Erkrankungen und wirkt innerhalb von Tagen. Beide Methoden werden vielfach kombiniert angewandt, zuerst eine Schlafdeprivation gefolgt von morgendlichen Lichtgaben. Auch werden beide Behandlungsmethoden erfolgreich als Adjuvanttherapien zur pharmakologischen Behandlung eingesetzt.

Abb. 6 zeigt die stimmungsaufhellende Wirkung eines Schlafentzugs bei saisonal bedingter Depression vor und nach einer Lichtbehandlung [49]. Vor der Lichtbehandlung hellte sich die Stimmung im Verlaufe eines 40-stündigen Schlafentzugs auf. Nach der Lichtbehandlung war die Stimmung schon zu Beginn des

Kasuistik zum fallorientierten Lernen

Bipolare Depression und Wachtherapie

Eine 51-jährige Frau mit einer schwierig behandelbaren bipolaren Störung Typ I wurde während einer depressiven Episode von 8 Monaten in der Klinik San Raffaele in Mailand hospitalisiert. Außer der Lithiumbehandlung, welche erhöht wurde, stoppte man die bisherige medikamentöse Behandlung. Nach 5 depressiven Episoden und 3 Zwangseinweisungen in das Spital innerhalb von 2 Jahren hatten die Patientin und ihr Umfeld wenig Erwartungen. Die Patientin wurde mit 3 aufeinanderfolgenden 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 2. Folge der Wachtherapie führte wiederum zu einer vollständigen Verbesserung der Depressionssymptomatik, überraschenderweise ohne Rückfall nach dem Erholungsschlaf. Nach der 3. Wachbehandlung konnte dieser Zustand für Tage aufrechterhalten werden; die Patientin wurde aus dem Spital entlassen. Die Lithium-Plasma-Konzentration 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 auf die Wachtherapie für die Behandlung seiner Depressionen (F. Benedetti, persönliche Mitteilung) [41].

Schlafentzugs generell höher und blieb auch am Ende der 40-Stunden-Wachperiode hoch.

Ausblick

Licht- und Wachtherapie sind Behandlungsmethoden, die sich nicht patentieren lassen und deshalb für die pharmazeutische Industrie nicht interessant sind. Die Erfolge dieser chronobiologischen Behandlungsmethoden zeigen aber klar, dass depressive Patienten schneller remittieren und bei Einsatz als Adjuvanttherapie weniger Antidepressiva zu sich nehmen müssen, was auch die Nebeneffekte dieser Medikamente vermindert.

Kernaussagen

Rhythmusstörungen der inneren Uhr und des Schlaf-Wach-Zyklus spielen bei der Pathogenese verschiedener psychiatrischer Erkrankungen eine wichtige Rolle. Oft kommt es während des Krankheitsverlaufs zu einer fehlenden oder mangelhaften Synchronisation der endogenen Uhr mit dem 24-Stunden-Tag (äußere Uhr), was zu Schlafstörungen, erhöhter Tagesmüdigkeit und Stimmungsverschlechterung führt. Chronobiologisch gestützte Therapiemaßnahmen (Licht- und Wach- bzw. Schlafentzugstherapie) helfen deshalb bei psychiatrischen Erkrankungen. Sowohl die Licht- als auch die Wachtherapie erfüllen die Anforderungen kostengünstiger und schnell wirksamer Antidepressiva. Diese nichtpharmakologischen Therapien lassen sich kombinieren und können als Adjuvanttherapien in der Psychiatrie nebenwirkungsarm eingesetzt werden.

Sowohl die Licht- als auch die Wachtherapie erfüllen die Anforderungen kostengünstiger und schnell wirksamer Antidepressiva. Daher empfiehlt es sich, bei vorliegender Saisonalität und/oder zirkadian bedingter Schlaf-Wach-Störung bei psychiatrischen Erkrankungen chronotherapeutische Maßnahmen einzusetzen. Inzwischen wurden Richtlinien für chronotherapeutische Behandlungsmaßnahmen entwickelt, die Psychiatern als Therapienhilfen angeboten werden:

- unter www.cet.org
- in Buchform, ergänzt mit praktischen Beispielen [41]

Zum Autor

Christian Cajochen



Prof. sc. natw. ETH, Verhaltensbiologe. Leiter des Zentrums für Chronobiologie an der Psychiatrischen Universitätsklinik in Basel, Schweiz. Seine Forschung umfasst die zirkadiane und homöostatische Regulation der menschlichen Schlaf/Wach-Rhythmik und die nicht visuelle Lichtwirkung auf Wohlbefinden, Zirkadianrhythmik

und den Schlaf bei Gesunden sowie die chronobiologischen Behandlungsmöglichkeiten in der Psychiatrie.

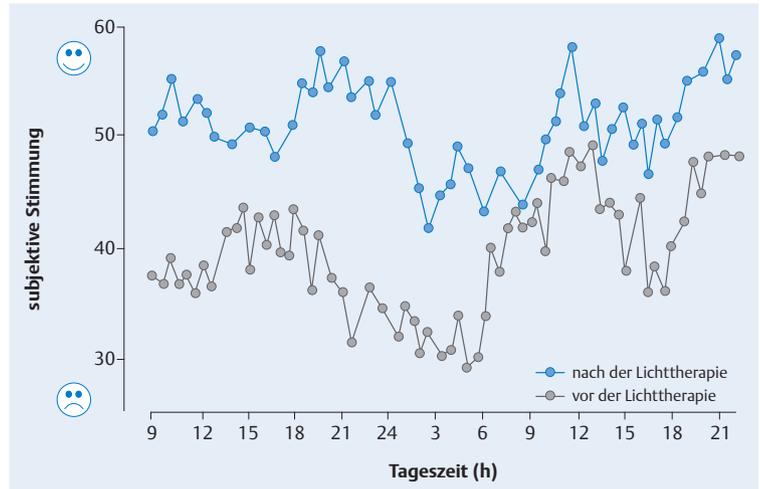


Abb. 6 Licht- und Wachtherapie bei saisonaler Depression. Subjektive Stimmungseinschätzung von saisonal bedingten depressiven Patienten während eines 40-stündigen Schlafentzugs im Chronobiologielabor vor Beginn der Lichttherapie und nach einer 5-tägigen Lichttherapie (nach [49]).

Interessenkonflikt: Ch. Cajochen war Redner auf Fortbildungen von Servier S. A. zum Thema Lichttherapie. Darüber hinaus gibt er an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse

Prof. Christian Cajochen
Zentrum für Chronobiologie,
Universitäre Psychiatrische Kliniken
Wilhelm-Klein-Straße 27
CH-4012 Basel
E-Mail: christian.cajochen@upkbs.ch

Literatur

- 1 Schibler U, Sassone-Corsi P. A web of circadian pacemakers. *Cell* 2002; 111: 919–922
- 2 Czeisler C. The effect of light on the human circadian pacemaker. In: *Circadian clock and their adjustment*. Ciba Foundation Symposium; 1995: 183
- 3 Roenneberg T, Daan S, Mrosovsky M. The art of entrainment. *J Biol Rhythms* 2003; 18: 183–194
- 4 Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci* 2007; 31: 27–36
- 5 Moore RY, Speh JC. Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 2004; 1010: 169–173
- 6 Moore RY. Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res* 1996; 73: 125–130
- 7 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

- 8 Wirz-Justice A et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005; 35: 939–944
- 9 Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 195–204
- 10 Cajochen C, Blatter K, Wallach D. Circadian and sleep-wake dependent impact on neurobehavioral function. *Psychol Belg* 2004; 44: 59–80
- 11 Birchler-Pedross A et al. Subjective well-being is modulated by circadian phase, sleep pressure, age, and gender. *J Biol Rhythms* 2009; 24: 232–242
- 12 Boivin DB et al. Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 145–152
- 13 Borbely AA, Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 205–210
- 14 Pail G et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011; 64: 152–162
- 15 Lambert GW et al. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 2002; 360: 1840–1842
- 16 Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 331–359
- 17 Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr* 2005; 10: 647–663
- 18 Wirz-Justice A, Cajochen C. Zirkadiane Rhythmen und Depression: chronobiologische Behandlungsmöglichkeiten. *Schweiz Med Forum* 2011; 11: 536–541
- 19 Benedetti F et al. Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *J Affect Disord* 2001; 62: 221–223
- 20 Wirz-Justice A et al. Seasonality in affective disorders in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003; 418: 92–95
- 21 Even C et al. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2008; 108: 11–23
- 22 Wirz-Justice A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 986–993
- 23 Lieverse R et al. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 61–70
- 24 Benedetti F et al. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 648–653
- 25 Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; 425: 7–28
- 26 Wirz-Justice A et al. "Natural" light treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37: 109–120
- 27 Golden RN et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 656–662
- 28 Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004050
- 29 Gooley JJ et al. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *J Neurosci* 2003; 23: 7093–7106
- 30 Vandewalle G, Maquet P, Dijk D-J. Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends Cogn Sci* 2009; 13: 429–438
- 31 Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol* 2005; 493: 92–98
- 32 Chellappa SL, Gordijn MC, Cajochen C. Can light make us bright? Effects of light on cognition and sleep. *Prog Brain Res* 2011; 190: 119–133
- 33 Jung CM et al. Acute effects of bright light exposure on cortisol levels. *J Biol Rhythms* 2010; 25: 208–216
- 34 Ishida A et al. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab* 2005; 2: 297–307
- 35 Balsalobre A et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000; 289: 2344–2347
- 36 Okamura H. Integration of mammalian circadian clock signals: from molecule to behavior. *J Endocrinol* 2003; 177: 3–6
- 37 Cagampang FR, Bruce KD. The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism. *Br J Nutr* 2012; 108: 381–392
- 38 Terman M. Evolving applications of light therapy. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 497–507
- 39 Fontana Gasio P et al. Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 207–216
- 40 Bromundt V et al. Circadian sleep-wake cycles, well-being, and light therapy in borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2012; Aug 28 [Epub ahead of print]
- 41 Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. Chronotherapeutics for affective disorders. 12. ed. Basel: Karger; 2013
- 42 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
- 43 Salomon RM et al. Effects of sleep deprivation on serotonin function in depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 840–846
- 44 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
- 45 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
- 46 Benedetti F, Colombo C. Sleep deprivation in mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011; 64: 141–151
- 47 Benedetti F et al. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 509–522
- 48 Benedetti F et al. Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model? *J Psychiatr Res* 2001; 35: 323–329
- 49 Wirz-Justice A et al. Circadian rhythms and sleep regulation in seasonal affective disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 1995; 7: 41–43

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

In welcher Hirnregion werden zirkadiane Rhythmen zentral generiert?

- A in der Pinealis
- B in den suprachiasmatischen Kernen
- C in der Hypophyse
- D im Locus coeruleus
- E in den Raphé-Kernen

2

Welche Prozesse regulieren das Schlaf/Wach-Verhalten?

- A der zirkadiane und der lunare Prozess zu gleichen Teilen
- B der infradiane Prozess allein
- C saisonale Rhythmen
- D der homöostatische und der zirkadiane Prozess
- E der lunare Prozess

3

Die saisonale Depression ist im Winter zu spüren und verschwindet im Frühling wieder. Mit welchen Symptomen äußert sie sich *nicht*?

- A Müdigkeit, Niedergeschlagenheit
- B Energie-, Interesselosigkeit
- C Lichtempfindlichkeit
- D Heißhunger auf Kohlenhydrate
- E erhöhtes Schlafbedürfnis oder Gewichtszunahme

4

Welche Aussage ist richtig? Lichttherapie in Kombination mit Wachtherapie ...

- A hält die antidepressive Wirkung der Wachtherapie aufrecht.
- B wirkt antagonistisch zur antidepressiven Wirkung der Wachtherapie.
- C sollte möglichst vermieden werden.
- D löst Hypersomnie aus.
- E wirkt rascher als die Wachtherapie alleine.

5

Was ist *keine* Indikation für die Lichttherapie?

- A prä- bzw. postpartale Depression
- B Aufmerksamkeitsdefizit- bzw. Hyperaktivitätsstörungen bei Erwachsenen
- C Epilepsie
- D depressive schwangere Frauen
- E Schlaf-Wach-Umkehr bei Demenzpatienten

6

Wann ist eine Wachtherapie *nicht* kontraindiziert?

- A bei Epilepsie
- B bei schwangeren Patientinnen
- C bei depressiven Patienten mit psychotischen Merkmalen
- D bei bipolaren depressiven Patienten
- E bei Morbus Parkinson

CME-Fragen

Chronobiologie: Licht- und Wachtherapie bei psychiatrischen Erkrankungen

7

Eine 36-jährige Frau stellt sich in der Hausarztpraxis vor: In den letzten Jahren erlebt sie phasenweise extreme Hypersomnie und Tagesmüdigkeit. Auch hat sie bei der Arbeit große Mühe mit der Konzentration und ihrem Gedächtnis und fühlt 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 Burnout

8

Wie stark sollte „biologisch aktives“ Licht für die Lichttherapie sein?

- A <10 Lux
- B 100 Lux
- C 300 Lux
- D 1000 Lux
- E 10000 Lux

9

Was ist ein wahrscheinlicher Wirkungsmechanismus der Wachtherapie?

- A Potenzierung der monoaminergen Neurotransmission
- B Reduzieren der monoaminergen Neurotransmission
- C Erhöhung des Melatoninspiegels
- D Erniedrigung des Melatoninspiegels
- E Erniedrigung der Schilddrüsenhormone

10

Wann ist eine Lichttherapie *nicht* kontraindiziert?

- A bei vorbestehender Schädigung der Retina
- B bei Erkrankungen, welche die Retina beeinflussen (z. B. Diabetes mellitus)
- C bei älteren Patienten, die ein höheres Risiko für eine asymptomatische Makuladegeneration haben
- D bei Patienten, die fotosensibilisierende Medikamente einnehmen
- E bei dunkelhäutigen Personen