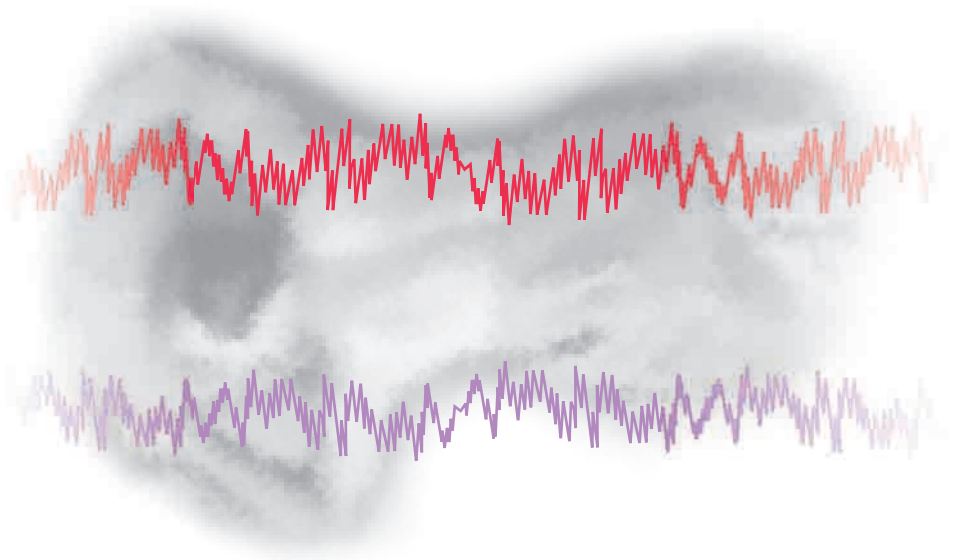


Der gestörte Schlaf: Via regia zum Verständnis depressiver Erkrankungen

Prof. Dr. Dieter Riemann
Priv.-Doz. Dr. Ulrich Voderholzer



Der gestörte Schlaf: Via regia zum Ver- ständnis depressiver Erkrankungen



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Prof. Dr. rer. soc. Dipl.-Psych. Dieter Riemann
Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Voderholzer
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universitätsklinik Freiburg
Hauptstrasse 5
79104 Freiburg

Riemann, Dieter:

Der gestörte Schlaf: Via regia zum Verständnis depressiver Erkrankungen/Dieter Riemann und Ulrich Voderholzer.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2003

ISBN 978-3-8374-4626-5

© 2003 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Germany

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Wir danken folgenden Mitgliedern unseres Ärztlichen Beirats für die engagierte Mitarbeit an diesem Buch: Volker Durst, Prof. Dr. Frank Erbguth, Dr. Raoul Sandau und Thomas Fagin.

Vorwort und Danksagung

Depressive Erkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen überhaupt. Es wird momentan davon ausgegangen, dass etwa 5 bis 15 % der Bevölkerung in westlichen Industrienationen mindestens einmal während ihrer Lebenszeit an einer Depression leiden. Depressionen werden jedoch häufig nicht erkannt und dementsprechend auch nicht oder nicht adäquat behandelt. Eines der hervorstechendsten Symptome depressiver Erkrankungen sind Schlafstörungen. Darunter versteht man eine Verlängerung des Einschlafens, Durchschlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen, das Gefühl unerholsamen Schlafs sowie daraus resultierende Beeinträchtigungen der Tagesbefindlichkeit, wie etwa Konzentrations- und Leistungsstörungen.

Basierend auf zwei Jahrzehnten Erfahrungen in Klinik und Forschung möchten wir in dem vorliegenden Buch den Versuch unternehmen, die verschiedenen klinischen und wissenschaftlichen Aspekte des gestörten Schlafs bei depressiven Erkrankungen herauszuarbeiten. Eine enge Verknüpfung zwischen Schlaflosigkeit und Depression war schon in der Antike bekannt und wurde von allen wichtigen Vertretern der Psychiatrie entsprechend gewürdigt. Die moderne neurowissenschaftlich orientierte Forschung im Bereich der Psychiatrie konnte nun in den letzten drei Jahrzehnten belegen, dass es nicht nur unspezifische Schlafstörungen bei depressiven Erkrankungen gibt, sondern auch relativ spezifische Phänomene, wie etwa die Vorverlagerung des REM-Schlafs und eine Reduktion des nächtlichen Tiefschlafs. Diese beiden Entdeckungen haben dazu geführt, dass in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl von theoretischen Modellen generiert wurde, um diese Phänomene zu erklären. Dabei handelt es sich im wesentlichen um neurobiologische Modelle, die etwa eine Störung in der Balance von Neurotransmittersystemen annehmen. Diese Modelle haben in den letzten Jahren auch zunehmend Einfluss auf die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien, wie etwa neuer Antidepressiva oder auch auf die Entwicklung von Schlaf-Wach-Manipulation zur Behandlung depressiver Erkrankungen genommen. Insgesamt beurteilt hat gerade die Entwicklung der Schlafforschung und Schlafmedizin auch einen entscheidenden Anstoß im Hinblick auf eine Verfeinerung und Verbesserung der Diagnostik und Therapie depressiver Erkrankungen gegeben.

Im vorliegenden Buch haben wir den Versuch unternommen, den State of the Art der Schlafforschung bei depressiven Erkrankungen darzustellen und darüber hinaus aufzuzeigen, welche interessanten neurobiologischen Modelle, pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapieansätze aus diesem Bereich resultieren.

Unser Buch richtet sich nicht nur an Psychiater und Neurologen sowie Psychologen, sondern natürlich auch an praktisch tätige Ärzte als auch spezialisierte Fachkollegen anderer Disziplinen. Ebenso kann es unseres Erachtens auch von Interesse für Studenten der Medizin und Psychologie sein, die sich für das faszinierende Gebiet von Schlaf und Depression interessieren.

Danken möchten wir für Ihre Mitarbeit an unserem Buch insbesondere Frau Claudia Buhl (Sekretariat) sowie Frau Dipl.-Psych. Petra Hasselbach (Abbildungen).

Freiburg, im Januar 2003

*Dieter Riemann
Ulrich Voderholzer*

Inhaltsverzeichnis

1.	Schlaf und Depression: Historisches	10
2.	Der normale Schlaf	14
2.1.	Die Polysomnographie	14
2.2.	Schlaf und autonome, endokrine und zentralnervöse Parameter	17
2.3.	Schlaf und Immunsystem	18
2.4.	Chronobiologie	21
2.5.	Ontogenese des Schlafs	23
2.6.	Theorien der Schlaf-Wach-Regulation	24
2.7.	Funktionen des Schlafs	26
3.	Schlafstörungen: Insomnie und Depression	30
4.	Schlaf und Depression: Der gegenwärtige Kenntnisstand	36
4.1.	Normabweichungen des REM-Schlafs als Marker für Depression	36
4.1.1.	Depressive Subtypen und Schlaf	36
4.2.	Konfundierende und intervenierende Einflüsse	40
4.2.1.	Alters- und Geschlechtseinflüsse	40
4.2.2.	Schweregrad der Depression	40
4.2.3.	Einfluss der Vormedikation	43
4.3.	Schlafendokrinologie	43
4.4.	Sind Normabweichungen des Schlafs bei depressiven Störungen State-, Trait- oder Vulnerabilitätsmarker?	44
5.	Cholinerge Neurotransmission, Schlaf und Depression	48
6.	Serotonin, Schlaf und Depression	52
6.1.	Der Tryptophan-Depletionstest, Stimmung und Schlaf	53
6.2.	Effekte von Tryptophan bei Schlafstörungen und Depression	57
6.3.	SSRI, Depression und Schlaf	60
7.	Zum Einfluss therapeutischer Interventionen (Pharmako- und Psychotherapie) auf den Schlaf bei Depressiven	66
7.1.	Trizyklika/Tetrazyklika	67
7.2.	MAO-Hemmer	68
7.3.	Andere Antidepressiva	68
7.4.	Lithium/Carbamazepin/Valproat	69
7.5.	Elektrokrampftherapie (EKT)	69
7.6.	Psychotherapie	69
8.	Schlaf-Wach-Manipulationen und Lichttherapie bei Depressionen	72
8.1.	Schlafentzug	72
8.2.	Selektiver Entzug des REM-Schlafs	74
8.3.	Andere Manipulationen des Schlaf-Wach-Zyklus	74

8.4.	Lichttherapie	75
8.5.	Synopsis.....	78
9.	Zusammenfassung und Ausblick	80
10.	Literatur	82
	Index	93

Schlaf und Depression: Historisches

1. Schlaf und Depression: Historisches

Eine enge Verknüpfung zwischen Depression und Schlafstörungen war bereits in der Antike bekannt. Aretaeus von Kappadozien (zitiert nach Lewis, 1934) beschreibt im zweiten Jahrhundert nach Christus die Symptome der Melancholie wie folgt:

„... Die charakteristischen Erscheinungsformen sind also gar nicht unklar; die Patienten sind stumpfsinnig oder starr, niedergeschlagen oder ohne allen Schwung, und dies ohne erkennbare Ursache: das ist der Beginn der Melancholie. Dazu werden sie launisch, mutlos, sie schlafen nicht oder fahren aus unruhigem Schlaf auf...“

Diese Feststellung klingt erfrischend neuzeitlich, wenn man sie mit einem entsprechenden Zitat Kraepelins (1909) vergleicht:

„... Ganz ähnlich verhalten sich die Depressionszustände. Hier kann zwar die herrschende gemütlliche Spannung die Müdigkeit verscheuchen; oft genug aber fühlen sich die Kranken auf das Äußerste müde und schlafbedürftig, ohne jedoch Schlaf finden zu können. Vielfach ist das Einschlafen verzögert, erfolgt erst nach langem, vergebllichem Zuwarten oder immer wiederholtem ruckartigem Aufschrecken“

Interessanterweise finden sich schon im 19. Jahrhundert in anekdotischen Berichten und in der psychiatrischen Fachliteratur Hinweise auf die therapeutische Wirksamkeit des Schlafentzuges bei schweren melancholischen Depressionen

„... (zur Behandlung der Depression)... diätetische Reize: Wein, Kaffee, Schokolade, malzreiche Biere, Fleischkost. Ferner: mehr wachen als Schlaf: mehr Bewegung als Ruhe: denn das Leben, wenn es einmal den Stachel der Tätigkeit verloren hat, fällt der Trägheit, und mit dieser der Abstumpfung anheim, und sinkt immer tiefer in den Abgrund der Bestimmungslosigkeit, welche der Tod des Lebens ist. Nur die Wegnahme der lastenden Gewichte des Hanges zum Schlaf und zum Nichtstun kann das Leben wieder wecken“ (Heinroth, 1818).

„... Am Morgen wachte ich auf und mit mir meine Schwermut. Und schon heute zeigte sich die spätere Regel, daß auf eine gute Nacht ein schlechter Tag folgte und umgekehrt. Solch ein närrisches Spiel treiben mit uns die kranken Nerven. Haben sie nachts geruht, so plagen sie tagsüber, waren sie nachts schlaflos, so bleiben sie den folgenden Tag zahm, oder richtiger, die Aufregung und Spannung der Nacht dauert fort und verhütet Depressionen“ (Hansjacob, 1897).

Aufgrund der engen Verknüpfung zwischen Depression und Schlafstörung und des später noch genauer zu belegenden bidirektionalen Zusammenhangs zwischen diesen beiden Bereichen beziehen alle gängigen psychiatrischen Diagnosesysteme das Symptom Schlafstörung bei der Definition von Depression mit ein. Dies spiegelt sich z.B. in den Research Diagnostic Criteria (RDC, Spitzer et al., 1977), im DSM-III-R bzw. DSM-IV oder auch in der ICD-10 wieder. Ein- oder Durchschlafstörungen bzw. frühmorgendliches Erwachen finden sich dort als typische Symptome depressiver Erkrankungen. Darüber hinaus beinhalten alle zur Zeit in wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzten Skalen zur Quantifizierung des Schweregrads depressiver Zustände ein oder mehrere Items (z.B. die Hamilton-Depressionsskala, Hamilton, 1967) zum Bereich Schlafstörungen.

Frühmorgendliches Erwachen wird zudem häufig als Indikator für schwerere bzw. melancholische Depressionen herangezogen. In der klinischen Praxis war es lange Zeit üblich, Einschlafschwierigkeiten eher als Hinweis auf das Vorliegen einer sogenannten neurotischen oder reaktiven Depression zu werten, während das verfrühte Erwachen als Anzeichen für eine endogene/melancholische Depression erachtet wurde. Weit verbreitete psychiatrische Lehrbücher, wie etwa von Tölle (Ausgabe 1982) interpretieren das frühmorgendliche Erwachen als Ausdruck einer chronobiologischen Rhythmusstörung, der eventuell eine ursächliche Bedeutung für die sogenannte endogene Depression zukomme.

Eine entsprechende empirische Untersuchung, die sich auf die Auswertung von Krankenakten stützte

(Kiloh und Garside, 1963), bestätigte die Zuordnung "Einschlafstörungen - neurotische Depression" und "frühmorgendliches Erwachen - endogene Depression". Methodisch anspruchsvollere Untersuchungen mit Verhaltensbeobachtung und Selbstbewertungsskalen (Hinton, 1963; Costello und Selby, 1965) konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht mehr erhärten. Inzwischen spielt die Dichotomie endogen versus reaktive/neurotische Depression in der modernen psychiatrischen Klassifikation keine Rolle mehr und wurde zugunsten des jetzt favorisierten Konzepts der Major Depression aufgegeben.

Eine erste objektive Untersuchung des Schlags depressiver Patienten mit Hilfe des Schlaf-EEG wurde bereits 1946 von Diaz-Guerrero und Kollegen durchgeführt. Die Autoren untersuchten 6 Patienten, die an einer manisch-depressiven Psychose litten und zum Untersuchungszeitpunkt keine Medikamente einnahmen. Dabei zeigte sich, dass die depressiven Patienten neben Störungen der Schlafkontinuität, d.h. verlängerten Einschlafzeiten, gehäuftem Erwachen und frühmorgendlichem Erwachen einen erhöhten Anteil an leichteren Schlafstadien im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufwiesen.

Eine weiterführende wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Schlaf depressiver Patienten setzte jedoch erst ca. 15 Jahre nach der Entdeckung des REM-Schlafs (Rapid Eye Movement-Schlaf) durch Aserinsky und Kleitman im Jahr 1953 ein. Die Beschreibung des REM-Schlafs stellte den Ausgangspunkt für die moderne Schlafforschung dar. Aserinsky und Kleitman wiesen nach, dass bei Menschen in etwa 90-minütigen Abständen während der Nacht Perioden auftreten, die von einer Atonie der Muskulatur, einem EEG, das dem Wachzustand ähnelt, sowie schnellen Augenbewegungen charakterisiert sind. Zudem wurde gezeigt, dass diese Perioden, die nach den schnellen Augenbewegungen REM-Perioden genannt wurden, mit einer erhöhten Variabilität autonomer Funktion und Peniserektionen korrelierten. Dement und Kleitman (1957) demonstrierten darüber hinaus, dass bei Weckungen aus dem REM-Schlaf in hohem Maße lebhaft und farbige Traumberichte erinnert wurden. Die Beschreibung eines distinkten physiologischen Zustands als biologisches Korrelat der Träume stellte eine wissenschaftliche Sensation dar und stimulierte eine Vielzahl von

Untersuchungen zur Psychophysiologie des REM-Schlafs. Diese Forschungsrichtung büßte jedoch sehr bald von ihrem Elan ein, da methodisch anspruchsvollere Untersuchungen auch aus anderen Schlafstadien bei 60 % der Weckungen Traumberichte erhoben (z.B. Foulkes, 1962). Während die ersten Traumuntersuchungen im Schlaflabor bei den Weckungen explizit nach dem Erinnern von Träumen fragten, stellte Foulkes seinen Probanden die Frage, was ihnen gerade vor der Weckung durch den Kopf gegangen sei (im englischen Original "What was on your mind prior to awakening?"). Die geänderte experimentelle Vorgehensweise erbrachte auch in hohem Maße Traumberichte bzw. Berichte über kognitive und emotionale Inhalte aus anderen Schlafstadien. Die psychophysiologisch orientierte experimentelle Traumforschung, die sich dem Zusammenhang zwischen physiologischen Merkmalen des REM-Schlafs, z.B. den Augenbewegungen, und der Charakteristika der Traumberichte, etwa auf emotionaler Ebene widmete, konnte nur mit wenigen handfesten Befunden aufwarten. Abgesehen von einem unspezifischen Zusammenhang zwischen dem Grad der physiologischen Aktivierung während des REM-Schlafs und dem generellen Ausmaß der Emotionalität und Lebhaftigkeit von Traumberichten konnten keinerlei spezifische psychophysiologische Korrelationen bestätigt werden (Überblick bei Riemann, 1990).

Die enttäuschenden Resultate der experimentellen Traumforschung bewirkten eine verstärkte Hinwendung der Schlafforschung einerseits zur Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Schlaf-Wach-Regulation und andererseits zur Untersuchung klinisch relevanter Erkrankungen, die mit Schlafstörungen einhergehen. Im Hinblick auf die Psychiatrie wurden zuerst schizophrene Patienten im Labor untersucht. Über unspezifische Beeinträchtigung des Schlafprofils hinaus, wie etwa eine Verlängerung der Einschlafzeit und gehäufte nächtliche Wachperioden, ergab die Untersuchung schizophrener Patienten keine weiteren interessanten Befunde (Überblick über den damaligen Forschungsstand siehe Feinberg und Hiatt, 1978). Aus methodischer Sicht sind heutzutage jedoch viele dieser frühen Studien zu kritisieren, da regelhaft weder operationalisierte Diagnosekriterien noch einheitliche Untersuchungsbedingungen zum Standard gehörten. Die Erkenntnis, dass