

Schlaf, Schlafstörungen und psychische Erkrankungen



3. Seeklinik Brunnen Symposium

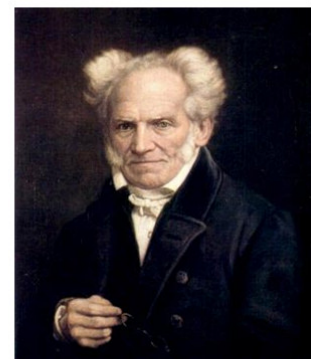
8. Juni 2017

Prof. Dr. med. Thomas C. Wetter
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitäres Zentrum für Schlafmedizin
Regensburg

Schlaf



„Der Schlaf ist für den Menschen, was
das Aufziehen für die Uhr“.
Arthur Schopenhauer (1788-1860)



„Schlaf ist doch die köstlichste
Erfindung“.
Heinrich Heine (1797-1856)



„Schlafen kann ich, wenn ich tot bin“.
Rainer Werner Fassbinder (1945-1982)

Schlaf



Hypnos und Thanatos
(John William Waterhouse 1849-1917)

Definition

Schlaf ist ein leicht rückgängig zu machender Zustand, in dem das Reaktionsvermögen und die Interaktion mit der Umwelt eingeschränkt sind.

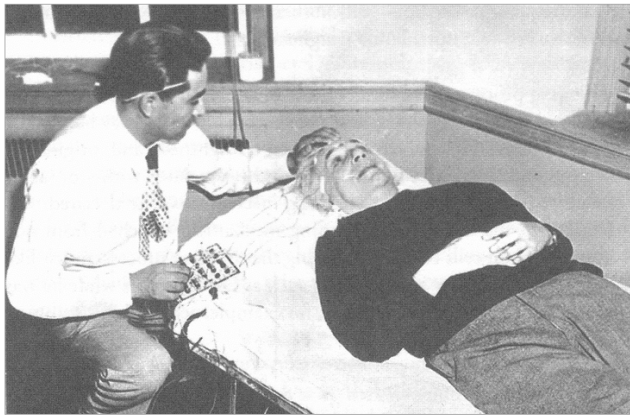
Schlaf



*„Schlaf besiegt die
Schläfrigkeit“*

Was man nicht erklären kann,
kann man dennoch beschreiben
und erforschen.

Einsichten im Schlaf



Albert Einstein, 1951

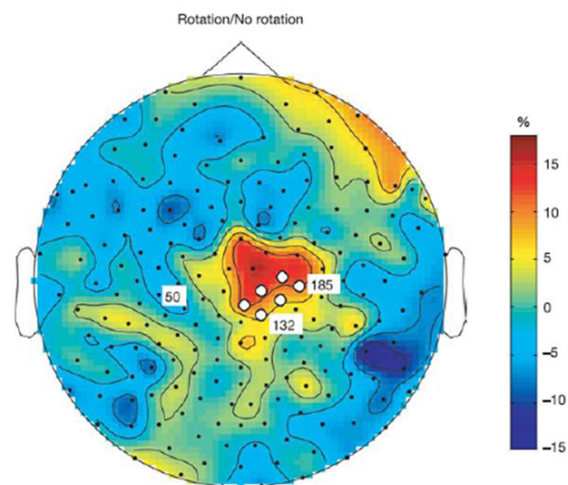
„Er legte sich hin, und es zeigten sich die typischen langsamen Wellen des Schlafes. Dann erwachte plötzlich, bat um ein Telefon und rief seine Kollegen an, um ihnen zu sagen, dass er soeben einen Fehler in den Rechnungen des vorigen Tages entdeckt hatte. Anschließend konnte er wieder schlafen“.

[Zitiert nach Borck: Hirnströme – Eine Kulturgeschichte der Elektroenzephalographie]

Neuronale und andere Netzwerke

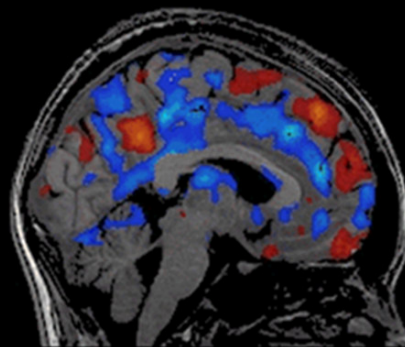
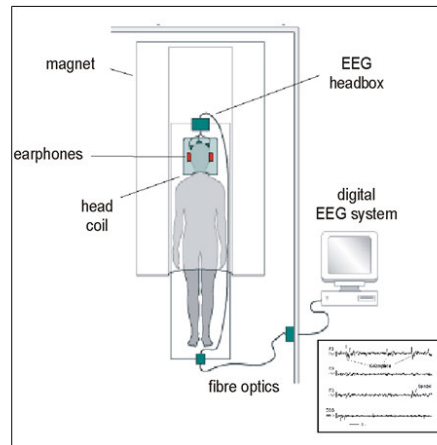


letters to nature



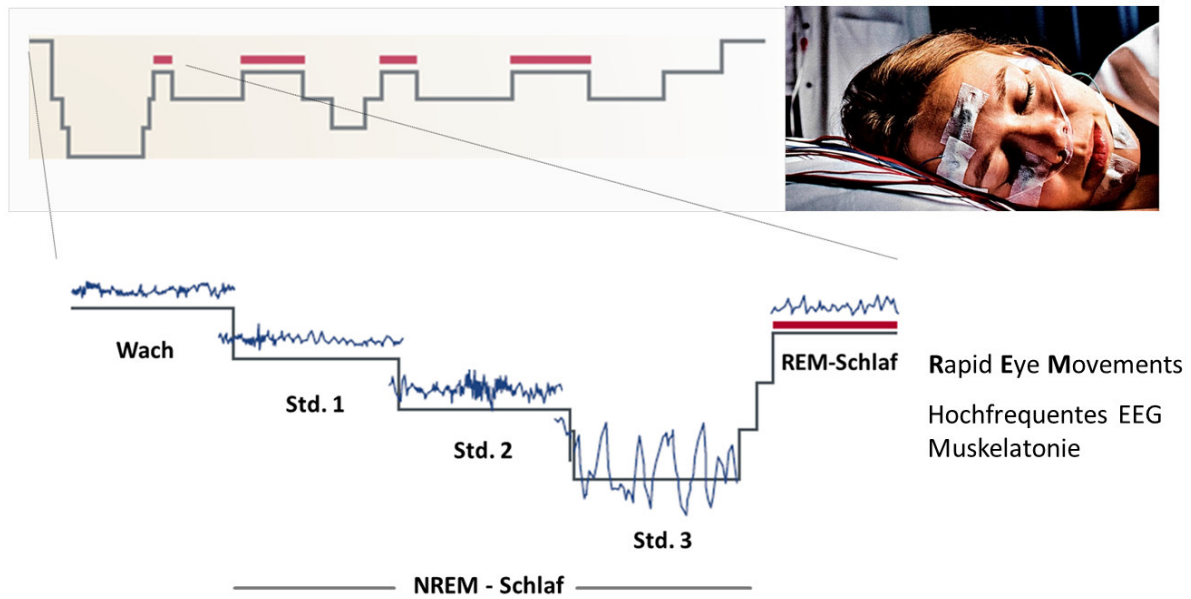
Zunahme der Schlafintensität in kortikalen Arealen nach motorischer Lernaufgabe – je intensiver desto bessere Ergebnisse

Funktionelle MRT: Messung neuronaler Aktivität im Schlaf



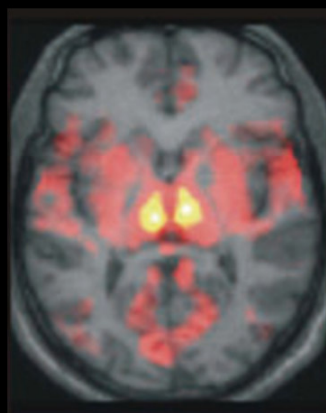
Mit zunehmender Schlaftiefe:
differenziertes Muster abnehmender neuronaler Aktivität in
spezifischen Gehirnregionen

Architektur des Schlafes



Allan Hobson, 1994

REM-Schlaf



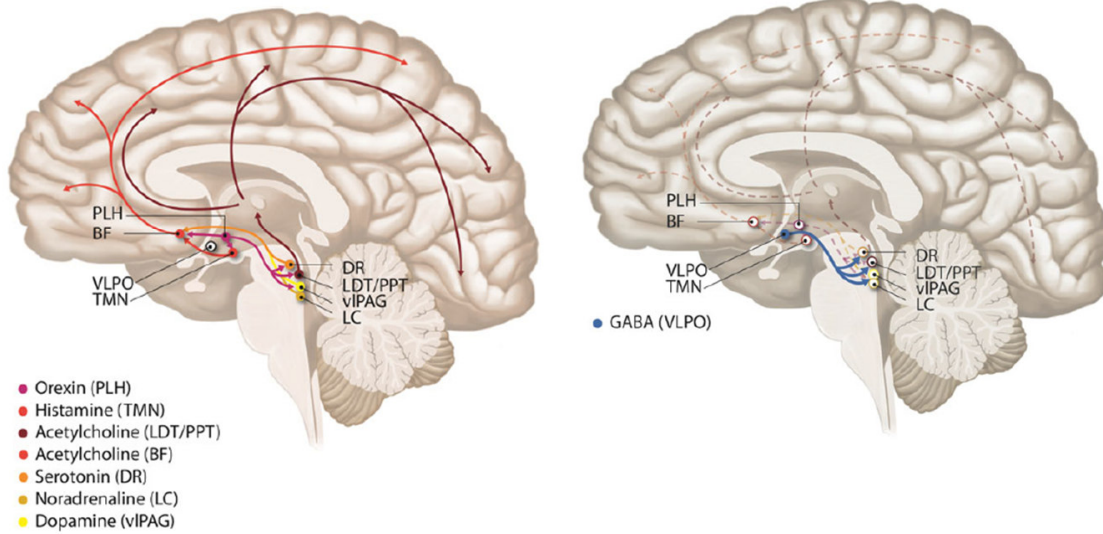
Thalamo-kortikales Netzwerk: Thalamus, limbische Strukturen, Amygdala, kortikale Areale

Neuronale Netzwerke der Schlafregulation



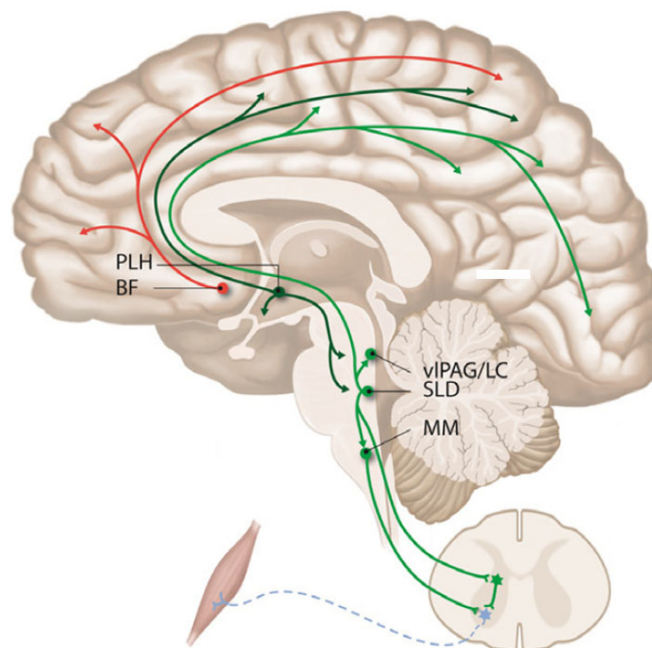
Wach

Schlaf



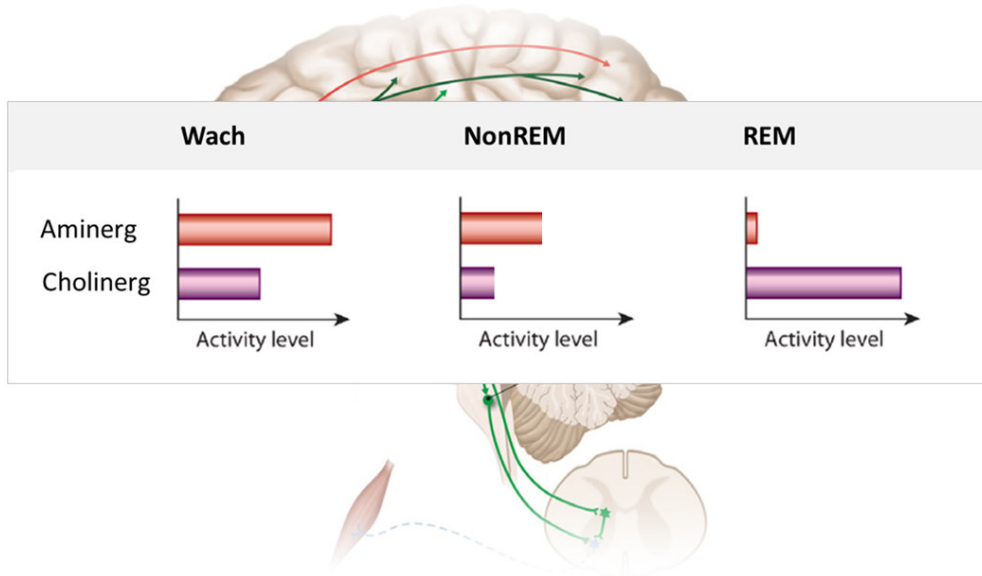
Bassetti CL, [...], Wetter TC, 2015

Neuronale Netzwerke der Schlafregulation



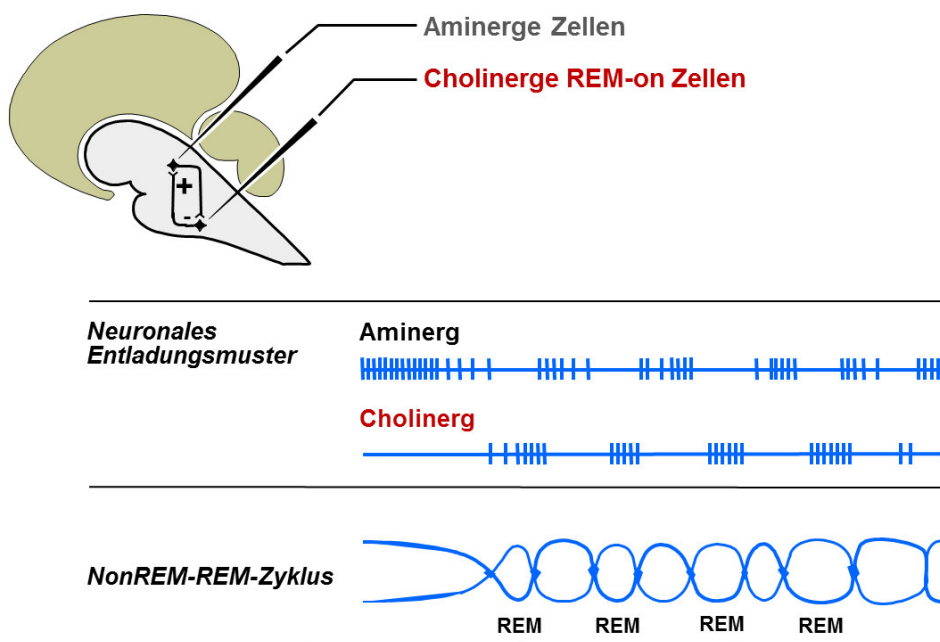
Bassetti CL, [...], Wetter TC, 2015

Neuronale Netzwerke der Schlafregulation



Bassetti CL, [...], Wetter TC, 2015

NonREM-REM-Zyklus (Hobson-McCarley-Modell)



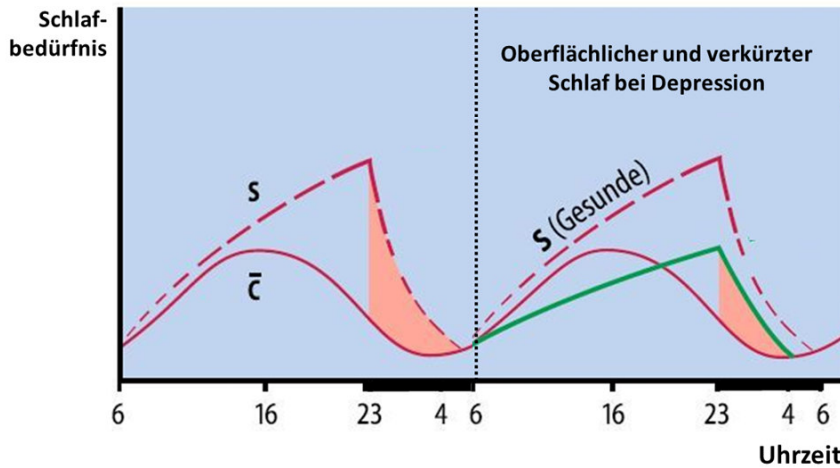
Janowsky JJ et al., 1972; Hobson JA et al., 1975; McCarley RW, 1982

Schlaf-Wach-Rhythmus

Ein **homöostatischer** (Prozess S) und ein **zirkadianer Faktor** (Prozess C) bestimmen den Schlaf-Wach-Rhythmus.



Alexander Borbély



Borbély AA, 1987

Schlaf und Depression bei Kraepelin



E. Kraepelin:

Lehrbuch Psychiatrie

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

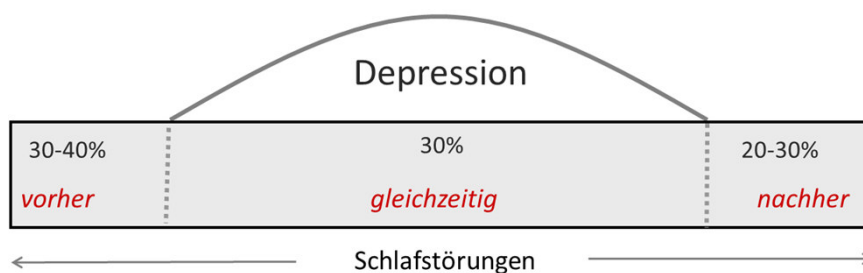
1909 (8. Auflage)

Häufigkeit von Schlafstörungen bei Patienten mit Depressionen

Traurige Verstimmung	100 %
Schlafstörungen	100 %
Weinerlichkeit	94 %
Konzentrationsstörungen	91 %
Suizidgedanken	82 %
Müdigkeit	76 %
Psychomotorische Verlangsamung	72 %
Appetitmangel	66 %
Tagesschwankungen	64 %
Hoffnungslosigkeit	51 %
Gedächtnisstörungen	35 %
Wahnideen	33 %
Suizidversuche	15 %
Akustische Halluzinationen	6 %

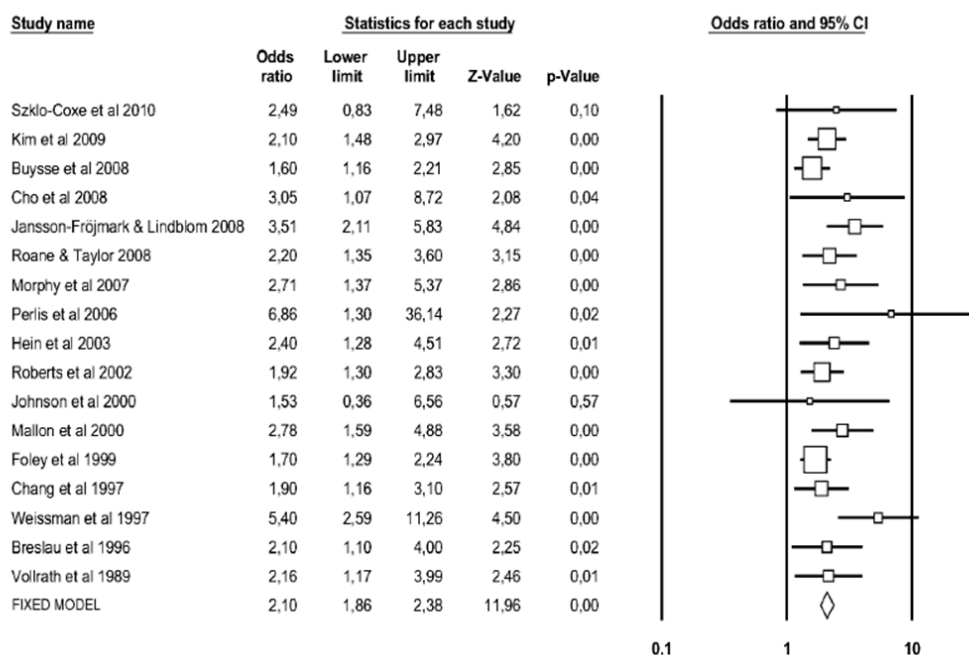
Winokur G, Clayton PJ, Reich T, 1969

Zeitlicher Zusammenhang von Schlafstörungen und Depression



- Schlafstörungen gehen der Depression oft voraus
- Schlafstörungen können eine Remission der Depression überdauern
- Schlafstörungen: Risikofaktor für eine Depression?

Longitudinale Studien von Patienten mit chronischer Insomnie zur Erfassung des Depressionsrisikos



Baglioni C, Battagliese G, Feige B et al., 2011

Präventionsstudie

The GoodNight study—online CBT for insomnia for the indicated prevention of depression: study protocol for a randomised controlled trial

John A Gosling^{1*}, Nick Glozier², Kathleen Griffiths¹, Lee Ritterband³, Frances Thorndike³, Andrew Mackinnon⁴, Kanupriya Kalia Hehir¹, Anthony Bennett¹, Kylie Bennett¹ and Helen Christensen⁵

Abstract

Background: Cognitive Behaviour Therapy for Insomnia (CBT-I) delivered through the Internet is effective as a treatment in reducing insomnia in individuals seeking help for insomnia. CBT-I also lowers levels of depression in this group. However, it is not known if targeting insomnia using CBT-I will lower depressive symptoms, and thus reduce the risk of major depressive episode onset, in those specifically at risk for depression. Therefore, this study aims to examine whether Internet delivery of fully automated self-help CBT-I designed to reduce insomnia will prevent depression.

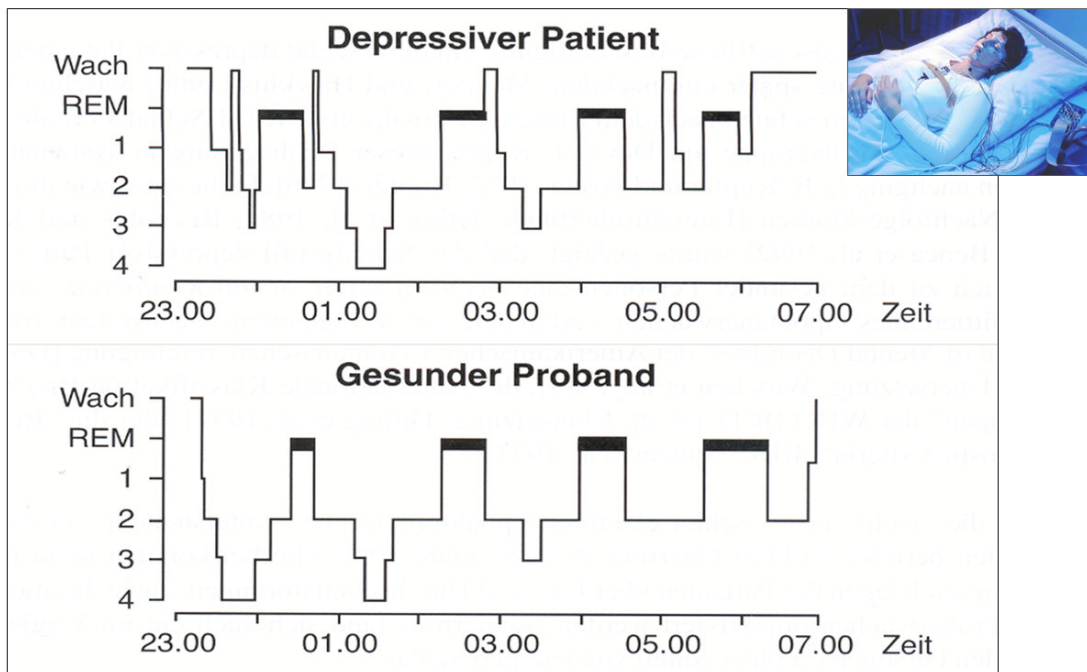
Method/design: A sample of 1,600 community-dwelling adults (aged 18–64), who screen positive for both subclinical levels of depressive symptoms and insomnia, will be recruited via various media and randomised to either a 9-week online insomnia treatment programme, Sleep Healthy Using The internet (SHUTI), or an online attention-matched control group (HealthWatch). The primary outcome variable will be depression symptom levels at the 6-month post-intervention on the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). A secondary outcome will be onset of major depressive episodes assessed at the 6-month post-intervention using 'current' and 'time from intervention' criteria from the Mini International Neuropsychiatric Interview.

Discussion: This trial is the first randomised controlled trial of an Internet-based insomnia intervention as an indicated preventative programme for depression. If effective, online provision of a depression prevention programme will facilitate dissemination.

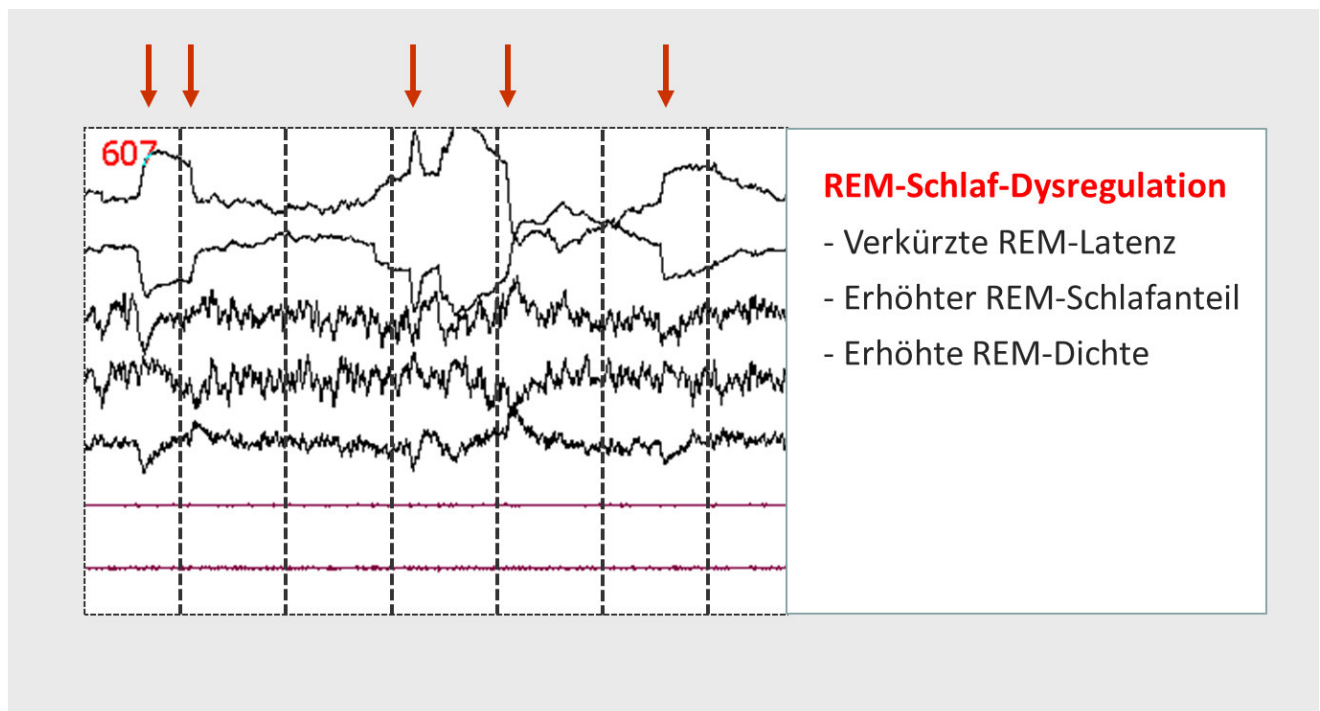
Trial registration: Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), Registration number: ACTRN12611000121965.

Gosling JA, Glozier N, Griffiths K et al., 2014

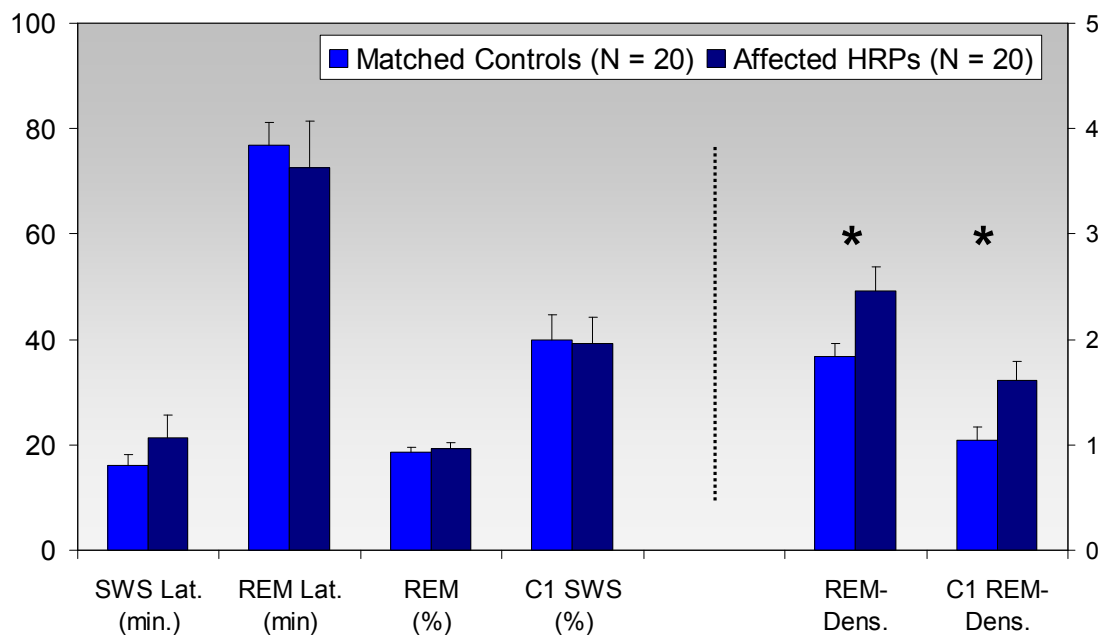
Objektive Schlafqualität: Polysomnographie



Erhöhte REM-Dichte



Erhöhte REM-Dichte auch bei Hochrisikoprobanden



Modell S & Lauer CJ, 2007

Meta-Analyse polyomnographischer Studien bei psychiatrischen Erkrankungen (2016)

Psychological Bulletin

Sleep and Mental Disorders: A Meta-Analysis of Polysomnographic Research

Chiara Baglioni, Svetoslava Nanovska, Wolfram Regen, Kai Spiegelhalder, Bernd Feige, Christoph Nissen, Charles F. Reynolds, III, and Dieter Riemann

Online First Publication, July 14, 2016. <http://dx.doi.org/10.1037/bul0000053>



Meta-Analyse polyomnographischer Studien bei psychiatrischen Erkrankungen (2016)

	Schlaf-kontinuität	Schlauftiefe			REM Druck		
	SE	N1	N2	N3	REM	REML	REMD
Depression (43)	↓	↔	↑	(↓)	↑	↓	↑
Angststörungen (19)	↓	↔	↔	(↓)	↔	↔	↔
Zwangsstörung (-)	--	--	--	--	--	--	--
Schizophrenie (8)	↓	↔	↓	↓	↔	(↓)	↔
Borderline (5)	↓	↔	↔	↔	↔	(↓)	↔
Anorexie (5)	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔
ADHS (9)	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔

↑ Zunahme der Messparameter; ↓ Abnahme der Messparameter
↔ keine signifikanten Veränderungen; - keine Daten vorhanden

Baglioni C, Nanovska S, Regen W et al., 2016

BVB-Torwart nach Anschlag von Dortmund

SPiegel ONLINE

"Habe immer noch Probleme zu schlafen"

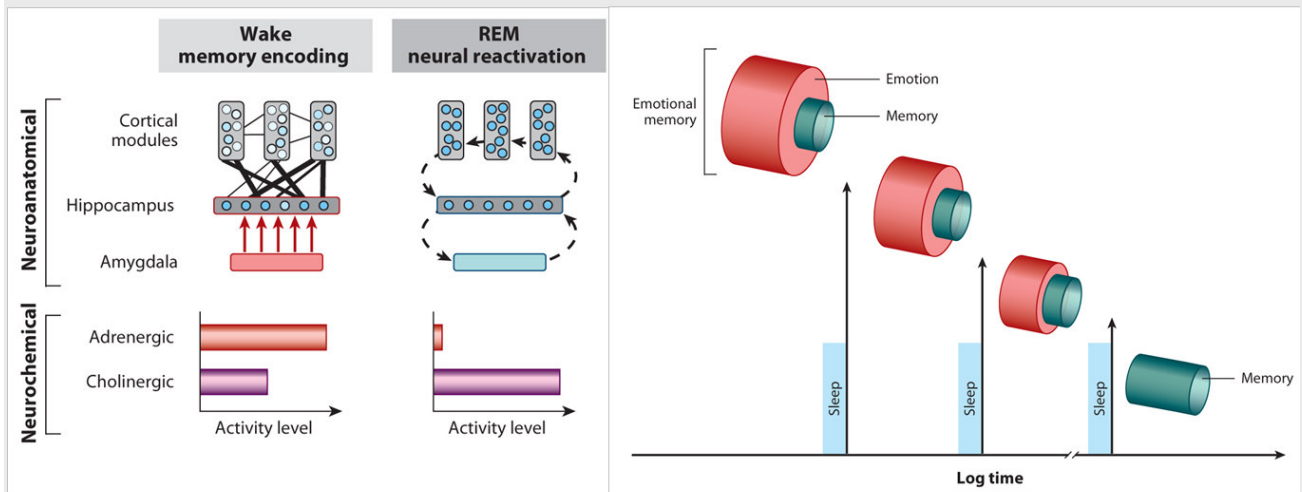
Schlaflose Nächte, Tränen in der Kabine, Wut: BVB-Torwart Roman Bürki hat in einem Interview über die Folgen des Attentats von Dortmund gesprochen.



Sonntag, 16.04.2017 12:21 Uhr

Borussia Dortmunds Torhüter [Roman Bürki](#) spürt die Nachwirkungen des Sprengstoffanschlags auf den BVB-Teambus noch jede Nacht. "Ich habe immer noch Probleme, schlafen zu können. Im Unterbewusstsein zucke ich zusammen und schrecke dann auf. Das Schlimmste ist, dass ich keine Nacht durchschlafen kann", sagte der BVB-Keeper der Schweizer Tageszeitung "Der Bund". Bürki berichtet auch von anderen Symptomen. "Wenn man vergisst zu essen, oder wenn man alles gleich wieder sieht, sobald man die Augen geschlossen hat."

Emotionsverarbeitung im REM-Schlaf



Goldstein AN & Walker MP, 2014

Meta-Analyse polyomnographischer Studien bei psychiatrischen Erkrankungen (2016)

Schlafparameter	Ergebnisse
Gestörte Schlafkontinuität	„Transdiagnostisch“
Veränderte Schlafarchitektur	„Transdiagnostisch“
Erhöhter REM-Schlafdruck	Spezifisch für Depression?

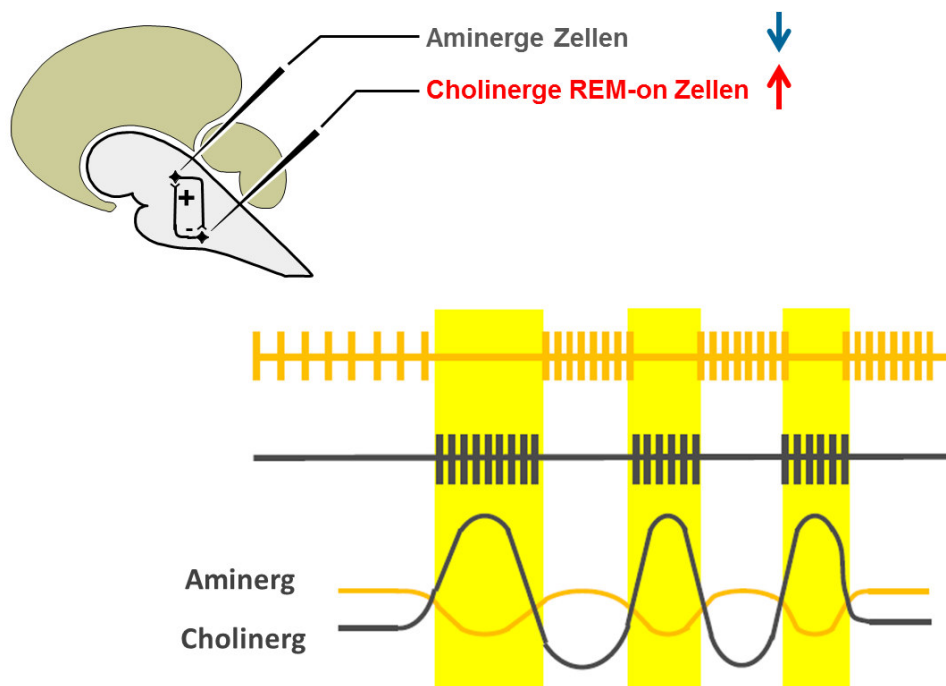
Affective Disorders 43 studies	Anxiety Disorders 19 studies	Eating Disorders 5 studies	Autism & Asperger 9 studies	Schizophrenia 8 studies	Borderline Personality Disorder 5 studies	ADHD 9 studies
-----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	----------------------------	--	-------------------

Baglioni C, Nanovska S, Regen W et al., 2016

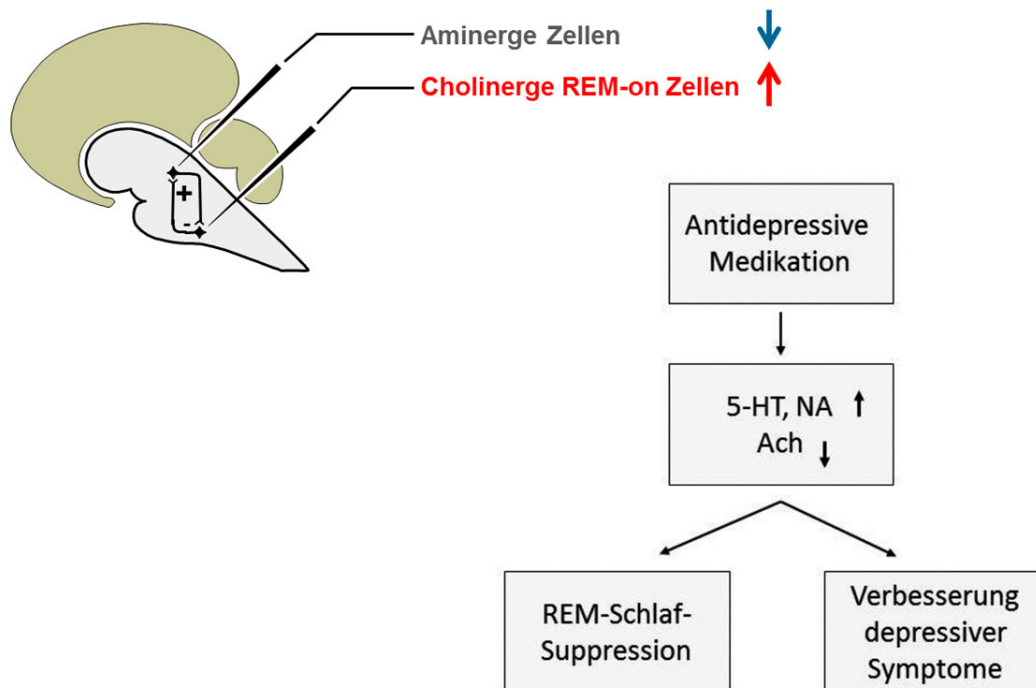
Hypothesen zur Interaktion von Depression und gestörtem Schlaf

- Monoaminmangelhypothese der Depression: cholinerge Überfunktion in der REM-Schlaf-Regulation
- Überaktivität der Stress-Hormon-Achse

Cholinerge Überfunktion/aminerge Unterfunktion in der Depression

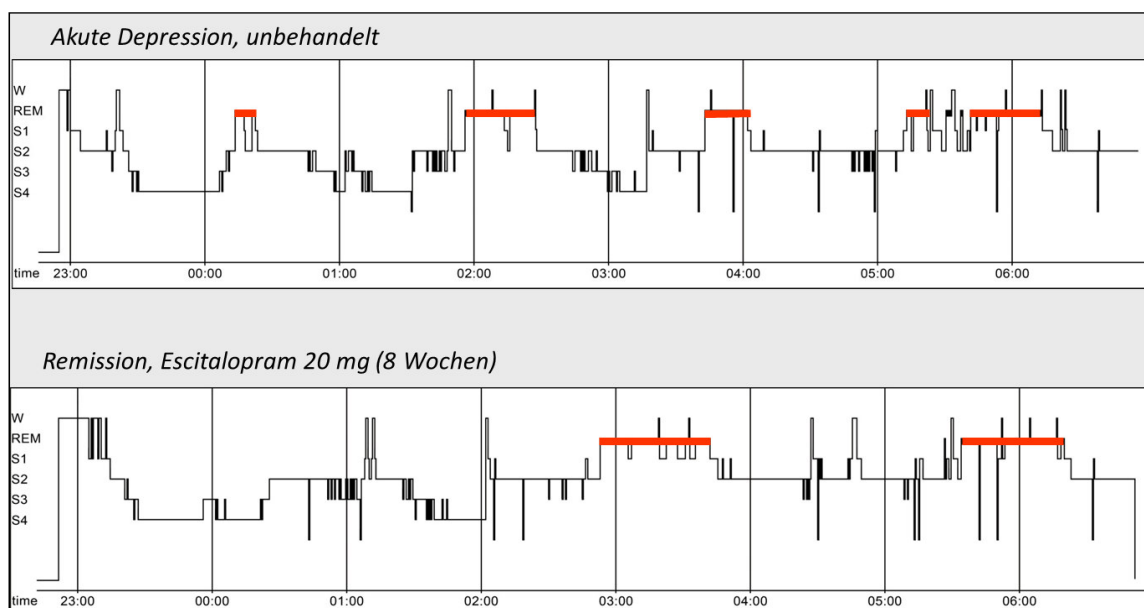


Effekte antidepressiver Medikation

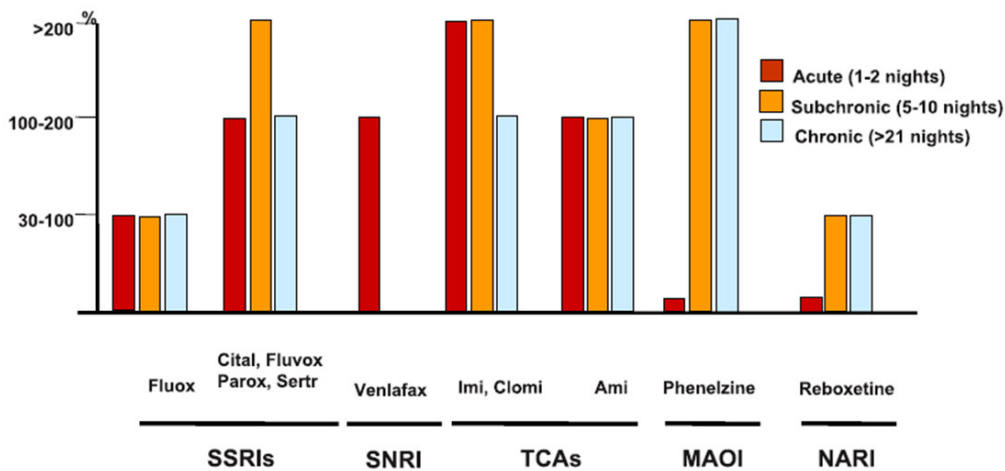


Hobson JA et al., 1975; McCarley RW, 1982; Palagini P et al., 2013

Effekte antidepressiver Medikation



Effekte antidepressiver Medikation



Ausnahmen: Trimipramin, Agomelatin: kein Effekt
Mirtazapin, Trazodon: geringer Effekt

Palagini L, Baglioni C, Ciapparelli A. et al., 2013

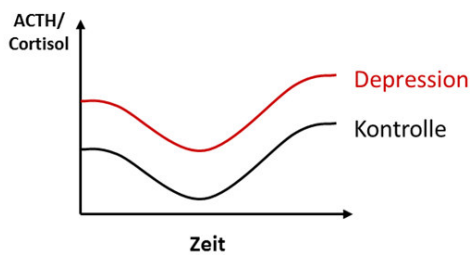
Schlafverbessernde Antidepressiva

Wirkstoff	Dosierung (mg)	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
Doxepin	10–150	Depressive Erkrankungen, mäßige Entzugssyndrome, Schlafstörungen	Einziges AD mit Empfehlung bei isolierter Schlafstörung
Agomelatin	25-50	Depressive Erkrankungen	Melatonerge/ chronobiologische Wirkung
Amitriptylin	25-150	Depressive Erkrankungen; Schmerzbehandlung	Wirksam bei Schlafstörungen im Rahmen einer depressiven
Trazodon	25-150	Depressive Erkrankungen mit Schlafstörungen	Episode; <i>off-label</i> Anwendung bei isolierten Schlafstörungen
Trimipramin	10-150	Depressive Erkrankungen mit Schlafstörungen	
Mirtazapin	7,5-30	Depressive Erkrankungen mit Schlafstörungen	

Nissen C, Wetter TC et al., 2015

- Monoaminmangelhypothese der Depression: cholinerge Überfunktion in der REM-Schlaf-Regulation
- **Überaktivität der Stress-Hormon-Achse**

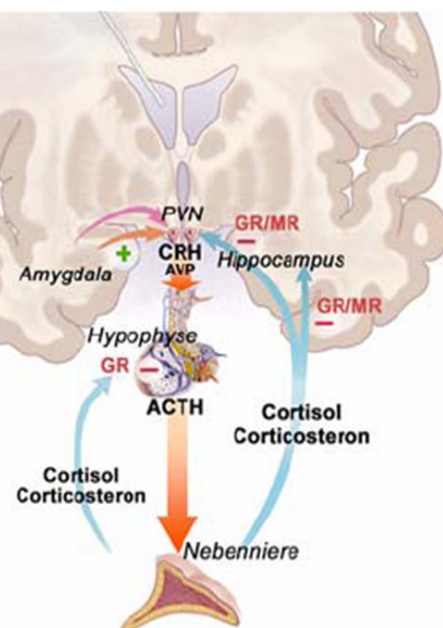
Überaktivität der Stress-Hormon-Achse



Depression:

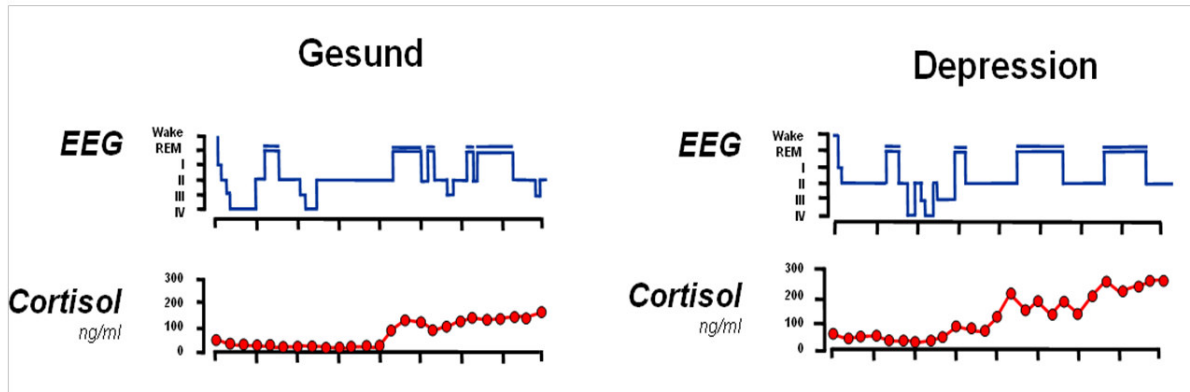
CRH, ACTH Überaktivität

Hyperkortisolismus



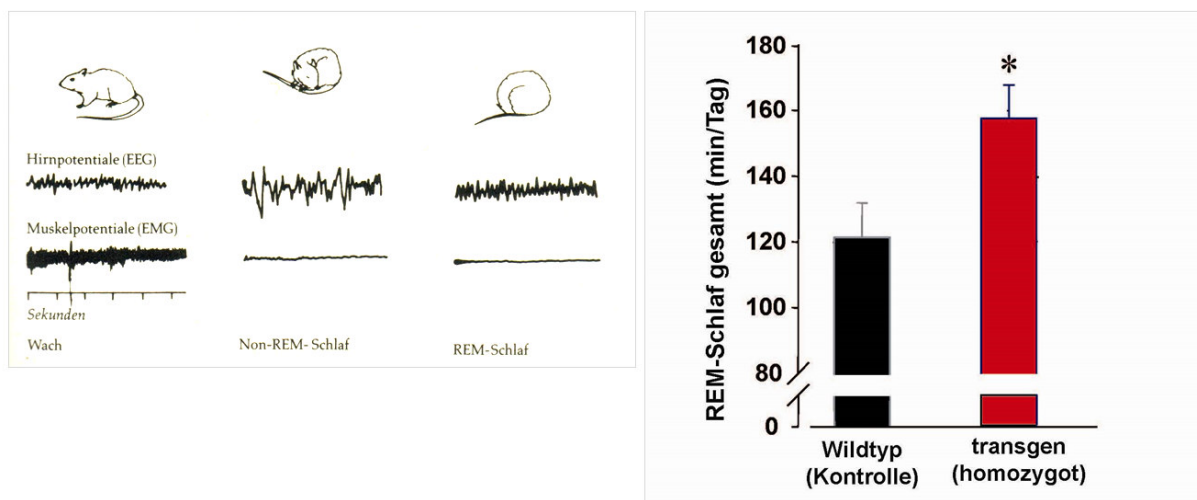
Überaktivität der Stress-Hormon-Achse

Stress-Hormon-Überaktivität moduliert die Schlafregulation und führt zu einer Zunahme des REM-Schlafes



Steiger A, 1995; Steiger A & Kimura M, 2010

Transgene CRH+ Mäuse: vermehrt REM-Schlaf



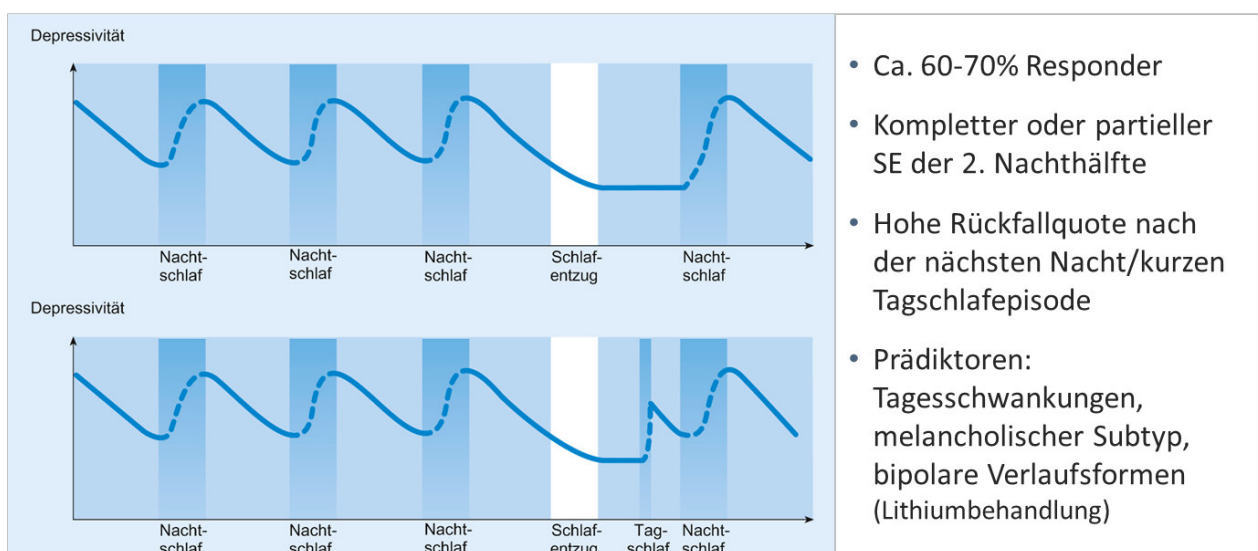
Tobler I & Borbély A, 1984; Kimura M et al., 2010

Schlaf und Depressivität: Wachtherapie



Mit freundlicher Überlassung von C. Nissen

Schlaf und Depressivität: Wachtherapie



Hypothesen zur Wirksamkeit des therapeutischen Schlafentzugs

1. Neurophysiologische Hypothesen

REM-Schlaf Suppression

Effekte auf die cholinerge/aminerge Imbalance

Effekte auf die Cortisol/GH-Sekretion

2. Neurochemische Hypothesen

Verstärkte dopaminerge bzw. serotonerge Neurotransmission

Effekte auf Adenosin und GABA

3. Genetische Faktoren

Beeinflussung von *clock*-Genen

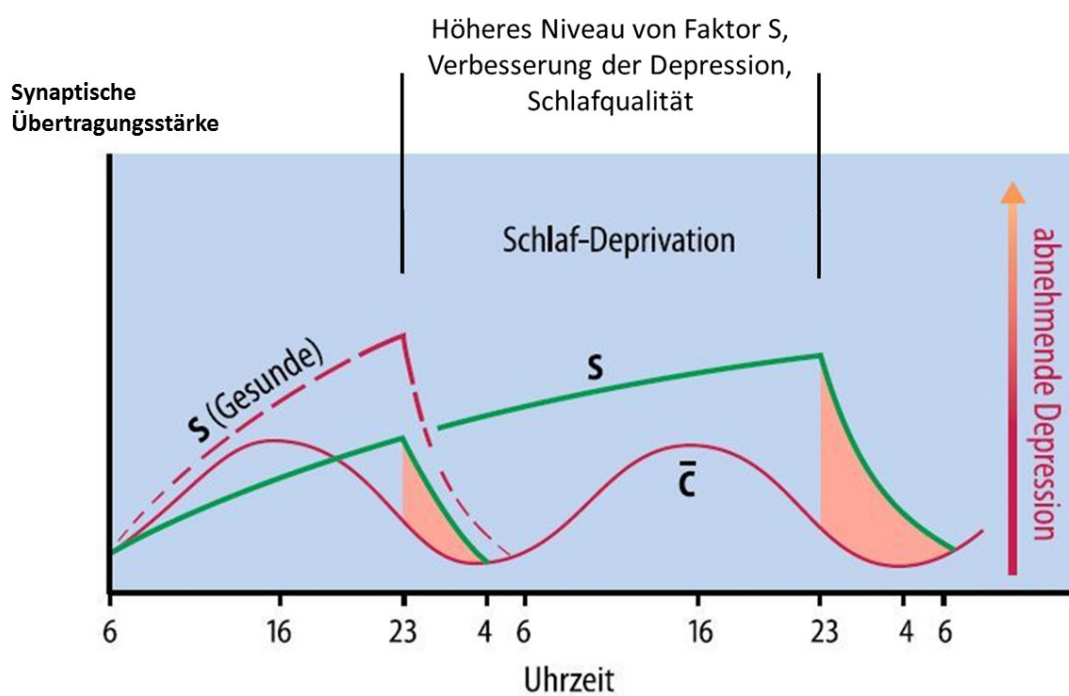
4. Resynchronisation der Schlaf-Wach-Regulation

Stimulation von Prozess S

Effekte auf die synaptische Plastizität

Modifiziert nach Hatzinger M & Holsboer-Trachsler E, 2012

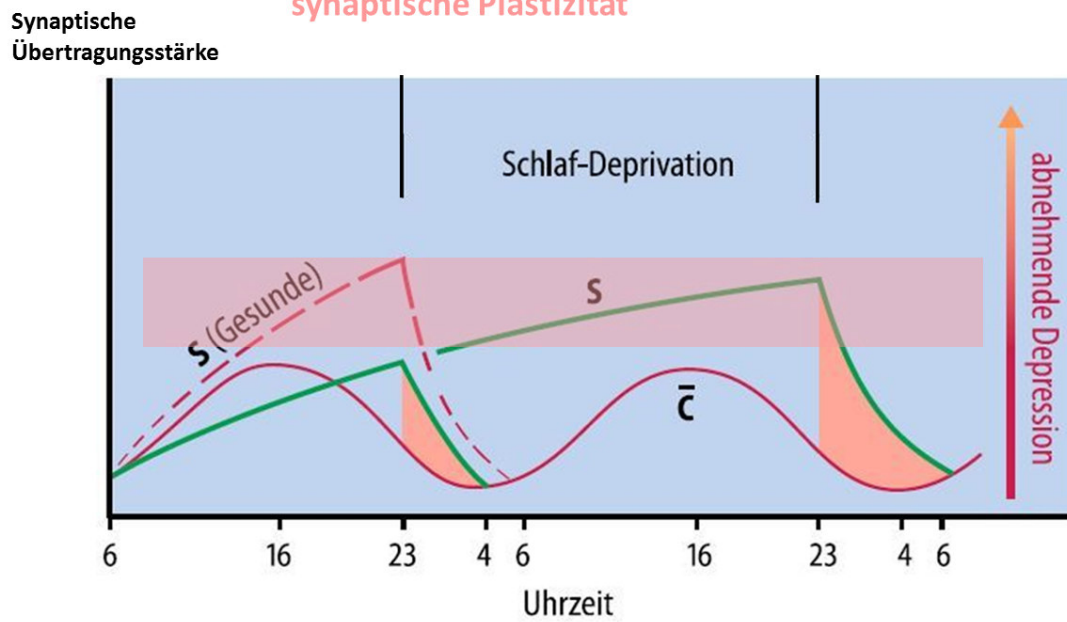
Stimulation von Prozess S



Borbély AA, 1987

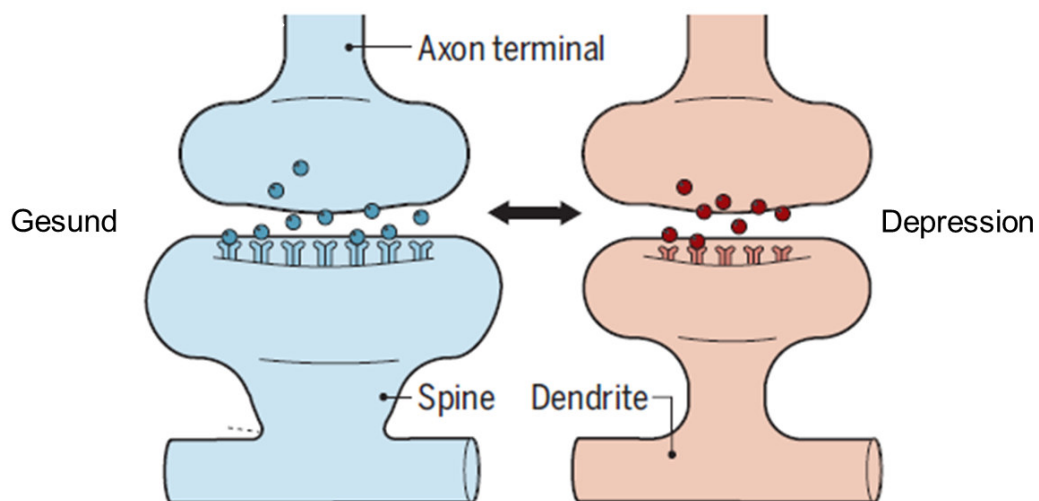
Effekte auf die synaptische Plastizität

Therapeutischer Schlafentzug verbessert die synaptische Plastizität



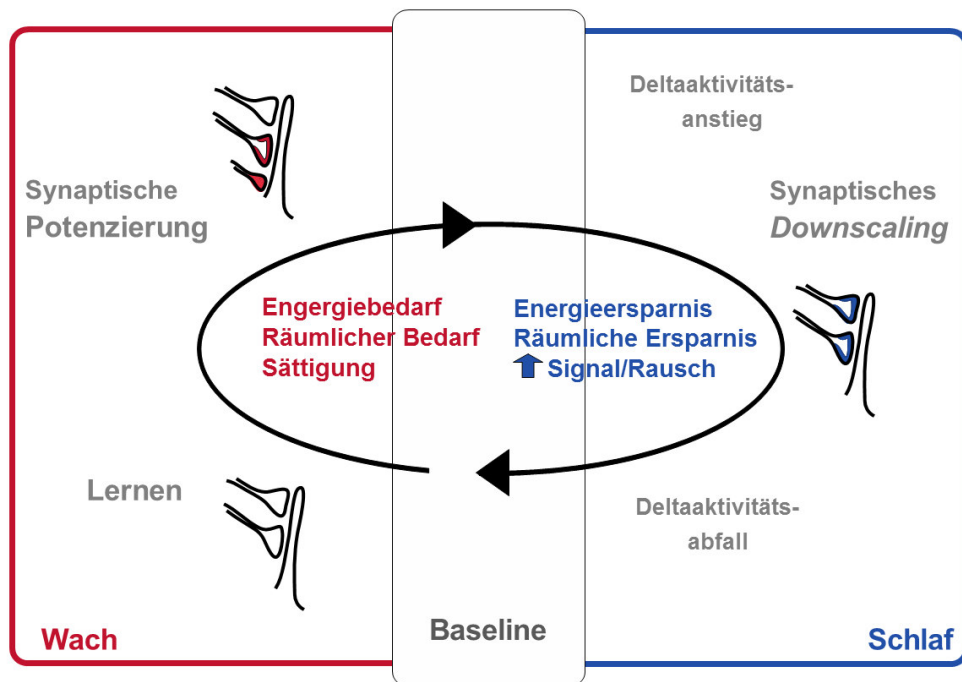
Nissen C et al., 2017

Synaptische Neuroplastizität



Die synaptische Kontaktfläche und die Dichte der postsynaptischen Rezeptoren sind in der **Depression** vermindert

Synaptisches Homöostase Modell



Tononi G & Cirelli C, 2014

Funktionen des Schlafes für das Gehirn

Regenerative Funktion

- Bereitstellung von Energie und Schlüsselsubstanzen
- Reparaturmechanismen
- Beseitigung toxischer Substanzen

Informationsverarbeitung

- Synaptisches *Downscaling*
- Gedächtniskonsolidierung
- Schlaf hat eine Bedeutung für die Affektregulation und Emotionsverarbeitung