Neurobiologische Aspekte von Schlafstörungen

■ **M. Hatzinger**

Psychiatrische Universitätsklinik Basel

Summary

Hatzinger M. [Neurobiological aspects of sleep disturbances.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2003;154:422–30.

Human sleep which can be measured by polysomnography consists of two major states, the Rapid-Eye-Movement (REM) sleep and the non-REM sleep. Non-REM sleep is characterised by increasing EEG synchronisation and divided into stages 1 to 4. Stages 3 and 4 are defined as slow-wave sleep (SWS). Typical nocturnal sleep is characterised by 3 to 5 cycles of non-REM- and REM-sleep phases that last about 60 to 100 minutes. At the beginning of the night the cycles contain more SWS. Towards the end of the night, the amount of REM sleep increases and the amount of SWS decreases. The pattern of nocturnal growth hormone (GH) secretion is associated with the development of SWS during the first non-REM-sleep period. By contrast, cortisol secretion appears to be associated with an increased amount of REM sleep. At least three major processes are involved in the regulation of normal sleep. According to the two-process model of sleep regulation, sleep and wakefulness are influenced by both a homoeostatic and a circadian process: the homoeostatic process S – related to SWS – increases with the duration of wakefulness prior to sleep onset and augments sleep propensity. The circadian process C describes the daily cycle of sleepiness and wakefulness and is related to REM sleep. The third process is the ultradian rhythm of non-REM and REM sleep. The non-REM/REM sleep cycle is regulated within the brain stem: REM sleep is initiated and maintained by cholinergic neurons and is inhibited by noradrenergic and serotonergic neurons. In contrast to the brain-stem-activated state of REM sleep, non-REM sleep is characterised by synchronised, rhythmic inhibitory-excitatory potentials in large numbers of neurons in cortical and thalamic regions. Although specific sleep patterns are not necessarily diagnostic of particular psychiatric disorders, there are relationships between certain sleep abnormalities and categories of psychiatric disorders. Especially, in the majority of depressed patients severe sleep disturbances as reflected by disturbed sleep maintenance, a deficit of SWS, an earlier onset of the first REM-sleep period (shortened REM latency) and increased density of REMs during REM sleep (REM density) are well-established findings. Some of them also persist in the fully remitted state and are thus believed to be trait like. The importance of sleep in depression is also supported by many studies showing that total and partial sleep deprivation or selective REM-sleep deprivation has antidepressant effects.

Inspired by the growing knowledge of the neurobiology of sleep, investigators proposed theories into the pathophysiology of depression. The models have attempted to explain the features of sleep in depression and the antidepressant effects of sleep deprivation in depressed patients. The cholinergic-aminergic imbalance hypothesis of depression assumes that the cycling alternating pattern of non-REM and REM sleep is under the control of noradrenergic/serotonergic and cholinergic neuronal networks. If depression results from diminished noradrenergic and serotonergic neurotransmission, cholinergic activity would be expected to increase and therefore lead to the sleep disturbances in depression. Further, there is evidence that sleep regulation and depression share common pathophysiological mechanisms at the serotonergic level. According to the two-process model of sleep regulation depression is thought to result from a deficiency in the process S. In the extended two-process model the interaction of hormones with EEG features has been integrated: GH releasing hormone (GHRH) is a common stimulus of SWS and GH release, whereas corticotropin-releasing hormone (CRH) exerts opposite effects. It is em-

Korrespondenz:
Dr. med. Martin Hatzinger
Psychiatrische Universitätsklinik
Wilhelm Klein-Strasse 27
CH-4025 Basel
e-mail: martin.hatzinger@pukbasel.ch

phasised that an imbalance of these peptides in favour of CRH contribute to changes in sleep EEG and endocrine activity during depression and that the deficient process S is associated with deficient GHRH and an overdrive of CRH. Further models of sleep changes in depression include the phase-advance hypothesis, the overarousal hypothesis and the REM-sleep hypothesis.

In the future it is hoped that the rapidly evolving progress of basic neuroscience including recent molecular biology with systematic screening of gene expression and functional brain imaging techniques will help us in progressively uncovering the mystery of sleep and ultimately improving treatment strategies of depression.

Keywords: sleep regulation; polysomnography; depression; (extended) two-process model; HPA axis

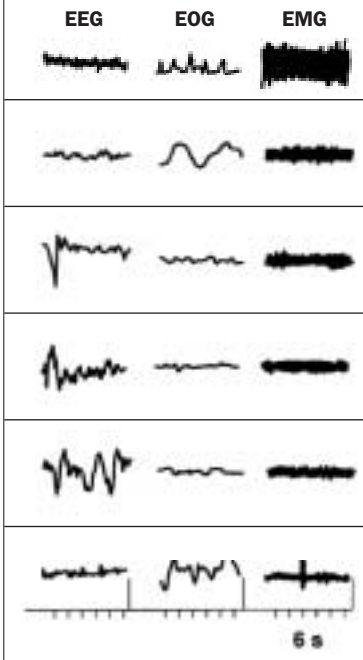
Einleitung

Im Rahmen von affektiven Erkrankungen gehören Störungen des Schlafes zu den häufigsten Symptomen. Umgekehrt stehen Schlafstörungen in engem Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen, wie in mehreren epidemiologischen Studien nachgewiesen werden konnte. So gehören generell Beschwerden wegen gestörten Schlafes zu den häufigsten Klagen in der ärztlichen Allgemeinpraxis: Etwa 19 bis 46% der Bevölkerung berichten von Schlafproblemen, wobei von diesen etwa 13% einen mittelschwer bis schwer gestörten Schlaf angeben. Werden die diagnostischen Kriterien für die Schlafstörung enger gefasst, wie sie im DSM IV oder der ICD-10 vorgegeben sind [1, 2], so leiden etwa 1,3% an einer Schlafstörung. Diese bestehen aus Ein- und Durchschlafstörung sowie beeinträchtigter Tagesbefindlichkeit, wozu Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten, Anlaufstörungen und Verstimmungszustände gehören. Ausdruck der Häufigkeit und Behandlungsbedürftigkeit ist dabei auch die Tatsache, dass Patienten gemäss epidemiologischen Erhebungen häufig in Selbstbehandlungsversuchen mit Alkohol und frei erhältlichen Schlafmitteln Hilfe suchen. Als Risikofaktoren für das Vorhandensein einer Schlafstörung wurden diverse Faktoren identifiziert. Gefühle wie Stress, Anspannung oder Einsamkeit stehen vor allem bei jüngeren Patienten im Vordergrund. Im weiteren wies eine grosse Kollaborativstudie der WHO in 15 verschiedenen Ländern nach, dass Schlafstörungen mit dem Alter zunehmen und bei Frauen deutlich häufiger auftreten als bei Männern [3]. So sind bis zur Hälfte der über 65jährigen Patienten davon betroffen. In der gleichen Studie wurde auch der Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen deutlich gezeigt: 51% der Patienten hatten eine psychiatrische Störung gemäss ICD-10. Diese enge Assoziation insbesondere mit der depressiven Erkrankung konnte durch epidemiologische Daten des National Institute of Mental Health empirisch belegt werden [4]. Unter 7954 Befragten litten 40% der Patienten, die eine Insomnie angaben, an psychiatrischen Störungen. Das Risiko, an einer Depression zu erkranken, war bei Patienten, bei denen an zwei innerhalb eines Jahres durchgeführten Interviews Schlafstörungen auftraten, signifikant höher als bei Patienten, die bei der zweiten Untersuchung keine Schlafstörungen mehr hatten. Umgekehrt leiden Patienten mit einer schwer ausgeprägten Depression in über 70 bis 90% der Fälle auch an einer schweren Schlafstörung. Zudem korrelierte die Schlafstörung im Rahmen einer Depression mit Angstsymptomen und einem erhöhten Suizidrisiko. Ausgehend von diesen engen Zusammenhängen zwischen affektiven Erkrankungen und Schlafstörungen wurde nun in den letzten vier Dekaden die Forschung im neurobiologischen Bereich stark intensiviert, um die zugrundeliegenden physiologischen Prozesse besser zu charakterisieren und die entsprechenden pathophysiologischen Mechanismen aufzuklären.

Regulation des normalen Schlafes

Schlaf ist ein aktiver Prozess, der mit regelhaften Veränderungen zahlreicher Körperfunktionen einhergeht. Im Hinblick auf die Pathologien affektiver Erkrankungen sind darunter zwei Phänomene von besonderem Interesse: (1.) Die unterschiedliche elektrophysiologische Aktivität des Zentralnervensystems, die den Zuständen des Schlaf-Wach-Verhaltens entspricht und mit der Polysomnographie erfasst wird, und (2.) die charakteristischen Sekretionsmuster von Hormonen, die durch konsekutive nächtliche Blutentnahmen untersucht werden können [5]. Die Polysomnographie (PSG) misst dabei die Quantität und Qualität des Schlafes mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG), Elektromyogramms (EMG) und Elektrookulogramms (EOG). Entsprechend diesen Parametern wird der menschliche Schlaf prinzipiell in zwei Zustände eingeteilt, einerseits den Rapid-Eye-Movement- (REM-Schlaf) und den Non-REM-Schlaf (Abb. 1). Der Non-REM-Schlaf ist durch eine zunehmende EEG-Synchronisation charakterisiert und wird in vier Stadien gemäss Rechtschaffen und Kales [6] eingeteilt. Dem Wachzustand, der durch im EEG vorherr-

Abbildung 1 Schlafstadien (Rechtschaffen und Kales [6]).



Wach
Überwiegend Alphawellen, hoher Muskeltonus.

Stadium 1
~ 5% des Nachtschlafes, Übergang von Wachzustand zu Schlaf, EEG wird langsamer, Muskeltonus (EMG) sinkt ab, rollende Augenbewegungen treten auf.

Stadium 2
~ 45–50% des Nachtschlafes, weitere Verlangsamung des EEGs, intermittierende Theta-/Alphawellen, Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen.

Stadium 3
~ 5–10% des Nachtschlafes, überwiegend Deltawellen.

Stadium 4
~ 25%, zunehmend Deltawellen (Stadien 3 + 4 = Tiefschlaf bzw. Slow-Wave Sleep [SWS]) oder Deltaschlaf).

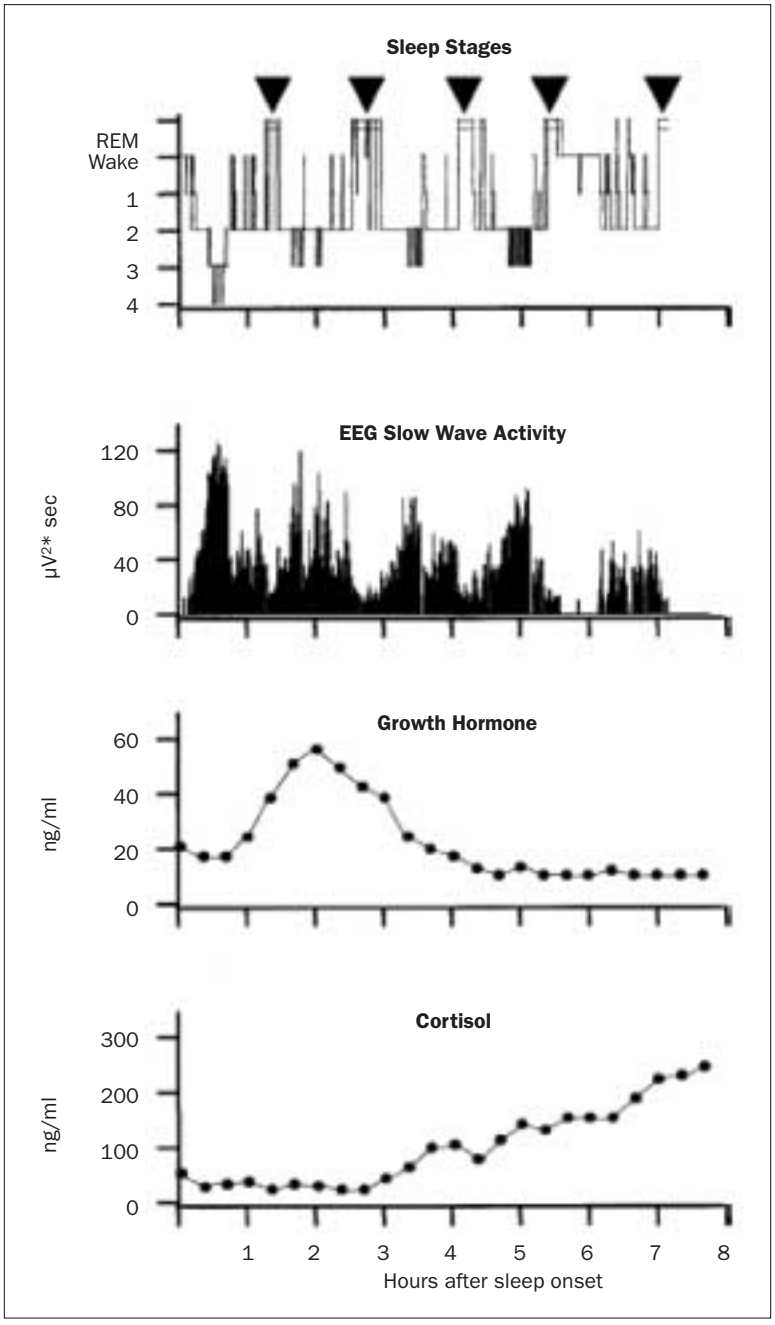
REM-Schlaf
~ 20–25%, EEG ist aktiviert und gleicht jenem im Wachzustand; Muskeltonus niedrig, schnelle Augenbewegungen.

schende Alpha-Wellen und rege EMG-Aktivität gekennzeichnet ist, folgt Stadium 1 mit im EEG eingestreuten Thetawellen und Stadium 2 mit Schlafspindeln und K-Komplexen. Mit zunehmender Schlaftiefe treten vermehrt langsame Wellen, sogenannte Deltawellen, im EEG auf, man spricht deshalb auch von Deltaschlaf (engl. «slow-wave sleep», SWS). Diese kennzeichnen die Tiefschlafstadien 3 und 4. Im Unterschied zu diesem «orthodoxen» Schlaf wurde der REM-Schlaf, der durch das Auftreten von raschen Augenbewegungen (rapid eye movement, REM) charakterisiert ist, auch als paradoxer Schlaf bezeichnet, da ein für den Wachzustand typisches, desynchronisiertes EEG-Muster auftritt. Allerdings ist die Schwelle für das Aufwachen im REM-Schlaf erhöht und im EMG findet sich eine entspannte Muskelaktivität. Typischerweise beginnt der Schlaf mit dem Non-REM-Stadium 1 und schreitet zum Stadium 4 vor, bevor die erste REM-Periode auftritt. Im normalen Schlaf dauert ein Zyklus von Non-REM- und REM-Schlaf etwa 60 bis 100 Minuten. Zu Beginn der Nacht enthalten die Zyklen mehr Non-REM-Schlaf, vor allem aber Tiefschlafanteile. Gegen Ende der Nacht nimmt die Menge an REM-Schlaf zu und der Tiefschlaf nimmt ab. Infolgedessen ist der Anteil an REM-Schlaf während der zweiten Nachthälfte grösser als während der ersten. Nicht nur für den klinischen Gebrauch, sondern auch für Forschungszwecke hat sich die Einführung von Standardterminologien, die von der elektrophysiologischen Erfassung des Schlafes nach Rechtschaffen und Kales abgeleitet werden, zur quantitativen und qualitativen Beschreibung des Schlafes bewährt [7]. So gehören zum Begriff der *Schlafkontinuität*, die sich im wesentlichen auf die Balance zwischen Schlaf und Wachstadium bezieht, die Einschlaflatenz (Zeitdauer zwischen Löschen der Lichter und erstmaligem Auftreten von Stadium 2), die intermittierenden Wachphasen nach dem Schlafbeginn und die Schlafeffizienz (Verhältnis der Gesamt-Schlafdauer zur totalen Zeit, die im Bett ab Lichterlöschen verbracht wird). Die *Schlafarchitektur* hingegen bezieht sich auf die Menge, die Verteilung und die Abfolge der spezifischen Schlafstadien. Die Erfassung des *REM-Schlafes* schliesslich enthält neben der Angabe der REM-Schlafdauer die Messgrössen der REM-Latenz und der REM-Dichte. Die REM-Latenz beschreibt dabei die Zeit, die zwischen Schlafbeginn und dem ersten Auftreten von REM-Schlaf verstreicht. Die REM-Dichte ist ein Mass für die Anzahl Augenbewegungen während des REM-Schlafes. Typischerweise ist die REM-Dichte in frühen REM-Schlafperioden niedriger und nimmt während der Nacht in nachfolgenden REM-Schlafperioden zu.

Ausgehend von der Beobachtung, dass Schlaf eine Zeit hoher Aktivität im endokrinen System ist, wurde in den letzten Jahren vermehrt der Ansatz verfolgt, Schlaf-EEG und Hormonprofile bei gesunden Probanden simultan zu messen (Abb. 2) [5, 8]. Dabei liessen sich charakteristische Sekretionsmuster von Hormonen nachweisen. Die

Sekretion von Wachstumshormon (engl. «growth hormone», GH) erfolgt im wesentlichen in der ersten Nachthälfte, in der die grösste Menge von Wachstumshormon während 24 h – meist als einziger Sekretionsgipfel – ausgeschüttet wird. In der zweiten Nachthälfte sinkt die GH-Konzentration in der Regel unter die Nachweisgrenze. Die GH-Sekretion zeigt im ganzen Ablauf eine enge zeitliche Assoziation mit der ersten Tiefschlafphase. Die Plasmakonzentration des Nebennierenrindenhormons Cortisol verläuft gegenüber dem Wachstumshormon annähernd spiegelbildlich. Sie ist zu Beginn der Nacht niedrig, durchläuft den Cortisol-nadir und beginnt etwa zwischen 2.00 h und 3.00 h deutlich anzusteigen. Im weiteren Verlauf der Nacht wird Cortisol in mehreren Pulsen ausgeschieden, die in einem allmählich schrittweisen Ansteigen der Cortisol-Konzentration bis zum morgendlichen Erwachen resultieren [5].

Abbildung 2 Die bidirektionale Interaktion zwischen Schlaf-EEG und nächtlicher Hormonsekretion (Ehlers und Kupfer [8]).



Entsprechend vieler präklinischer und klinischer Daten sind mindestens 3 Prozesse in der Schlafregulation involviert. Das *Zwei-Prozess-Modell* der Schlafregulation entwickelte sich aus der Beobachtung, dass sich das Schlafbedürfnis mit zunehmender Wachzeit intensiviert, während die Schlaftiefe über die Dauer des Schlafes abnimmt [9]. Der Prozess S entspricht der homöostatischen Komponente des Zwei-Prozess-Modells und widerspiegelt die Schlafintensität und die vom Schlaf-Wachverhalten abhängige Schlafbereitschaft im Wachzustand. Dementsprechend nimmt der Prozess S mit der Dauer der vorangehenden Wachzeit zu und erhöht dadurch den Schlafdruck, während er mit Auftreten von Schlaf abgebaut wird. Er steht in enger Beziehung zum langsamwelligen Schlaf, dem Deltaschlaf. Die Abnahme der langsamwelligen Aktivität während des Schlafes kann dabei durch eine exponentielle Funktion beschrieben werden. Der zirkadiane Prozess C, der durch die im suprachiasmatischen Nukleus lokalisierte innere Uhr gesteuert wird, beschreibt hingegen den täglichen Zyklus von Wachsein und Schläfrigkeit, d.h. den Schwellenwert der Aufwachbereitschaft. Er stellt somit einen schlafunabhängigen, zirkadian modulierten Oszillator dar, der in einer engen Beziehung zum Auftreten von REM-Schlaf steht. Daneben scheint noch ein dritter, ultradianer Rhythmus von Non-REM- und REM-Schlaf zu existieren, der in die Schlafregulation eingreift.

Die nächtlichen Hormonprofile stehen in einer engen Beziehung zum Zwei-Prozess-Modell. So wird das nächtliche Sekretionsmuster von Cortisol mit dem zirkadianen Rhythmus, Prozess C, in Verbindung gebracht. Es verhält sich gegenüber Veränderungen des Schlaf-Wachverhaltens weitgehend stabil. Die nächtliche GH-Ausschüttung hingegen hängt im Unterschied zur Cortisol-Sekretion wesentlich mehr vom Schlaf ab und unterliegt im Gegensatz zu dieser keinem zirkadianen Rhythmus, weshalb vermutet wird, dass die GH-Sekretion mit dem Prozess S assoziiert ist [8].

Neuroanatomisch werden Wachsein, Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf durch miteinander interagierende neuronale Netzwerke kontrolliert. Eine vereinfachte Neuroanatomie der Schlaf-Wach-Regulation ist in Abbildung 3 wiedergegeben (adaptiert nach [10]). Die Non-REM/REM-Schlaf-Zyklen werden dabei durch Interaktion

Abbildung 3 Neuroanatomie der Schlaf-Wach-Regulation (adaptiert aus McCarley [10]).

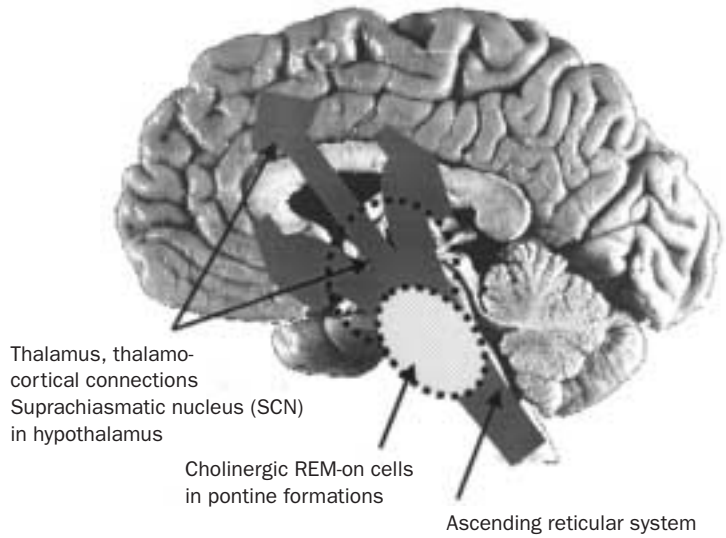


Tabelle 1 Schlafveränderung bei psychiatrischen Erkrankungen (nach Benca et al. [13]).

	Schlaf-kontinuität	Slow-wave sleep	REM-Schlaf	Hypersomnie
Depression und Dysthymie	↓↓↓	↓↓	↑↑↑	↕
Schizophrenie	↓↓↓	↓↓	↑↑	↕
Angststörungen	↓	↔	↔	↔
Alkoholabhängigkeit	↓↓	↓↓↓	↑	↔
Borderline-Störungen	↓	↔	↑	↔
Demenzerkrankungen	↓↓↓	↓↓↓	↔	↕
Essstörungen	↓	↔	↔	↔

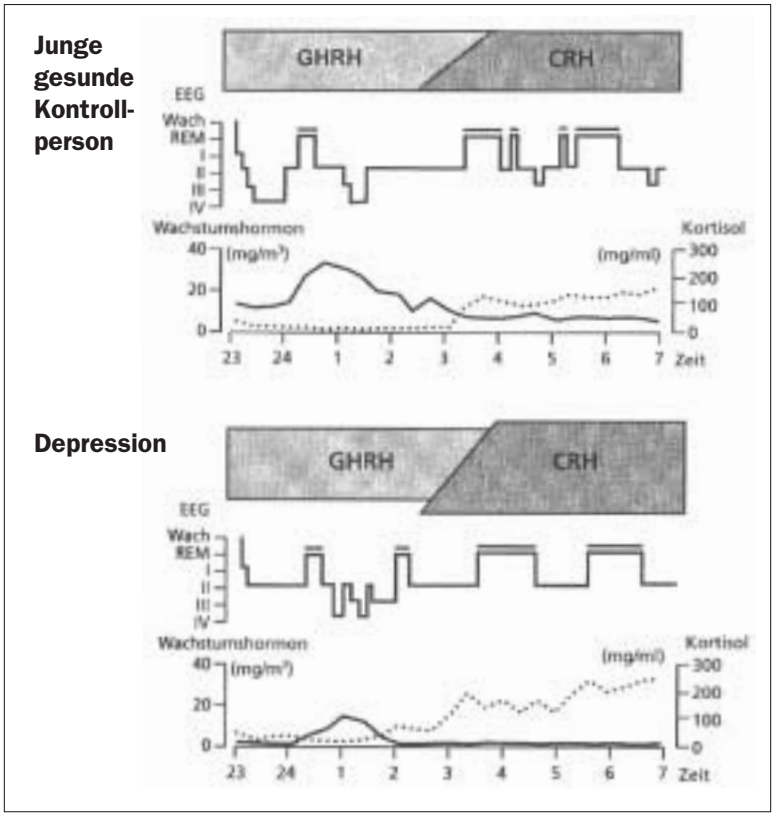
diverser Kerne im Hirnstamm reguliert. Entsprechend den aktuellen Konzepten wird der REM-Schlaf durch cholinerge Neurone initiiert und aufrechterhalten. Diese lokalisieren sich in den latero-dorso-tegmentalen und pedunculopontinen Kernen der Pons. Noradrenerge Neurone im Locus coeruleus und serotonerge Neurone in den dorsalen Raphe-Kernen haben hingegen einen hemmenden Effekt auf den REM-Schlaf. Sie weisen im Wachzustand die höchste Entladungsrate auf. Diese nimmt im Tiefschlaf ab und erlischt im REM-Schlaf. Dadurch werden die cholinergen Neurone in der Pons nicht mehr gehemmt und es kommt zum Auftreten von REM-Schlaf [11]. Humanpharmakologische Experimente, die durch Gabe von cholinerg wirkenden Substanzen bzw. von antiadrenergen Mitteln (Beta-Blockern) die theoretisch zu erwartenden REM-Schlafveränderungen hervorrufen konnten, unterstützen dieses Konzept der REM-/Non-REM-Schlaf-Regulation [10]. Im Unterschied zum Hirnstamm-regulierten REM-Schlaf wird der Non-REM-Schlaf durch eine komplexe Interaktion einer grossen Zahl kortikaler und thalamischer Neuronen generiert. Daneben spielen in der Regulation von Non-REM-Schlaf auch cholinerge und nicht-cholinerge Neuronen in der präoptischen Region des basalen Vorderhirns, im Hypothalamus und im Gebiet des medullären Tractus solitarius eine Rolle.

Neben den neuronalen Mechanismen in der Schlafkontrolle wurden bisher 30 verschiedene endogene Substanzen gefunden, die somnogen wirken sollen [12]. Dazu gehören das Delta Sleep Inducing Peptide (DSIP), das Prostaglandin D_2, das vasoaktive intestinale Peptid (VIP), Adenosin, das Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) und diverse Zytokine einschliesslich Interleukine, Tumor Nekrosis Faktor-Alpha und Interferone. Die Signifikanz dieser endogenen Schlaffaktoren in der Schlafphysiologie ist allerdings noch zu beweisen, sie bieten aber interessante weiterführende Forschungsansätze. Zum Beispiel kann im Rahmen des Zwei-Prozess-Modells spekuliert werden, dass zunehmende Wachdauer mit der Akkumulation eines Schlaffaktors verbunden sein könnte, der wiederum mit Auftreten von Tiefschlaf, d.h. in Abhängigkeit von Prozess S, abgebaut wird.

Schlaf und Depression

In den letzten Dekaden des 20. Jahrhunderts trug die auf der Polysomnographie beruhende Forschung Wesentliches zu einer modernen, wissenschaftlich begründeten biologischen Psychiatrie bei. Auch wenn viele der objektivierten Schlafabnormitäten, die mit psychiatrischen Störungen assoziiert sind, nicht diagnostisch spezifisch zu sein scheinen, so haben doch diese Studien zur Etablierung von Schlafmessgrössen beigetragen, die als neurobiologisches Fenster zur Erfassung pathologischer Prozesse dienen können. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Zusammenhänge zwischen abnormen Schlaf-EEG-Mustern und den einzelnen psychiatrischen Krankheitskategorien dargestellt [13]. Unter den diversen psychiatrischen Störungen weisen dabei Patienten mit Depressionen am häufigsten Abweichungen in der Polysomnographie auf. Sie zeigen typischerweise Störungen der Schlafkontinuität und der Schlafarchitektur sowie eine abnorme Zeitkonstellation des REM-Schlafes (Abb. 4) [14]. Im einzelnen finden sich eine verlängerte Einschlaflatenz und eine

Abbildung 4 GHRH und CRH in der Schlafregulation gesunder Probanden und bei Patienten mit Depression (adaptiert aus Steiger [5]).



Vermehrung in Zahl und Dauer der nächtlichen Wachphasen sowie frühmorgendliches Erwachen, was in einer reduzierten Schlafeffizienz und einer verminderten totalen Schlafzeit resultiert. Die Schlafarchitektur ist mit einer Vermehrung des oberflächlichen Stadium-1-Schlafes und einer Verminderung der Tiefschlafstadien deutlich alteriert. REM-Schlafstörungen äussern sich in einer verkürzten REM-Latenz, einer verlängerten ersten REM-Schlafperiode und einer Zunahme der gesamten REM-Schlafdauer, besonders im ersten Teil der Nacht. Einer der sensitivsten Parameter, um Patienten mit Depression von anderen psychiatrisch kranken Patienten und gesunden Kontrollen zu differenzieren, ist die REM-Dichte, die nur bei depressiven Patienten substantiell erhöht ist. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse deutet jedoch darauf hin, dass keine einzelne polysomnographische Variable depressive Patienten von gesunden Kontrollprobanden oder von Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen zuverlässig zu unterscheiden vermag. Deshalb wurde von einigen Schlafforschern empfohlen, ganze Schlafmuster als Marker für die gestörte Schlafregulation der Depression zu nehmen [15].

Generell sind Schlafstörungen in bis zu 90% bei hospitalisierten depressiven Patienten zu finden, während nur 40 bis 60% der ambulant behandelten Patienten Schlaf-EEG-Abnormitäten aufweisen. Die Bedeutung von Schlafstörungen bei der Depression wird noch zusätzlich durch klinische Befunde unterstrichen, die zeigten, dass persistierende Schlafstörungen mit einem signifikanten Risiko für einen Rückfall bzw. ein Rezidiv einer Depression verbunden sind. Diverse Studien, die die Beziehung zwischen den beschriebenen polysomnographischen Befunden und dem klinischen Verlauf der Depression untersuchten, konnten nachweisen, dass gewisse Schlaf-EEG-Variablen wie z.B. die REM-Latenz für das therapeutische Ansprechen und den weiteren Verlauf prädiktiv waren [16]. Die Persistenz eines depressionsähnlichen Schlafmusters bei psychopathologisch voll remittierten Patienten deutet darauf hin, dass das Muster ein überdauerndes Charakteristikum im Verlauf einer Depression darstellen könnte. Die meisten Studien wurden bisher jedoch nur an Patienten durchgeführt, bei denen die Störungen naturgemäss bereits begonnen hatten, weshalb die beschriebenen Befunde auch biologische Narben vorangegangener Erkrankungsphasen darstellen können. Die Antwort, ob es sich dabei um einen vorbestehenden Vulnerabilitätsmarker oder eine Narbe handelt, kann nur durch die Untersuchung von potentiell möglichen Patienten vor dem Beginn der Erkrankung weiter erforscht werden. In diesem Zusammenhang zeigten interessanterweise Probanden ohne eine Anamnese für psychiatrische Störungen, aber mit einer starken familiären Belastung für Depressionen, bereits Auffälligkeiten: Im Vergleich zu normalen Kontrollpersonen ohne eine Familienanamnese für Depressionen wiesen sie ein depressionsähnliches Schlafmuster mit vermindertem Tiefschlaf und erhöhter REM-Dichte auf. Weitere Nachfolgeuntersuchungen werden in den nächsten Jahren wohl zeigen, ob diese Schlafmuster tatsächlich einen präexistierenden Vulnerabilitätsmarker darstellen [16].

Einen weiteren Forschungsansatz im Zusammenhang mit Schlafstörungen und Depression lieferten diverse Studien, die einen antidepressiven Effekt von totalem bzw. partiellem Schlafentzug bei depressiven Patienten nachwiesen. Leider zeigen die Patienten mit therapeutischem Ansprechen in der Regel jedoch einen Rückfall, sobald sie erneut schlafen, selbst nach einem kurzen Nickerchen (Übersicht: [17]). Diese und die oben erwähnten Befunde stimulierten in der Folge die Suche nach den zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen der damit verbundenen Störung, d.h. der Depression, in ausserordentlichem Mass.

Neurobiologie des Schlafes: die Relevanz für depressive Störungen

Ausgehend von den Kenntnissen über die normale Schlafregulation und den beschriebenen Befunden bei Depressionen wurden in den letzten Jahren diverse Modelle zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismen generiert. Dazu gehören die cholinerg-aminerge Imbalance-Hypothese der Depression, das (erweiterte) Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation, die Phasenvorverlagerungshypothese, die Overarousal-Hypothese und die REM-Schlaf-Hypothese.

Die *cholinerg-aminerge Imbalance-Hypothese* der Depression postuliert, dass in der Depressionsgenese ein erhöhtes Verhältnis von cholinerger zu aminerger Neurotransmission in kritischen Synapsen des Zentralnervensystems eine zentrale Rolle spielt [18]. Man nimmt dabei an, dass – wie oben beschrieben – das zyklisch alternierende Muster von Non-REM- und REM-Schlaf unter der Kontrolle von noradrenergen/serotonergen und cholinergen neuronalen Netzwerken im Hirnstamm steht. Im Rahmen der Depression, in der eine Verminderung der noradrenergen und serotonergen Neurotransmission postuliert wird, kommt es relativ zu einer erhöhten cholinergen Aktivität. Da Depressions-typische Schlafmuster durch pharmakologische Stimulationstests mit Cholinomimetika auch bei Gesunden provoziert werden konnten, wird entsprechend diesem Modell vermutet, dass die erhöhte cholinerge Aktivität zu den bei der Depression veränderten Schlafbefunden wie einer verkürzten REM-Latenz oder einer Zunahme des REM-Schlafes führt. Aber auch für Serotonin, das neben anderen Neurotransmittern eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der Depression und den entsprechenden Behandlungsstrategien spielt, liegen diverse Forschungsergebnisse der letzten Jahre vor. So führen die bisher bekannten Antidepressiva zu einer erhöhten serotonergen Neurotransmission, die mit der klinischen Besserung der Depression in Zusammenhang gebracht wird. Depressionen gehen, wie beschrieben, mit einer Desinhibition des REM-Schlafes einher und dieser wird wiederum durch Serotonin unterdrückt. Schliesslich ist der antidepressive Effekt von Schlafentzug mit einer Veränderung der serotonergen Neurotransmission assoziiert, was gemeinsame pathophysiologische Mechanismen von Depression und Schlafregulation auf der serotonergen Ebene nahe legt.

Auf der Grundlage des *Zwei-Prozess-Modells* der Schlafregulation wird postuliert, dass in der Depression der Prozess S defizitär ist und nicht das für Gesunde übliche Niveau erreicht. Als Folge ergibt sich eine verminderte Schlafbereitschaft, die sich in einer verkürzten Schlafdauer, verlängerten Einschlaflatenz, nächtlichen Aufwachphasen, Früherwachen und vermindertem Tiefschlaf ausdrückt und somit den charakteristischen Schlafstörungen depressiver Patienten entspricht. Ausgehend von diesem Modell lässt sich auch die therapeutische Wirkung von Schlafentzug erklären. Der Prozess S, der bei depressiven Patienten defizient sein soll, wird durch die verlängerte Wachzeit wieder intensiviert und dadurch wieder auf das Niveau Gesunder gehoben. Parallel kommt es auch zur Stimmungsbesserung, weshalb die Normalisierung von Prozess S mit der antidepressiven Wirkung in ursächlichen Zusammenhang gebracht wird [9].

Eine Weiterentwicklung erfuhr diese Hypothese durch die Integration der schlafendokrinologischen Befunde in Form des *erweiterten Zwei-Prozess-Modells*. Sowohl präklinische Studien als auch Untersuchungen am Menschen zeigten, dass dabei Neuropeptide eine Schlüsselrolle in der Schlafregulation einnehmen. Das Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) führt einerseits zur Freisetzung von Wachstumshormon (GH), andererseits stimuliert es den Tiefschlaf. Im Unterschied zu GHRH erzielt das Corticotropin Releasing Hormone (CRH) im Schlaf-EEG gegenteilige Effekte in Form von einer Verminderung des Tiefschlafes, einer Störung der Schlafkontinuität und einer Desinhibition des REM-Schlafes. Diese reziproken Wirkungen führten zum Vorschlag des neuroendokrin erweiterten Zwei-Prozess-Modells, das den homöostatisch regulierten Prozess S mit der Aktivität von GHRH und den zirkadian abhängigen Prozess C mit der hypothalamisch-hypophysären Nebennierenrinden(HHN)-Achse, d.h. CRH, in Zusammenhang bringt. Die Balance dieser beiden hormonellen Systeme spielt dementsprechend in der Schlafregulation und in der Pathogenese der Depression eine zentrale Rolle: Während des Schlafes findet ein Wechselspiel dieser beiden Neuropeptide statt. Unter physiologischen Bedingungen überwiegt in der ersten Nachthälfte mit den Maxima an Tiefschlaf und Wachstumshormonsekretion der Einfluss von GHRH, während die zweite Nachthälfte, in der Cortisol ansteigt und Tiefschlaf und GH-Sekretion absinken, von CRH dominiert wird (Abb. 4) [19]. In der Depression führt nun eine Imbalance dieser beiden Peptide zu den typischen Schlaf-EEG-Veränderungen, d.h. durch die Überproduktion von CRH wird der Einfluss von GHRH gehemmt und dadurch die depressive Schlafstörung provoziert (Tab. 2). Die Überaktivität der HHN-Achse wird dabei aber nicht nur mit der

Tabelle 2 Das erweiterte Zwei-Prozess-Modell (Ehlers und Kupfer [8]).

	Prozess S schlafabhängige homöostatische Regulation	**Prozess C schlafunabhängiger zirkadianer Prozess**
Bezug zu Schlafstadium	Tiefschlaf bzw. Tiefschlafintensität	REM-Schlaf
Bezug zu neuroendokriner Sekretion	GHRH oder GHRH/CRH-Verhältnis	CRH HHN-Achse
Veränderung in der Depression	vermindert	erhöht
physiologische Konsequenzen	verminderte GH-Sekretion verminderter Tiefschlaf leichterer Schlaf	erhöhte Kortisol-Sekretion erhöhte REM-Aktivität

veränderten Schlafregulation in der Depression in Zusammenhang gebracht, sondern auch ursächlich mit der depressiven Psychopathologie (Übersicht: [20]). In weiterführenden Untersuchungen wurde gezeigt, dass eine veränderte Wachstumshormonfreisetzung und einige charakteristische Schlaf-EEG-Veränderungen wie eine Tiefschlafverminderung auch nach psychopathologischer Remission der Erkrankung persistierten. Deshalb wurde vorgeschlagen, dass Therapiestrategien, die diese Schlafveränderungen zur Remission bringen können, auch für ihren potentiell antidepressiven Effekt untersucht werden sollten [17].

Der depressive Zustand scheint aber nicht nur mit der Störung der Schlaf-Wach-Homöostase assoziiert zu sein, sondern auch mit der zirkadianen Funktion bzw. deren Interaktionen. So postuliert die *Phasenvorverlagerungshypothese*, dass die Phase, die dem zirkadianen Oszillator unterliegt, im Verhältnis zur äusseren vorgegebenen Uhrzeit vorverlagert ist. Elektrophysiologische Studien, die eine verkürzte REM-Latenz durch entsprechende Phasenvorverlagerungen der Bettzeit bei normalen Kontrollpersonen simulieren konnten, stützen diese Hypothese [17].

Ein weiteres Modell, das auf dem potenten antidepressiven Effekt von Schlafentzug beruht, stellt die sogenannte *«Overarousal-Hypothese»* dar. Dabei wird von einer erhöhten Weckbereitschaft des depressiven Patienten ausgegangen. Im Einklang damit stehen die Befunde des oberflächlichen und fragmentierten Schlaf-EEG-Musters, der erniedrigten Weckbarkeitsschwelle sowie der erhöhten nächtlichen Körperkerntemperatur. Dafür spricht auch die Assoziation von klinischem Ansprechen auf Schlafentzug mit Gefühlen von mehr Energie, weniger Anspannung und mehr Ruhe. Weiterführende Studien mit funktioneller Bildgebung (^{18}F-Deoxyglukose-Positronenemissionstomographie) untersuchten den lokalen zerebralen Glukosemetabolismus in der ersten Non-REM-Periode der Nacht, bei Schlafentzug und in der Depression. Ein erhöhter Glukosemetabolismus vor dem Schlafentzug war dabei für eine klinische Besserung depressiver Patienten prädiktiv, und eine Normalisierung dieser Messgrössen nach dem Schlafentzug korrelierte eng mit dem therapeutischen Ansprechen. Der Glukosemetabolismus im Gyrus cingulatus und in den Amygdalae war zudem vor dem Schlafentzug bei den Patienten, die ein therapeutisches Ansprechen zeigten, signifikant höher als bei Patienten ohne Ansprechen bzw. normalen Kontrollen. Auch in der ersten Non-REM-Periode zeigte sich bei depressiven Patienten eine erhöhte Glukosemetabolismusrate gegenüber den normalen Kontrollen [18, 21].

Die *REM-Schlaf-Hypothese* der Depression basiert auf dem Befund der REM-Schlafvermehrung im depressiven Zustand und der REM-Schlaf-unterdrückenden Wirkung der Antidepressiva [22]. So konnte durch selektive REM-Schlaf-Unterdrückung zum Teil eine Remission der Depression herbeigeführt werden. Diese Behandlungsmethode ist allerdings klinisch nur schwierig umzusetzen, da eine selektive REM-Schlaf-Unterdrückung über längere Zeit für Patienten zu anstrengend ist. Die Kombination der Schlafphasenvorverlagerungshypothese und der REM-Schlaf-Hypothese führte zum sogenannten *Schlafphasenvorverlagerungsprotokoll* [23]. Dabei wurde versucht, durch Schlafphasenvorverlagerung die Schlafzeit derart zu verändern, dass das Auftreten von REM-Schlaf minimiert wird. Erste Studien zeigten anhaltende antidepressive Effekte. Aber auch diese Behandlungsmethode ist sowohl für Patienten als auch für das Personal sehr anforderungsreich und deshalb wohl klinisch kaum in die Routinebehandlung einführbar.

Zusammenfassung und Ausblick

Im vorliegenden Artikel wurden einige Aspekte aus der Schlafforschung ausgeführt, die im Zusammenhang mit affektiven Störungen von Bedeutung

sind. Ansätze aus der Grundlagenforschung in Verbindung mit klinischen Befunden führten zu einem vertieften Verständnis neurobiologischer Mechanismen des Schlafes und ihrer Beziehung zur Pathogenese depressiver Störungen. So wurden die aminergen und cholinergen Regulationsmechanismen des Schlafes in Beziehung zu den klassischen aminergen Mangelhypothesen der Depression gesetzt und daraus die aminerg-cholinerge Imbalance-Hypothese der depressiven Schlafregulation abgeleitet. Parallel wurde aus elektrophysiologischen Befunden das Zwei-Prozess-Modell entwickelt, das wiederum durch die Integration schlafendokrinologischer Befunde unser Verständnis für Schlaf und affektive Störungen enorm erweiterte. Aktuell besteht die Erwartung, dass diese Forschungsrichtung auch verbesserte Therapiemethoden für affektive Erkrankungen und Schlafstörungen zur Verfügung stellen wird. So könnten die Ergebnisse über Schlaf-EEG-Effekte von GHRH zur Entwicklung einer neuen Generation von Hypnotika führen, die im Vergleich zu den heute üblichen Substanzen der physiologischen Schlafregulation besser entspricht. Andererseits könnten durch Mittel, die die HHN-Achse gezielt beeinflussen, neue und eventuell auch rascher wirkende Antidepressiva generiert werden. Schliesslich wird die Bedeutung des Wechselspiels von Schlafregulation und Depression noch durch die Befunde aus der Schlafentzugsforschung unterstrichen. Der Einbezug moderner Methoden wie der funktionellen Bildgebung und der Molekularbiologie mit dem systematischen Screening der Genexpression dürfte nun einen weiteren innovativen Schritt darstellen, der unser Verständnis für die zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen des Schlafes erweitert und damit nicht zuletzt auch zur Verbesserung von Behandlungsmethoden affektiver Störungen beitragen kann.

Literatur

1 APA American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association Press; 1994.

2 WHO Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. In: Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Hrsg. ICD-10. Bern, Göttingen, Toronto: Verlag Hans Huber; 1991.

3 Costa e Silva JA, Chase M, Sartorius N, Roth T. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders – recognition, epidemiology, and rational management. Sleep 1996;19:412–6.

4 Ford DE, Kamerow DB. Epidemiological studies of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? JAMA 1989;262:1479–84.

5 Steiger A. Schlafendokrinologie. Nervenarzt 1995;66:15–27.

6 Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Department of Health, Education and Welfare, Neurological Information Network, Bethesda; 1968.

7 Lauer C, Riemann D, Wiegand M, Berger M. From early to late adulthood. Changes in EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers. Biol Psychiatry 1991;29:979–93.

8 Ehlers CL, Kupfer DJ. Hypothalamic peptide modulation of EEG sleep in depression: a further application of the S-process hypothesis. Biol Psychiatry 1987;22:513–7.

9 Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. J Biol Rhythms 1999;14:557–68.

10 McCarley RW. REM sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. Am J Psychiatry 1982;139:565–70.

11 McCarley RW, Hobson JA. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. Science 1975;1089:58–60.

12 Tononi G, Cirelli C. The frontiers of sleep. Trends Neurosci 1999;22:417–8.

13 Benca RM, Obermayer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 1992;49:651–68.

14 Kupfer DJ. Pathophysiology and management of insomnia during depression. Ann Clin Psychiatry 1999;11:267–76.

15 Thase ME, Kupfer DJ, Fasiczka AL, Buysse DJ, Simons AD, Frank E. Identifying an abnormal electroencephalographic sleep profile to characterize major depressive disorder. Biol Psychiatry 1997;41:964–73.

16 Lauer CJ, Schreiber W, Holsboer F, Krieg JC. In quest of identifying vulnerability markers for psychiatric disorders by all-night polysomnography. Arch Gen Psychiatry 1995;52:145–53.

17 Holsboer-Trachsler E, Seifritz E. Sleep in depression and sleep deprivation: a brief conceptual review. World J Biol Psychiatry 2000;1:180–6.

18 Gillin JC, Seifritz E, Zoltoski R, Salin-Pascual RJ. Basic science of sleep. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry – VII. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 199–208.

19 Steiger A, Holsboer F. Neuropeptides and human sleep. Sleep 1997;20:1038–52.

20 Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology 2000;23:477–501.

21 Gillin JC, Buchsbaum M, Wu J, Clark C, Bunney W Jr. Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment: findings from functional brain imaging. Depress Anxiety 2001;14:37–49.

22 Berger M, Riemann D. Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep in depression – an overview. J Sleep Res 1993;2:211–23.

23 Berger W, Vollmann J, Hohagen F, König A, Lohner H, Voderholzer U. Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. Am J Psychiatry 1997;154: 870–2.