psychiatrie
st.gallen
nord

Chronobiologie: Einfluss von Licht und Schlafentzug auf die Schlaf-Wach-Regulation

PD Dr.med. Dr.phil. Ulrich Michael Hemmeter
Psychiatrie St. Gallen Nord,

St. Gallen, 04.Juli 2019

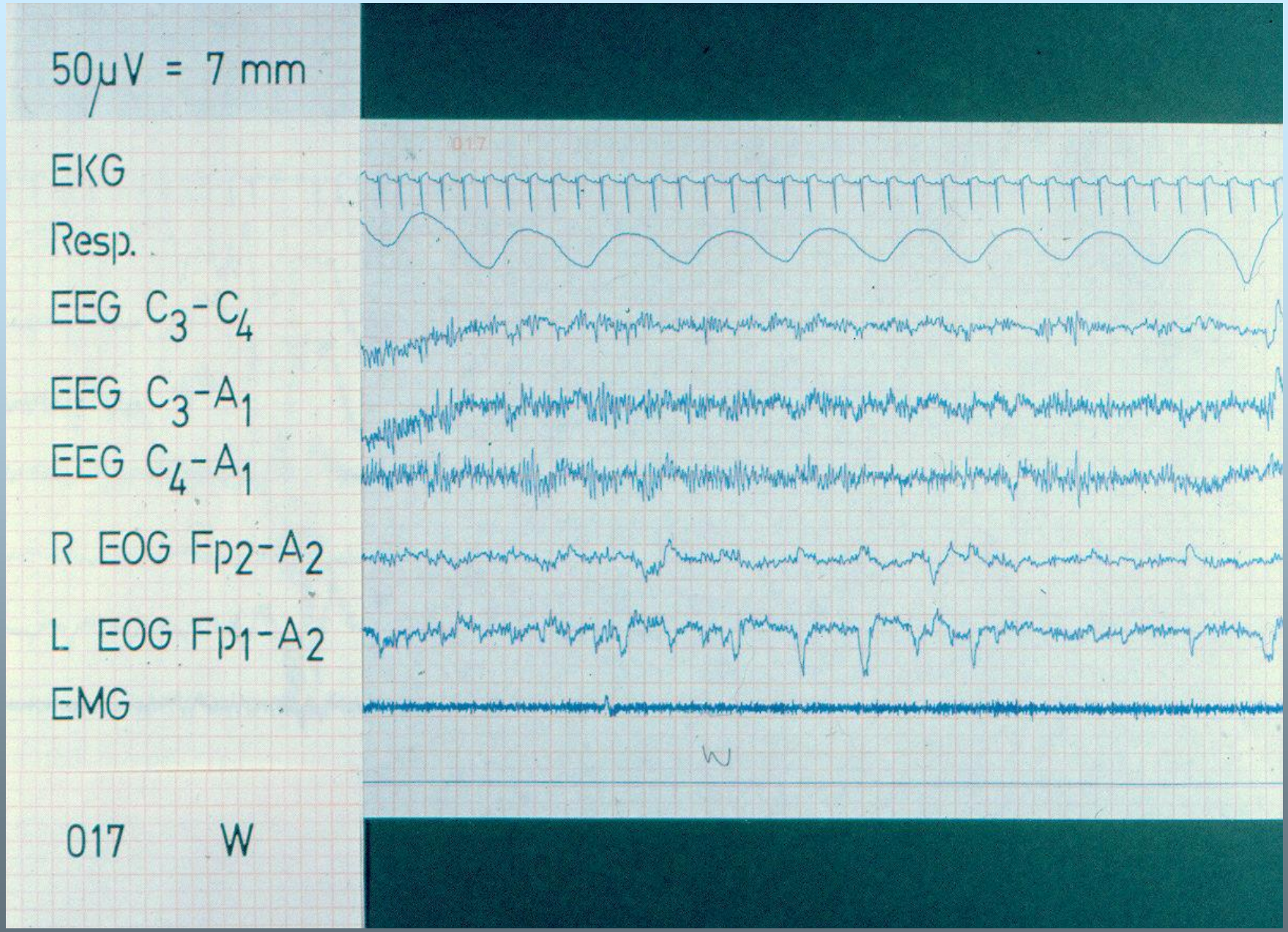
Was ist das ?

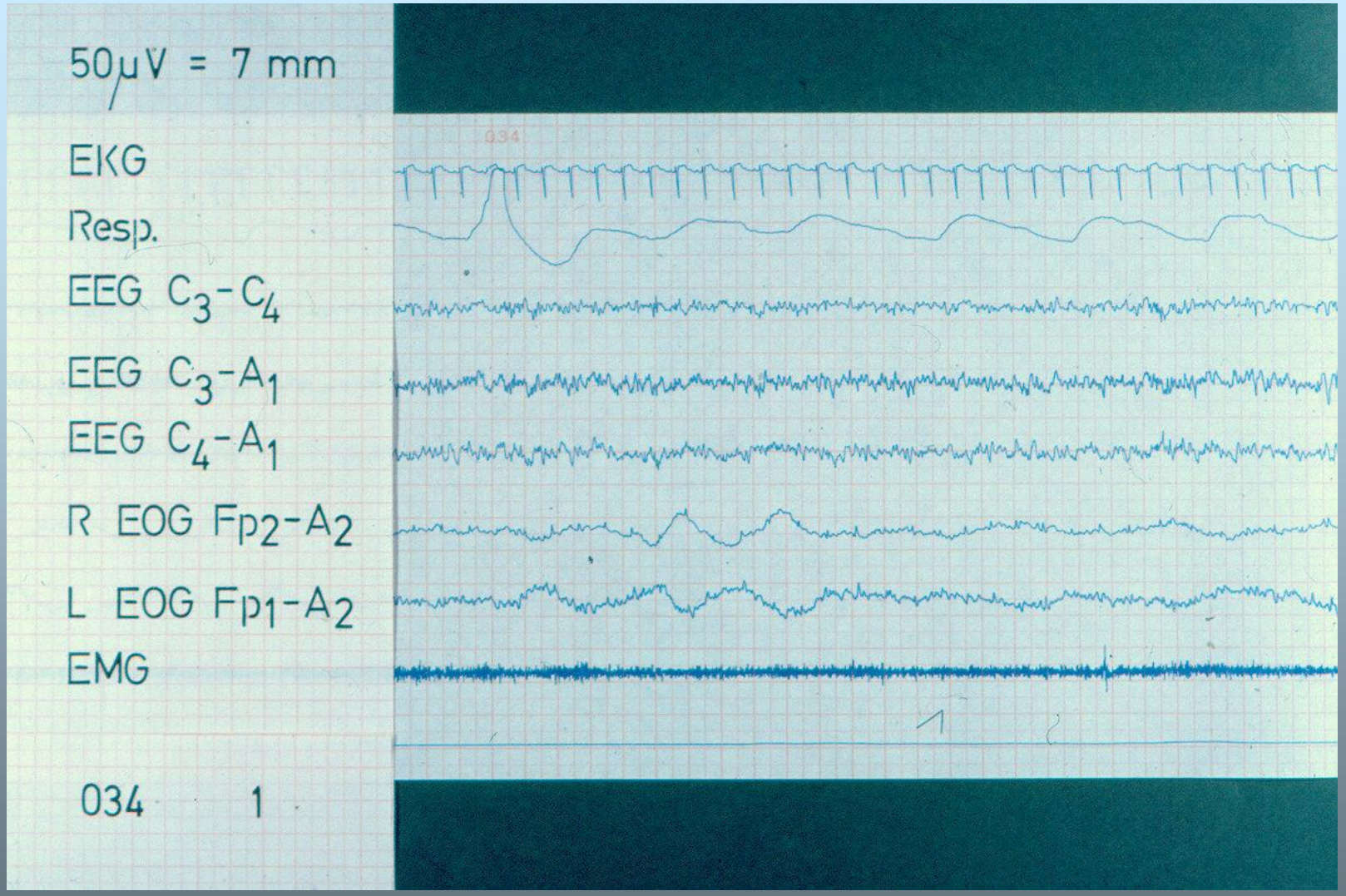
Der Mensch wünscht es sich herbei und wenn er es endlich hat, lernt er es nicht kennen.

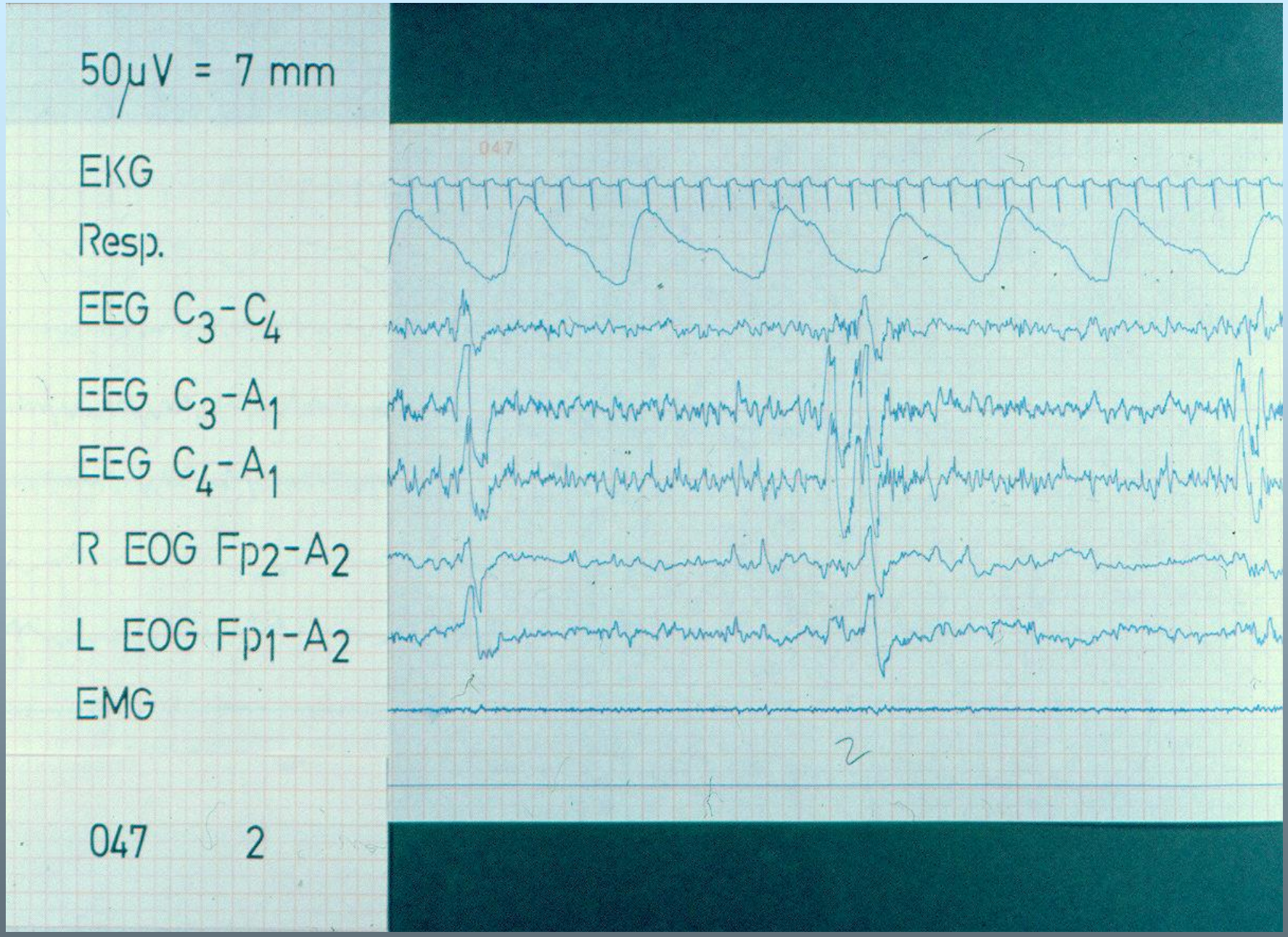
Leonardo da Vinci (1452-1519).

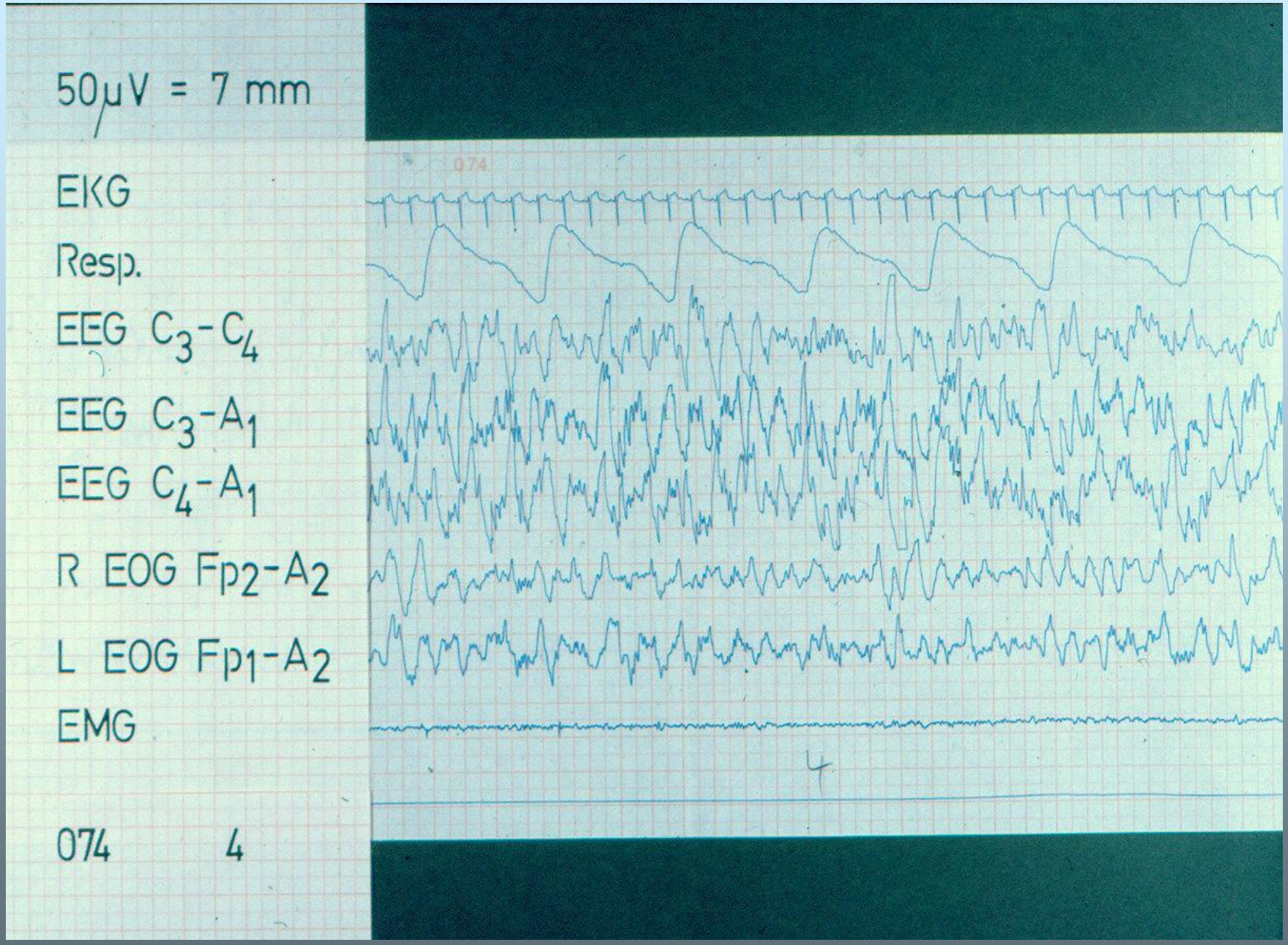
Entwicklung der Messung des Schlafs

- EEG-Messung - Berger 1929
- Entdeckung des REM-Schlafs
  Aserinsky und Kleitmann 1953
- Schlafstadienklassifikation
  Rechtschaffen & Kales 1968
- Frequenzanalyse des Schlafs und
  Zwei Prozess Modell der Schlafregulation
  Borbely 1982


50µV = 7 mm
EKG
Resp.
EEG C3-C4
EEG C3-A1
EEG C4-A1
R EOG Fp2-A2
L EOG Fp1-A2
EMG
017
W


50µV = 7 mm
EKG
Resp.
EEG C_3-C_4
EEG C_3-A_1
EEG C_4-A_1
R EOG Fp_2-A_2
L EOG Fp_1-A_2
EMG
034
1


50µV = 7 mm
EKG
Resp.
EEG C3-C4
EEG C3-A1
EEG C4-A1
R EOG Fp2-A2
L EOG Fp1-A2
EMG
047 2


50µV = 7 mm
EKG
Resp.
EEG C3-C4
EEG C3-A1
EEG C4-A1
R EOG Fp2-A2
L EOG Fp1-A2
EMG
074 4

50µV = 7 mm

EKG

Resp.

EEG C_3-C_4

EEG C_3-A_1

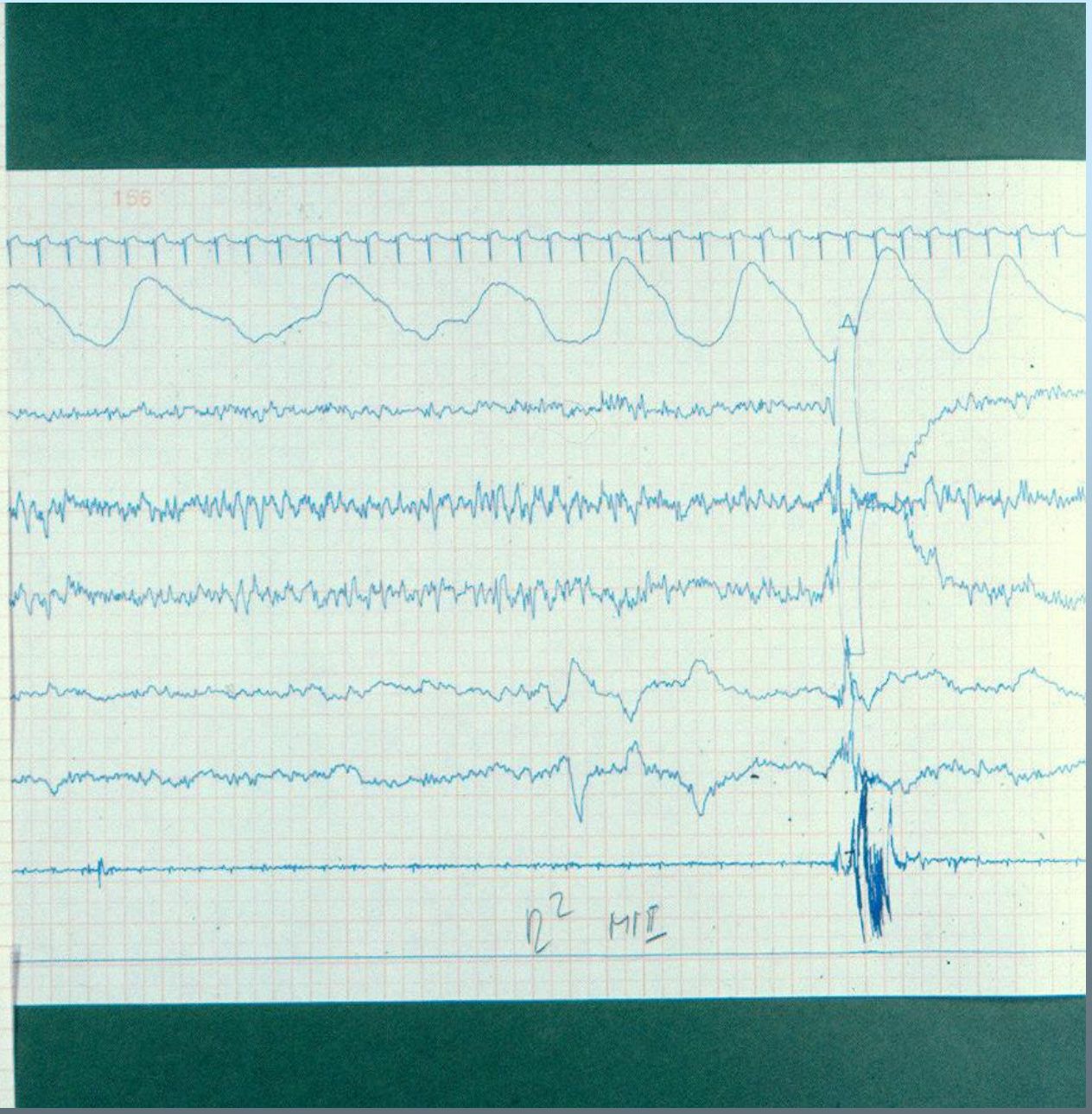
EEG C_4-A_1

R EOG Fp_2-A_2

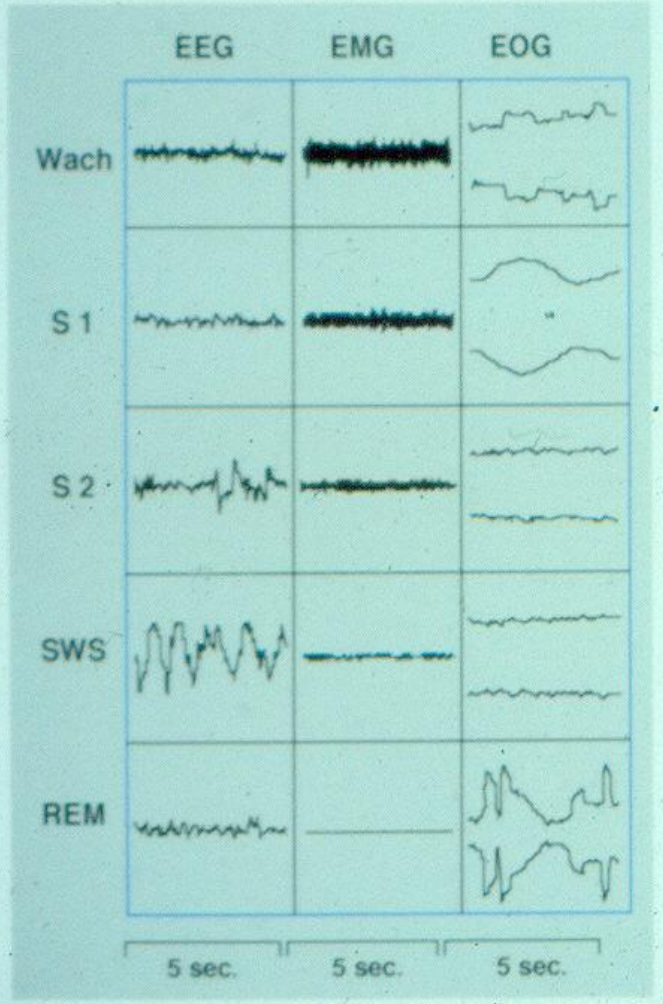
L EOG Fp_1-A_2

EMG

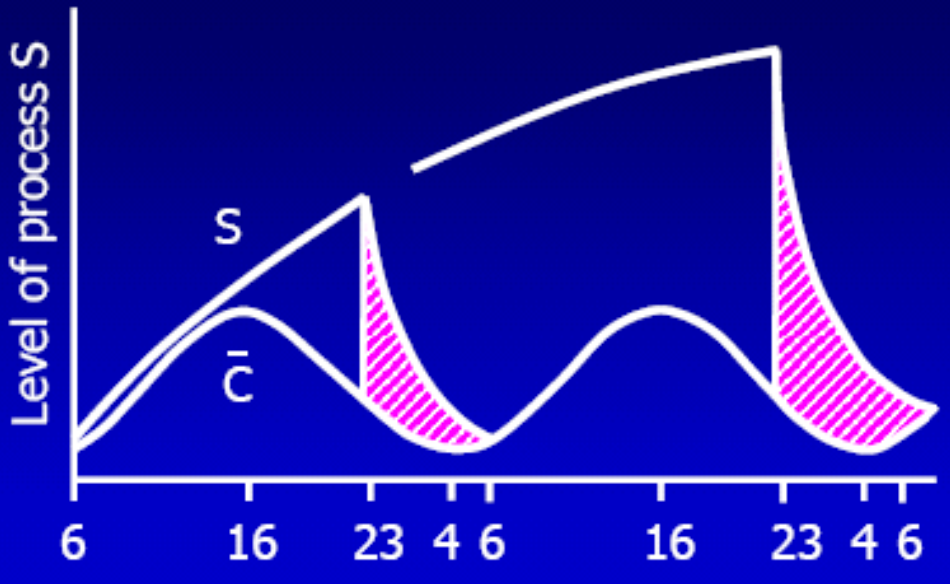
156 REM

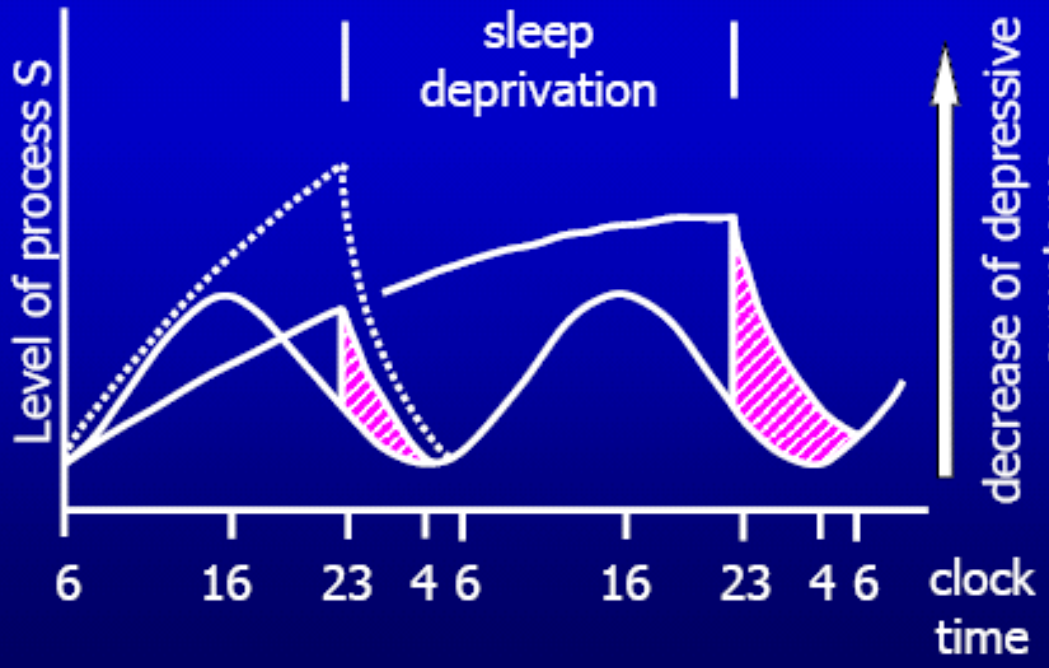


DEFINITION DER EEG SCHLAF STADIEN UND CHARAKTERISTISCHES SCHLAF PROFIL EINER GESAMTEN NACHT



2 Prozess-Modell Von Schlafentzug und Depression (Borbely & Wirz-Justice, 1982)



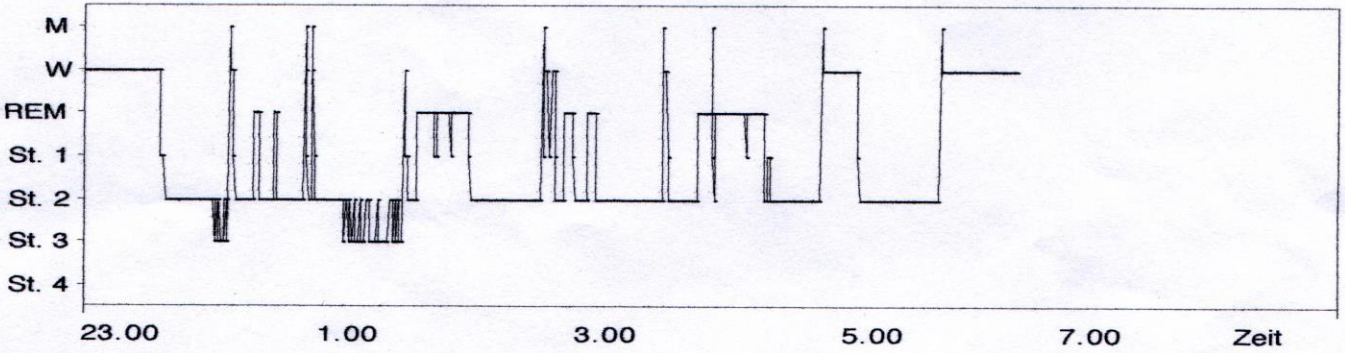


NREM
REM

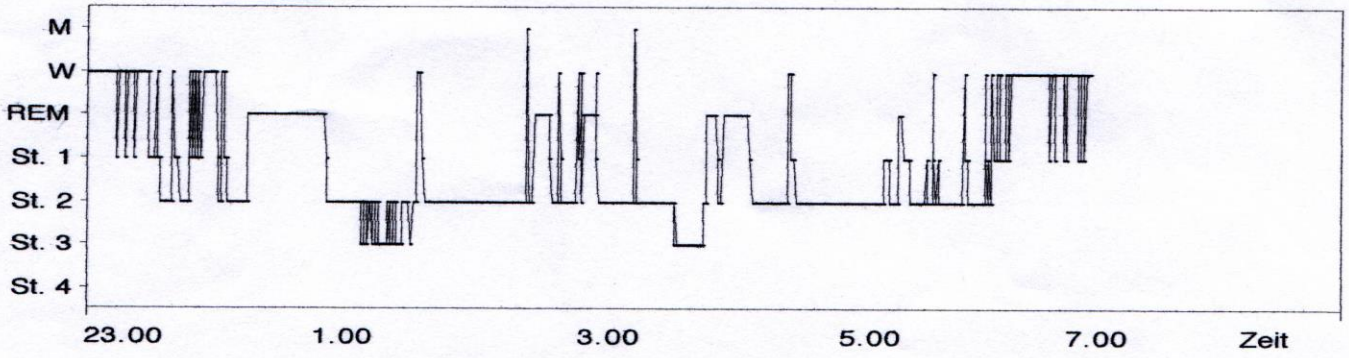
Prof. em. Dr. Anna Wirz-Justice

Prof. em. Dr. Alexander Borbély

Hypnogramm eines jungen gesunden Kontrollprobanden

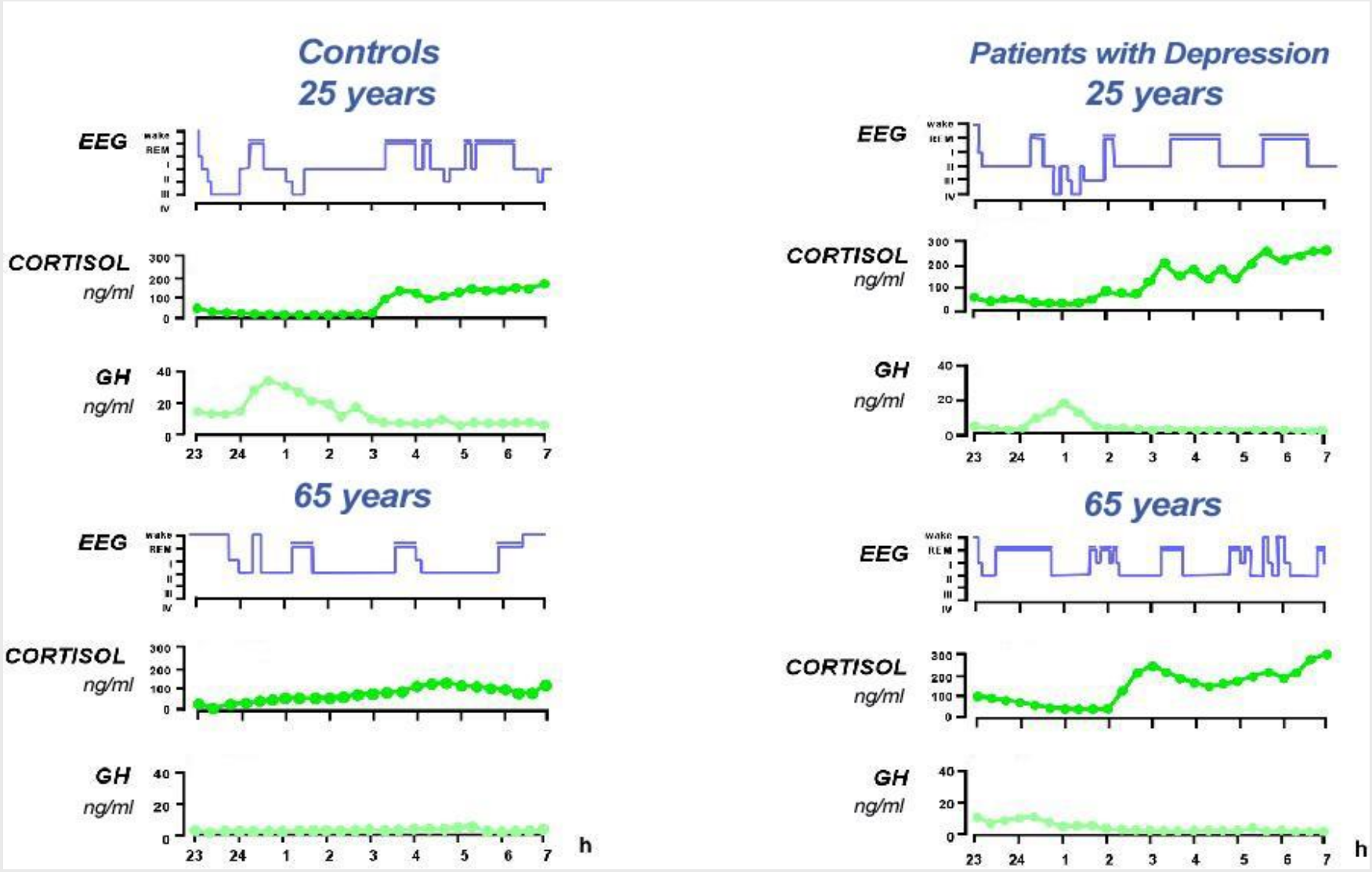


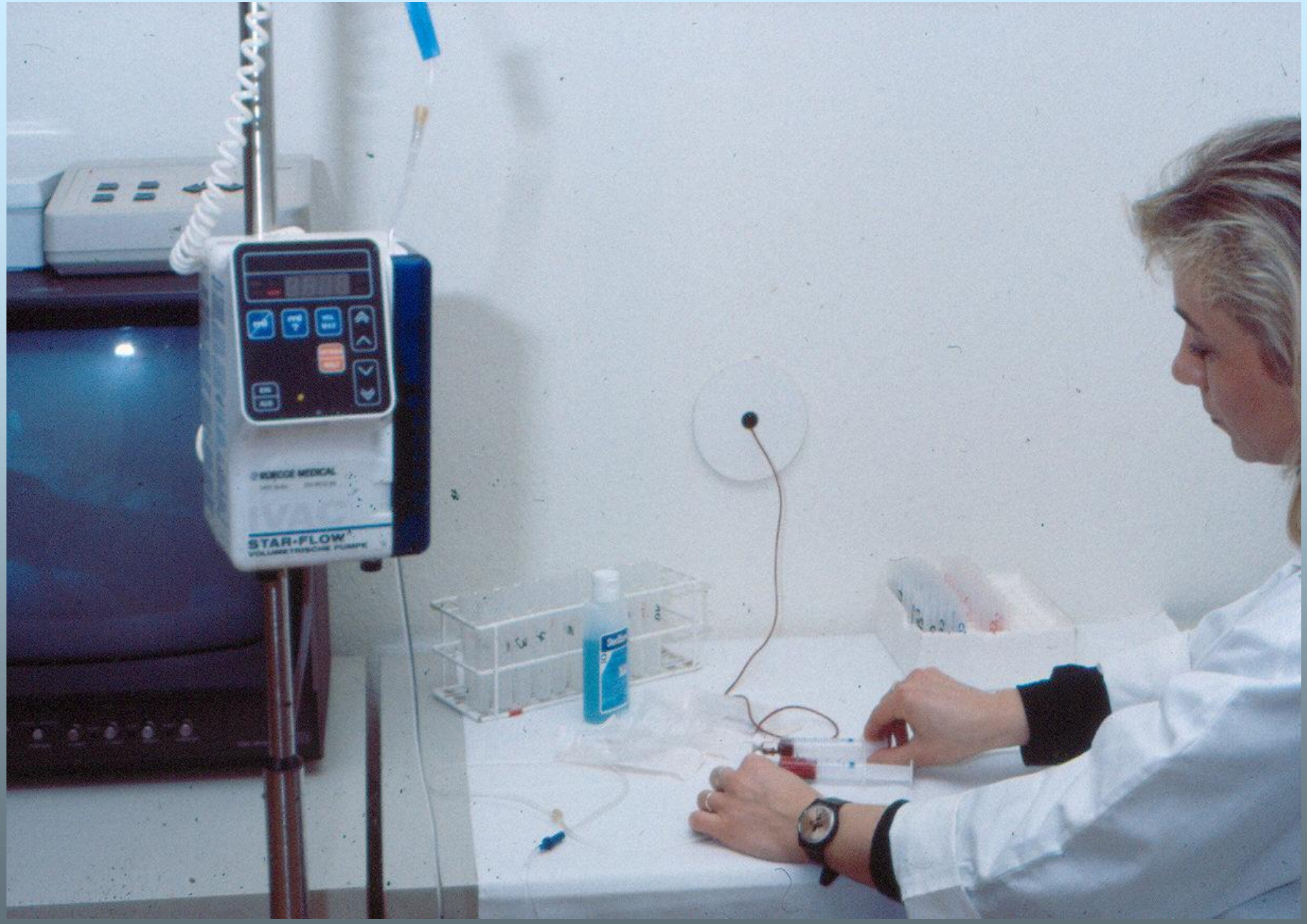
Hypnogramm eines älteren gesunden Kontrollprobanden



Hypnogramm eines Patienten mit Major Depression

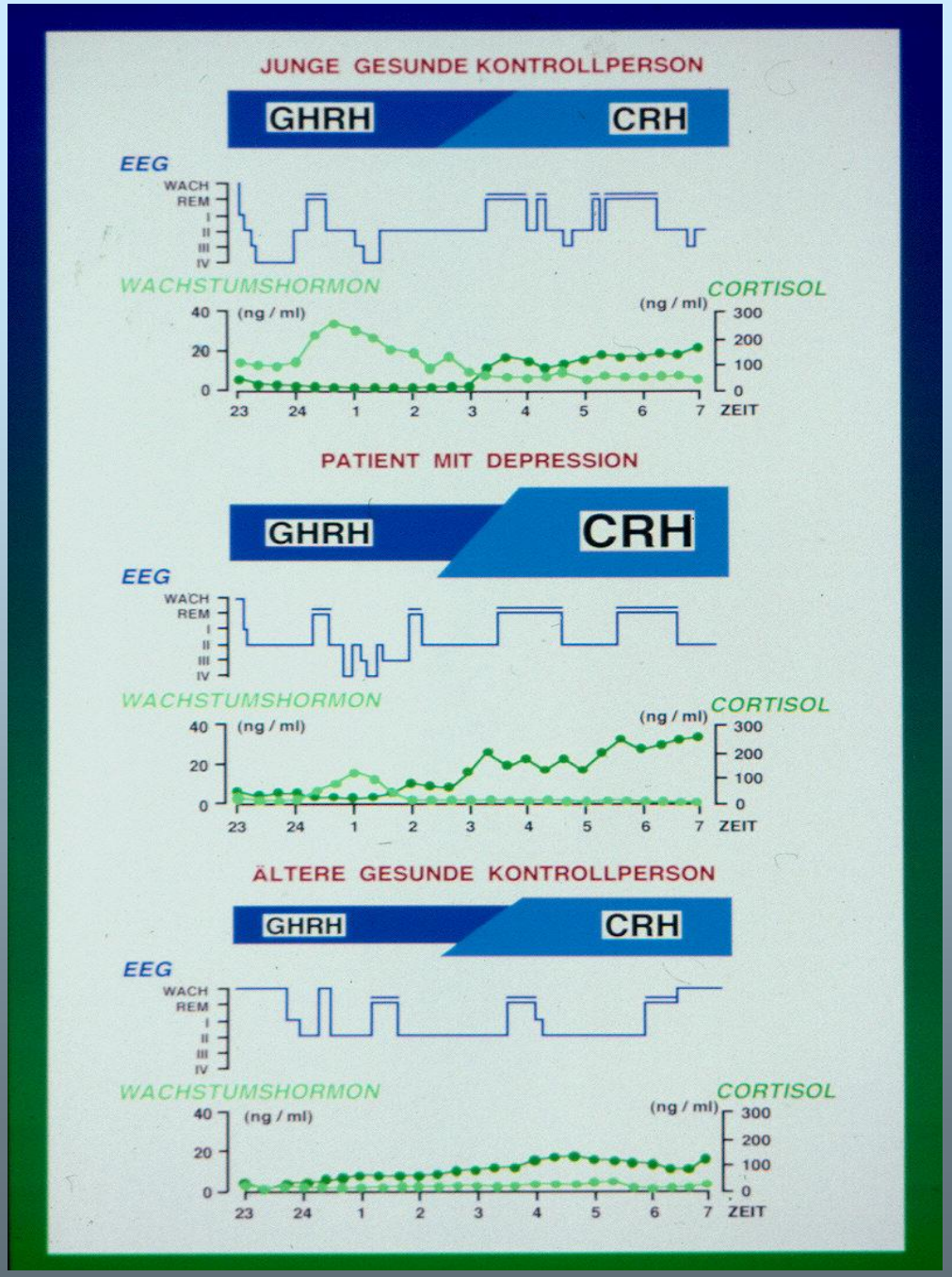
Schlafendokrinologie




STAR-FLOW

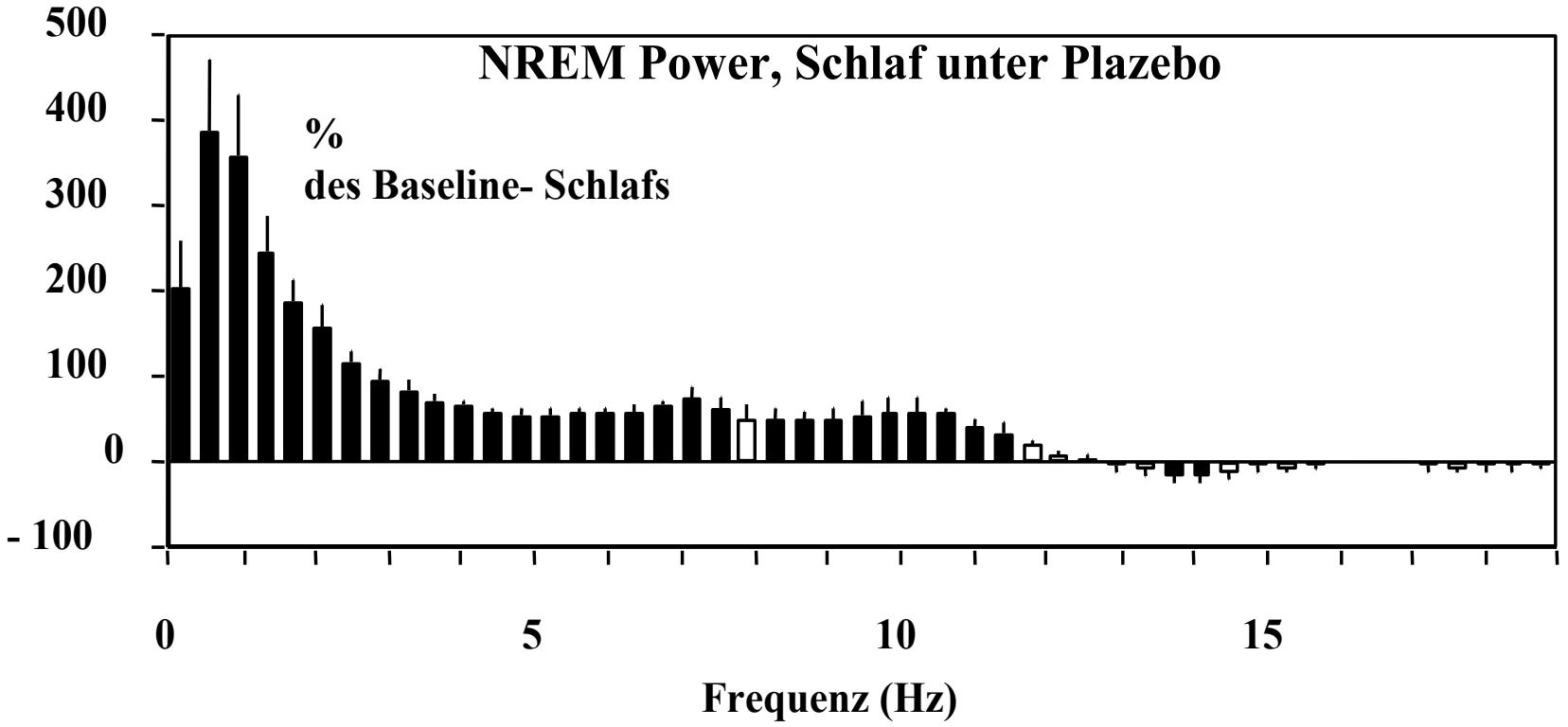
Erweitertes
Zwei-Prozess-Modell
der Schlafregulation

Steiger 1995



Die homöostatische Komponente
Prozess S – Schlafdruck
Beeinflussung durch Variation der Wachzeit

Slow Wave Aktivität (SWA) als Mass für den Schlafdruck



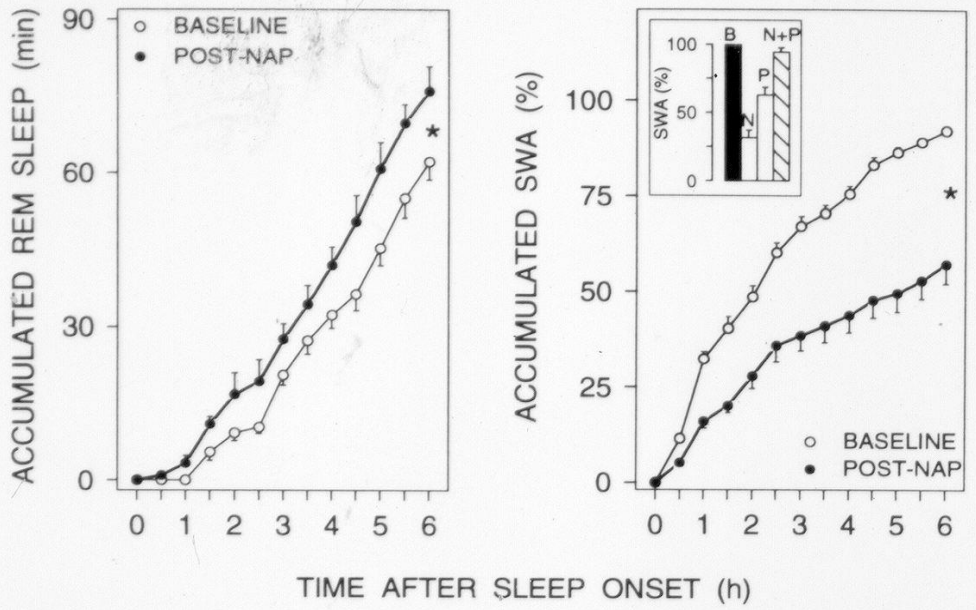
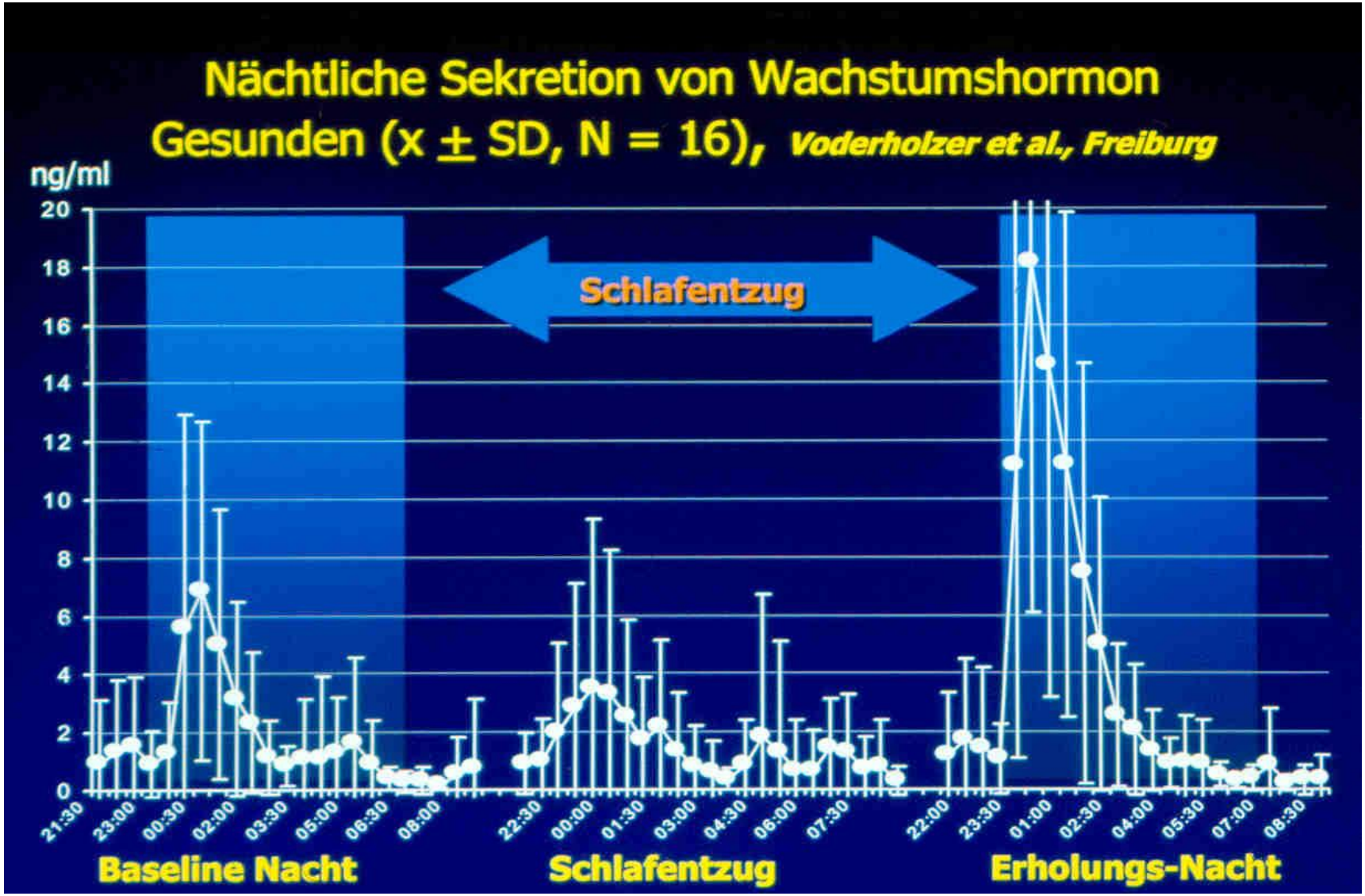
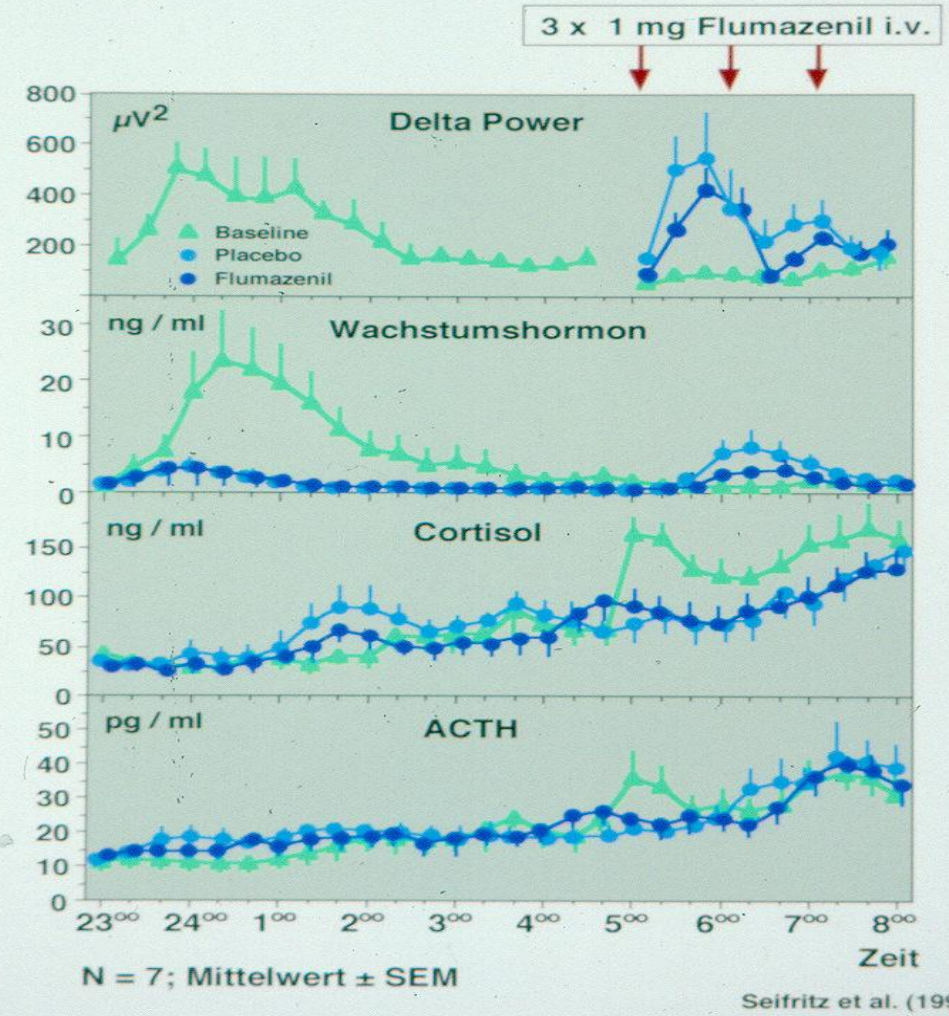


Figure 2-2: *Accumulation of REM sleep (left) and SWA (right) plotted for baseline and post-nap sleep at consecutive 30-min intervals for the first six hours of the sleep episodes. SWA was expressed as percentage of total accumulated SWA in baseline sleep (mean of the two nights). The values represent means (n=9) with SEM; * Significant difference after 6 h between baseline and post-nap sleep (p<0.01; paired t-test). Inset: total accumulated SWA (entire sleep episode) of baseline (B), nap (N), post-nap (P) and the sum of nap and post-nap (N+P) sleep episodes.*

Werth et al 1987


Nächtliche Sekretion von Wachstumshormon
Gesunden (x ± SD, N = 16), Voderholzer et al., Freiburg
ng/ml
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
Schlafentzug
21:30
23:00
00:30
02:00
03:30
05:00
06:30
08:00
22:30
00:00
01:30
03:00
04:30
06:00
07:30
22:00
23:30
01:00
02:30
04:00
05:30
07:00
08:30
Baseline Nacht
Schlafentzug
Erholungs-Nacht

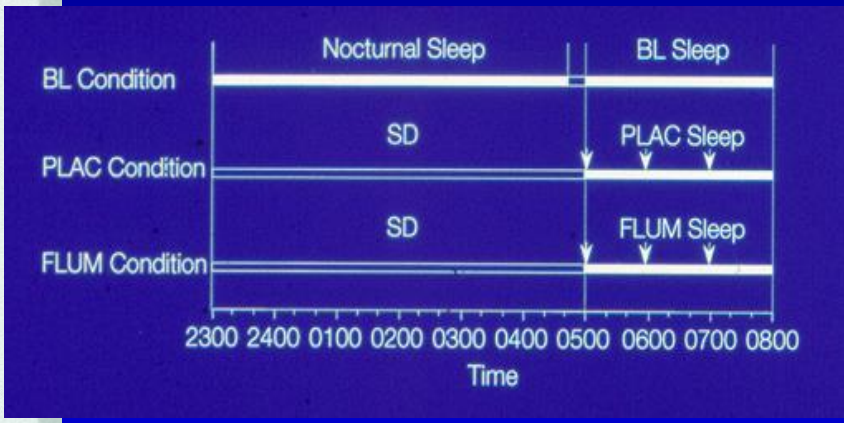
Effekte von Flumazenil auf den Erholungsschlaf nach Schlafentzug

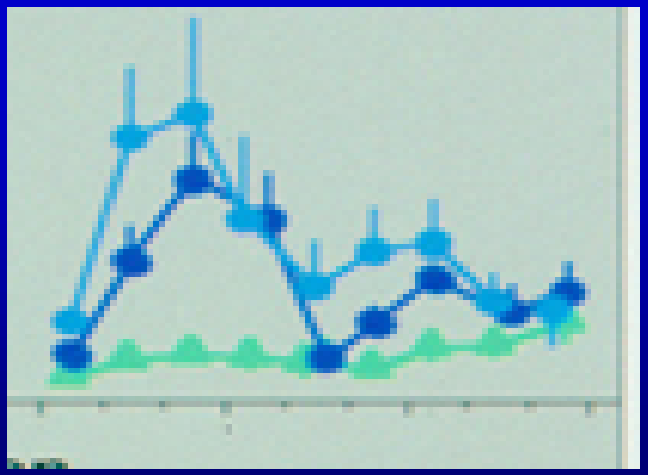


N = 7; Mittelwert ± SEM

Seifritz et al. (1994)

Schlaf vor oder noch Mitternacht ?
Nein !
Schlaf immer zur gleichen Zeitperiode





Seifritz et al 1995

Warum schlafen wir eigentlich?

Wir wissen es bis heute nicht genau!

Einige Hinweise:

Emotionen

1. Im Schlaf ordnet das Gehirn die Informationen des Tages neu ein, verknüpft sie mit früheren Erfahrungen und überprüft sie auf die Bedeutung für die Person.

2. Im Schlaf wird das Nervenwachstum angeregt, wodurch Informationen im Gedächtnis verankert werden. Ohne Schlaf kann man nicht lernen.

Gedächtnis

3. Im Schlaf hat der Körper die Möglichkeit, Hormone und Immunsystem zu regenerieren und so das gesunde Gleichgewicht aufrechtzuerhalten.

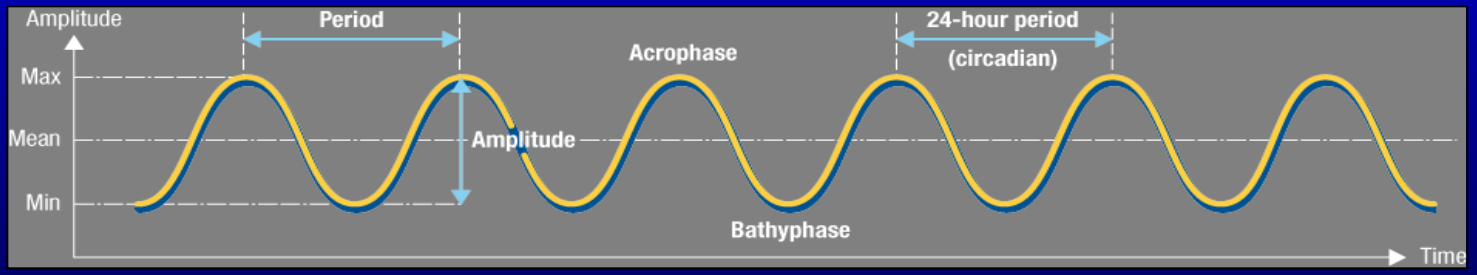
Abwehrkraft

Die cirkadiane Komponente
Prozess C

cirkadiane Rhythmen (Prozess C): eine wesentliche Rolle beim Menschen

Zirkadiane Rhythmen…

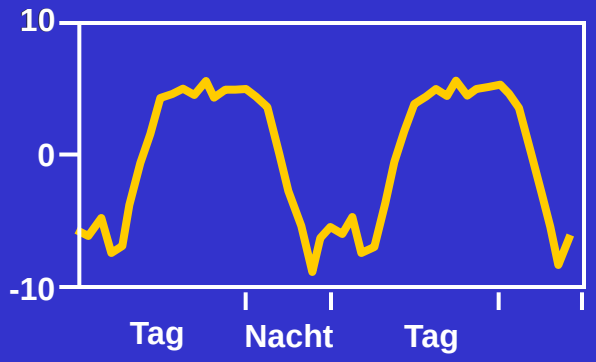
- sind Phänomene, die sich periodischen, täglichen Änderungen aus dem Umfeld anpassen. Der Tag-Nacht Zyklus ist der Wichtigste
- werden endogen ausgelöst
- sind die Basis einer Vielzahl von physiologischen und biologischen Verhaltensvariablen,
- sind charakterisiert durch ihre Periode (~24h), ihre Amplitude und ihre Phase



Zirkadiane Rhythmen

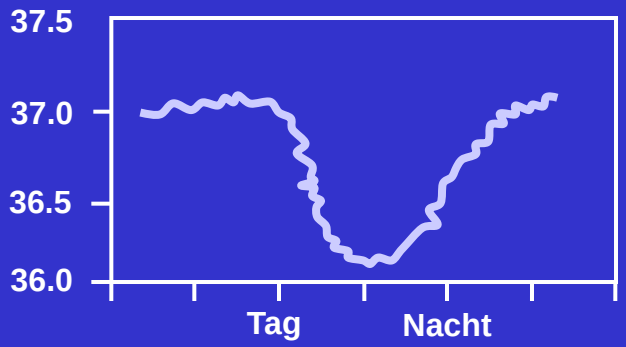
Verhalten

z.B. subjektive Aufmerksamkeit



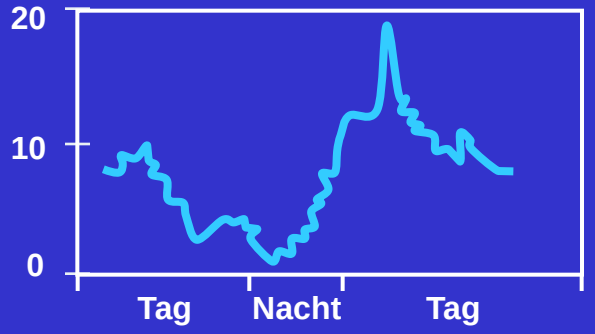
Physiologisch

z.B Körperkerntemperatur



Biologisch

z.B. Kortisolspiegel



Das Verhalten, physiologische & biologische Variablen

zeigen zirkadiane Rhythmen

Melatonerges System und zirkadiane Rhythmen

hell/dunkel

1

Chiasmus opticum 2

Suprachiasmatische Kerne

(HOHE DICHTE VON MT_1, MT_2 & $5\text{-}HT_{2C}$ REZEPTOREN)

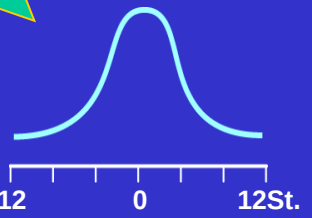
4

Thalamus

Zirbeldrüse

3

Regulation des SCN Aktivität durch Melatonin



5

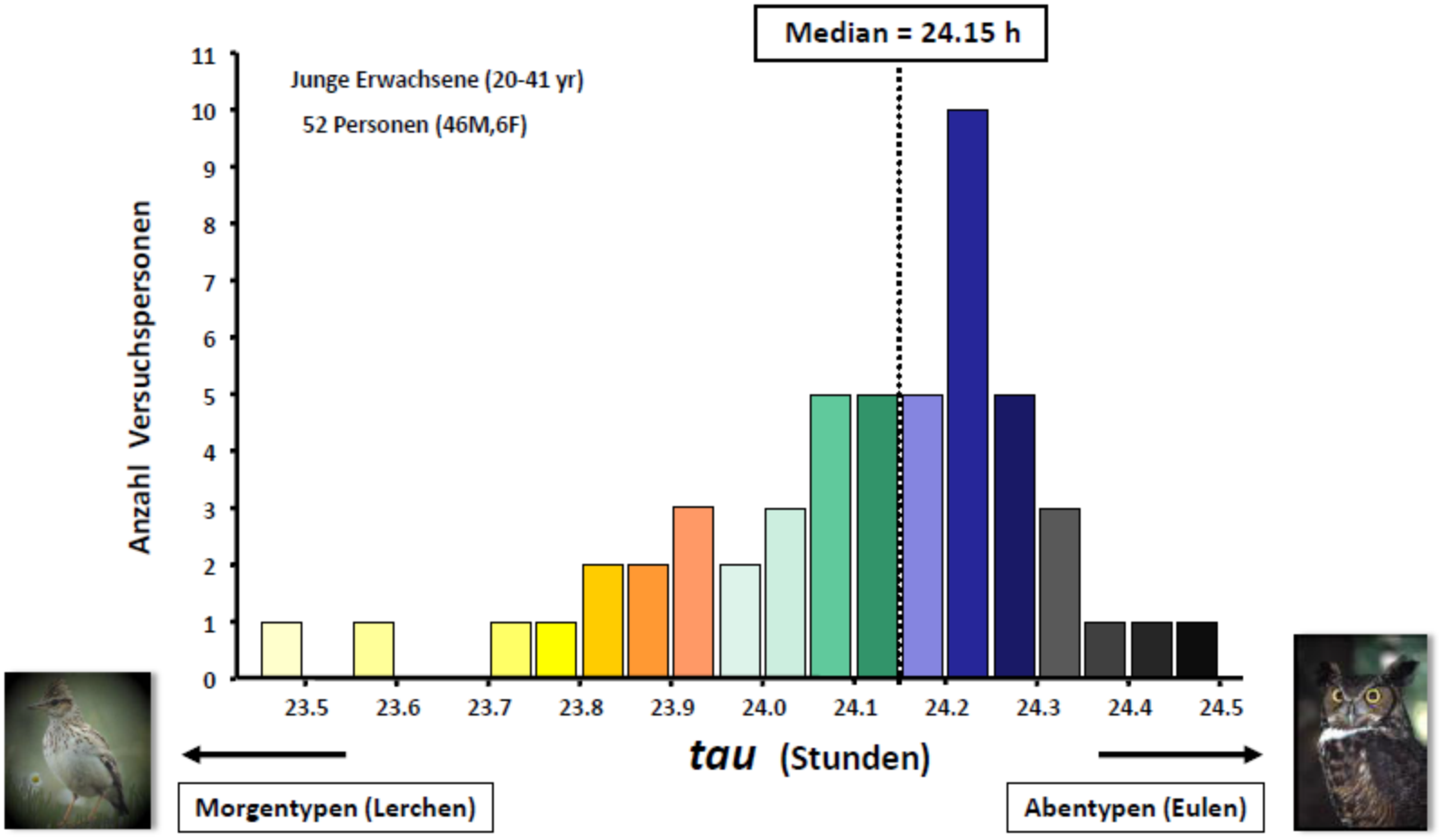
Zirkadiane Verhaltensrhythmen

Soziale zirkadiane Rhythmen

Physiologische & biologische zirkadiane Rhythmen

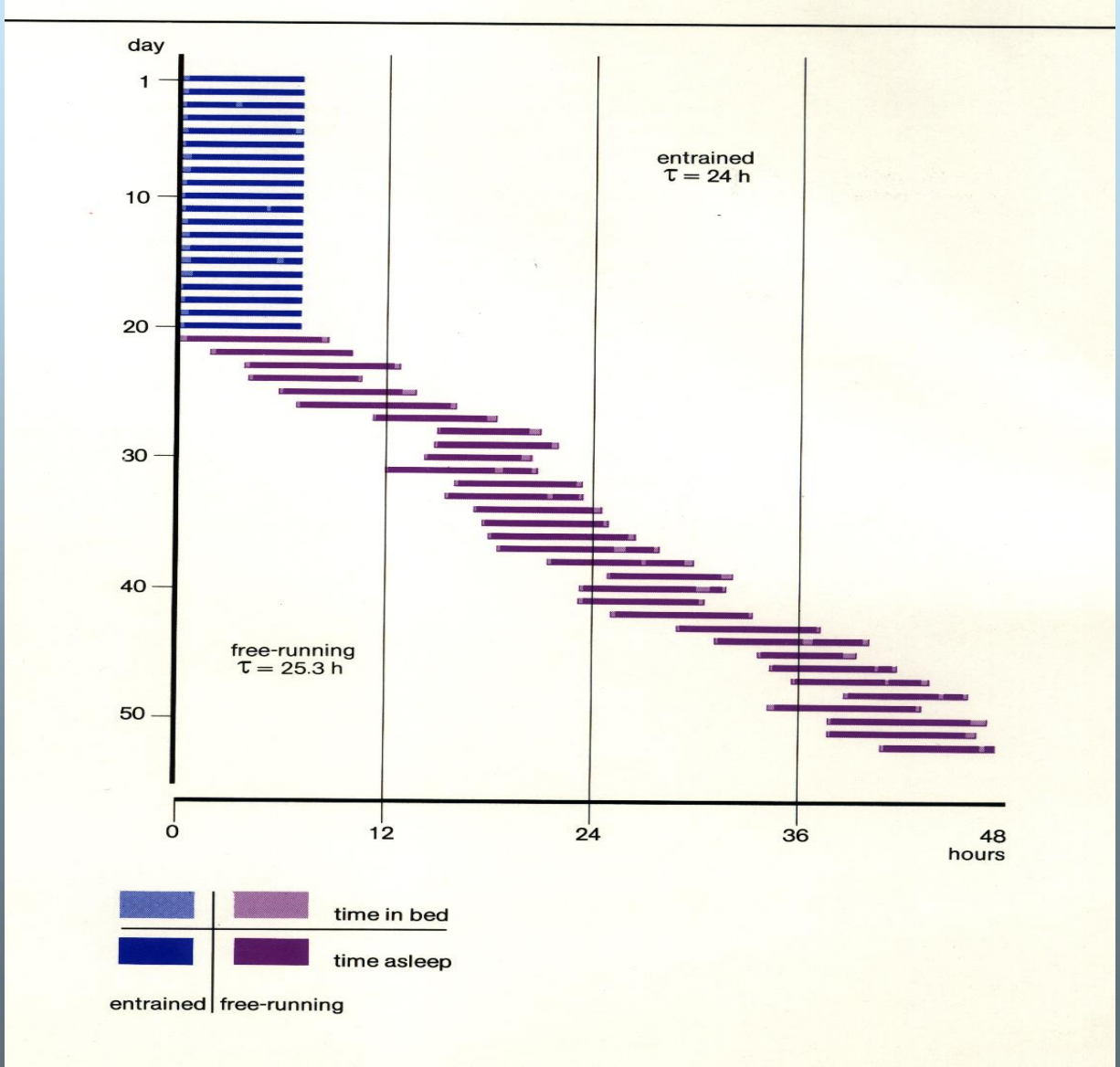
SCN: Suprachiasmatische Kerne (suprachiasmatic nuclei)
modifiziert nach Wirz-Justice, 1995

Die Taktfrequenz der inneren Uhr des Menschen



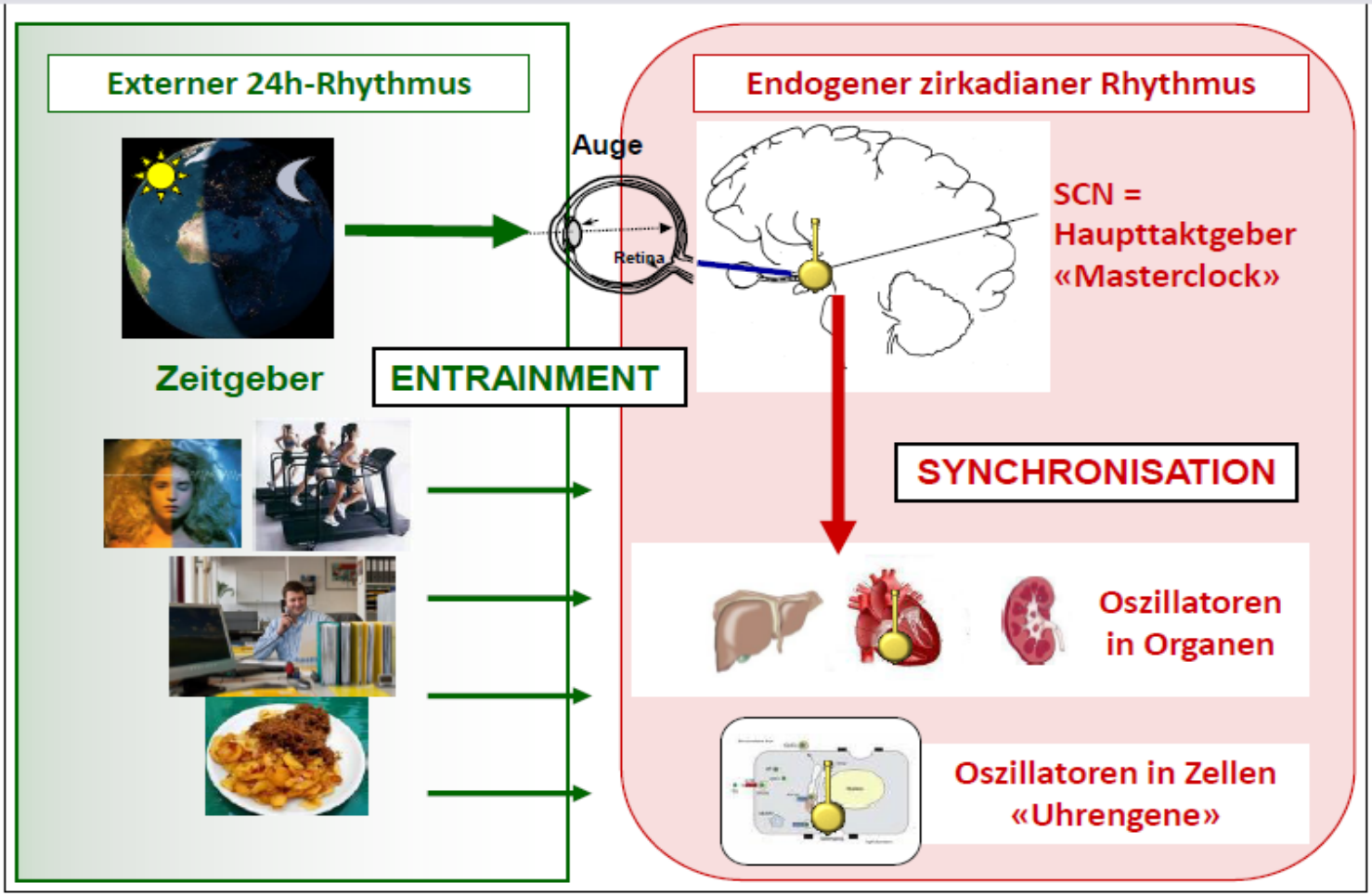
Czeisler et al., Science 1999

Auf 24 Stunden trainierter und freilaufender Tag-Nachtrhythmus



Bunker in Andechs – Prof. Aschoff

Regulation zirkadianer Schlaf-Wach-Rhythmen



Original Paper

Social Jetlag and Chronotypes in the Chinese Population: Analysis of Data Recorded by Wearable Devices

Zhongxing Zhang[1], PhD; Christian Cajochen[2,3], PhD; Ramin Khatami[1,4], MD

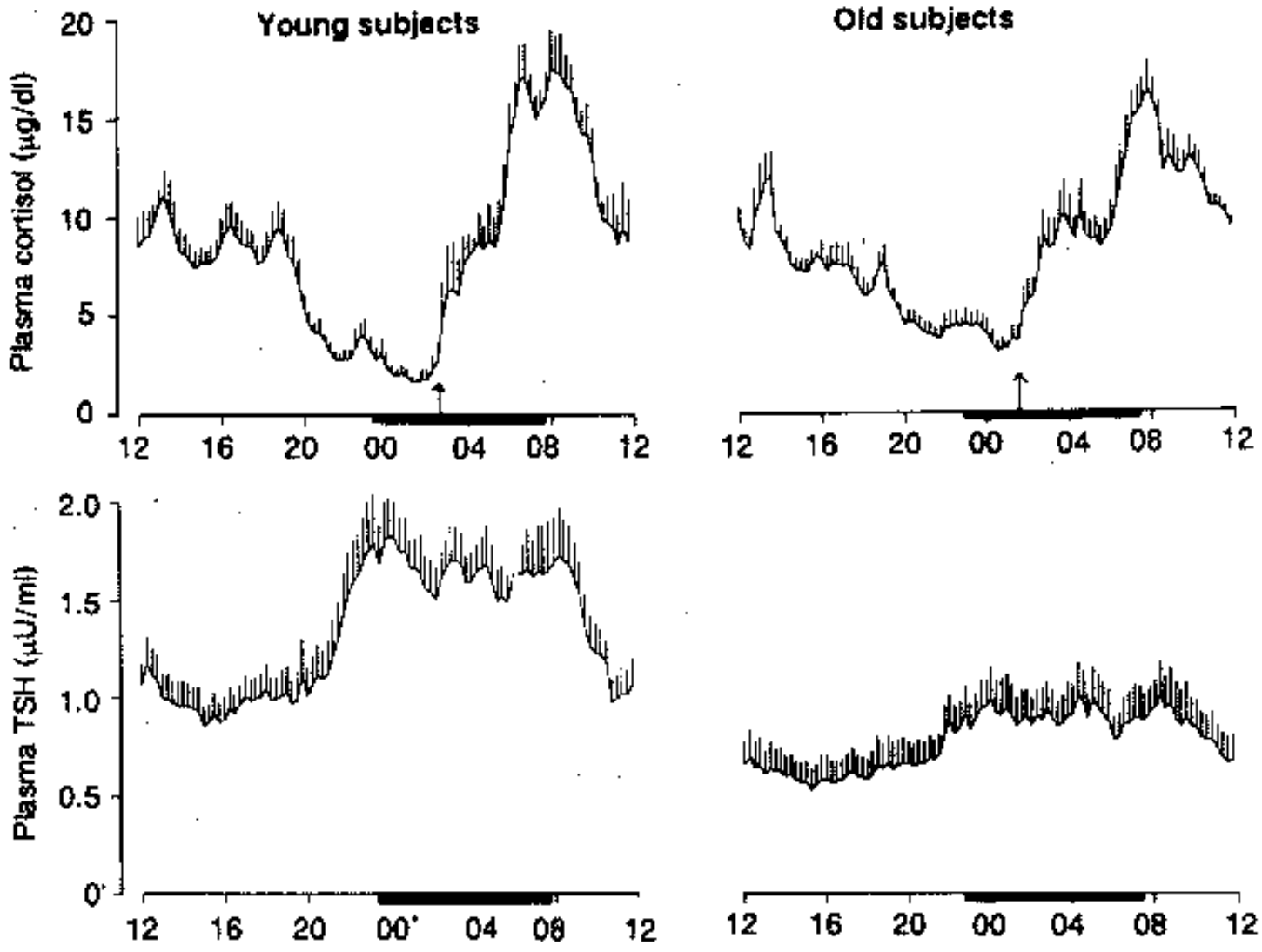
[1]Center for Sleep Medicine, Sleep Research and Epileptology, Clinic Barmelweid AG, Barmelweid, Switzerland
[2]Centre for Chronobiology, Psychiatric Hospital of the University of Basel, Basel, Switzerland
[3]Transfaculty Research Platform Molecular and Cognitive Neurosciences, University of Basel, Basel, Switzerland
[4]Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital and University of Bern, Bern, Switzerland

Social Jet Lag = Diskrepanz zwischen sozialer und biologischer Zeit

Häufig in westlichen Ländern

v.a. da die Menschen früher aufstehen oder später zu Bett gehen als ihre biologische Zeit vorgibt

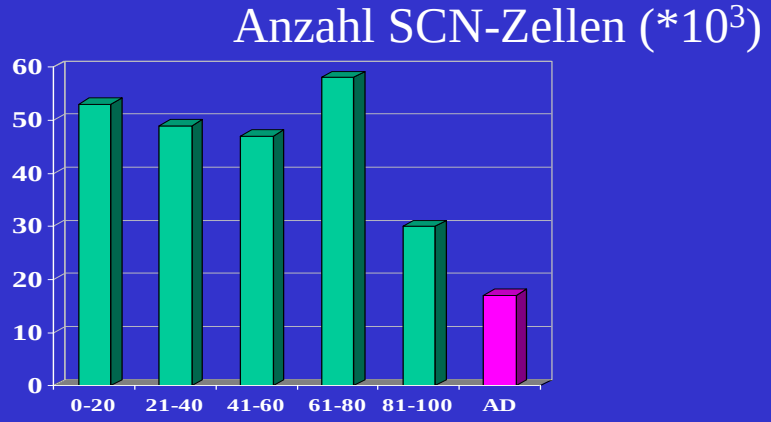
Zikadiane Rhythmik im Alter



Copinschi & v. Cauter, 1995, *Hormone Res*

SCN-Degeneration kann circadiane Rhythmusstörungen verursachen

Abnahme des SCN-Volumens und der Zell-Zahl im Alter (80-100 Jahre), verstärkt in AD



Swaab et al., 1985

Lichttherapie

Licht

- Wichtigster Zeitgeber → Synchronisation und Entrainment von circadianen Rhythmen, Schlaf-Wach-Zyklus und Tag-Nacht-Wechsel
- Licht unterdrückt Melatonin → ermöglicht circadiane Rhythmusverschiebung
- Licht aktiviert → Energie- und Antriebsgewinn
- Licht verbessert die kognitive Leistung
- Licht wirkt antidepressiv

Lichttherapie

- wirkt auf cirkadiane Rhythmen
- zentralnervös über den Ncl. suprachiasmaticus
- sowie über den Einfluss auf Melatonin

Phasenverschiebung durch Licht

Vorverschiebung

Licht vor dem Temperatur Max.- vormittags

Nachverschiebung

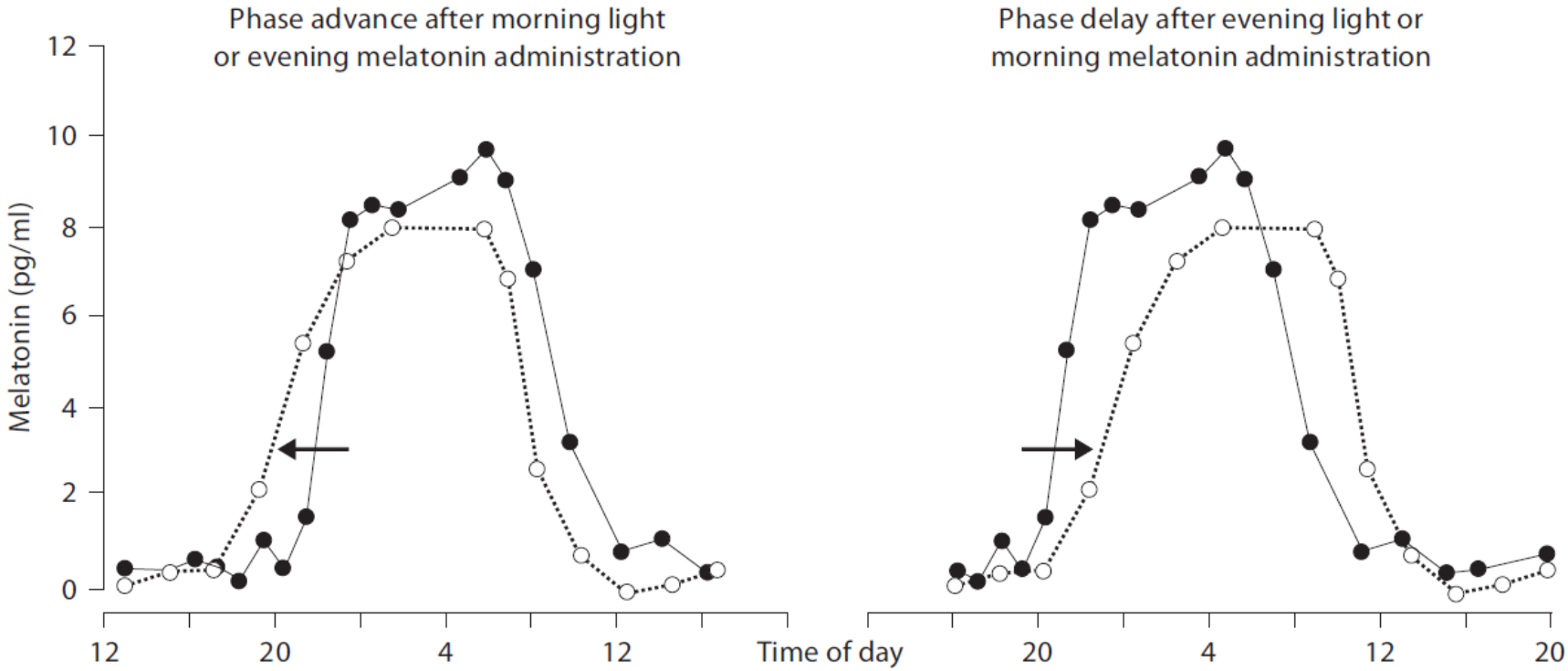
Licht nach dem Temperatur Max.- nachmittags, abends

Verschiebung cirkadianer Rhythmen

durch

- Verhaltensänderung
- Licht
- Melatonin

Melatonin



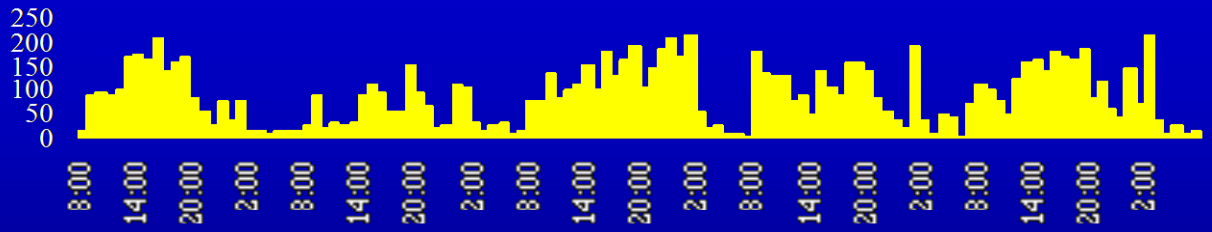
Melatonin rhythm measured in saliva at baseline (full line) and after phase shifts to timed zeitgebers (light or melatonin; dotted line).

Chronotherapeutics for Affective Disorders. Anna Wirz-Justice, Francesco Benedetti, Michael Terman. Karger, 2009

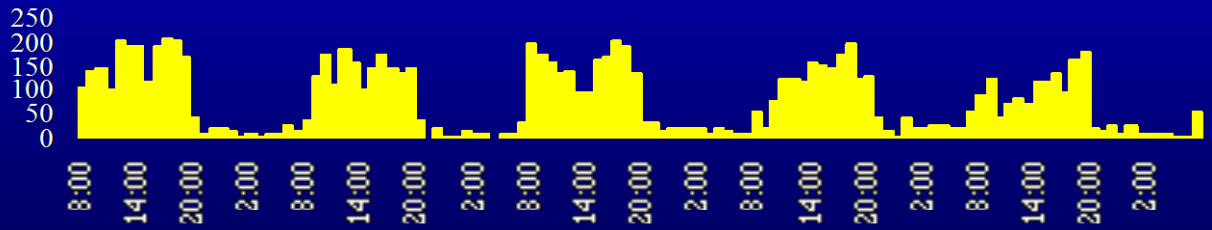
Lichtintensität in einem Altersheim erhöhen

Demenzkranke:

Schlaf-Wach Rhythmus stabilisiert sich



+ Licht



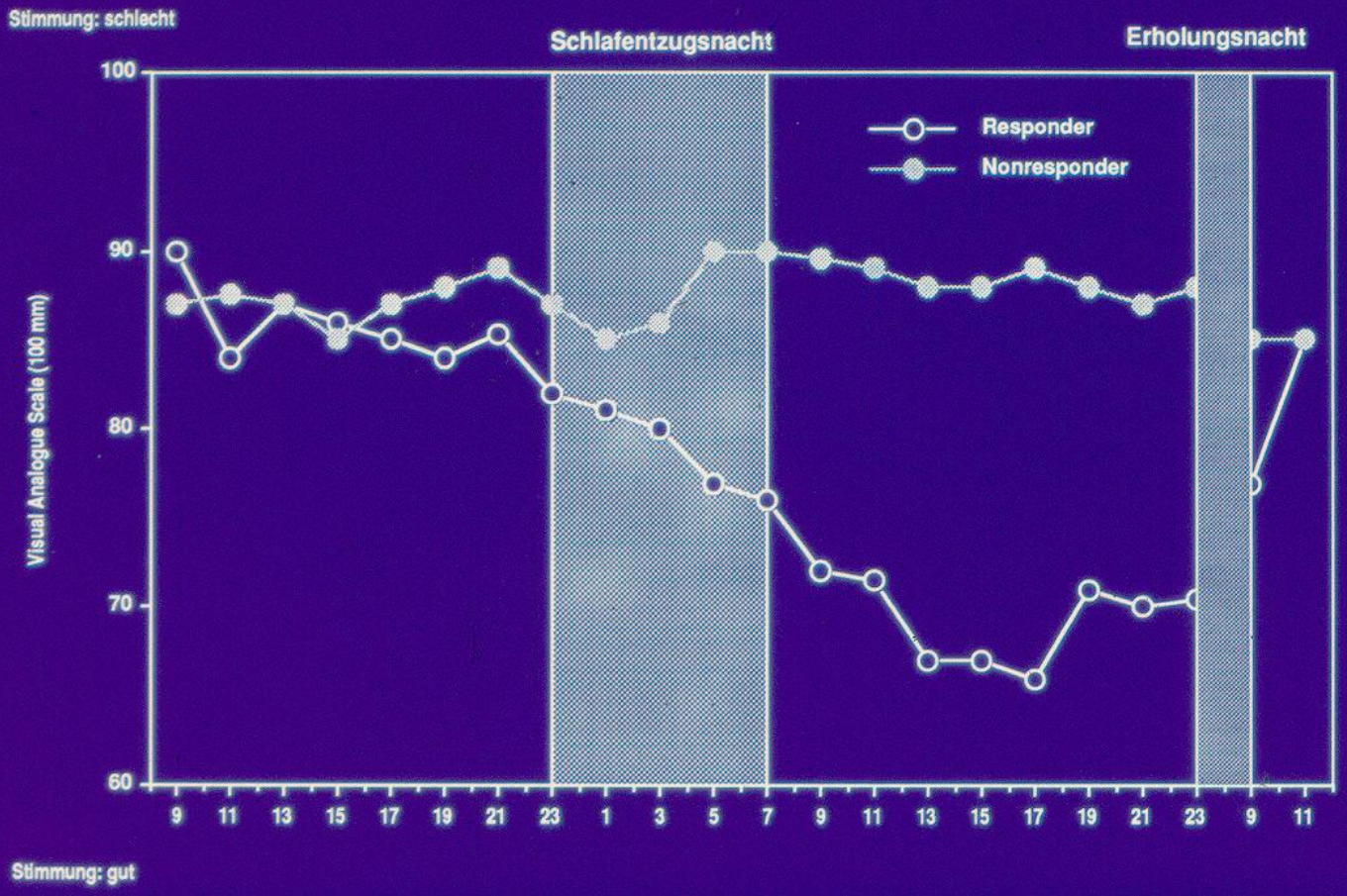
E. van Someren 2002

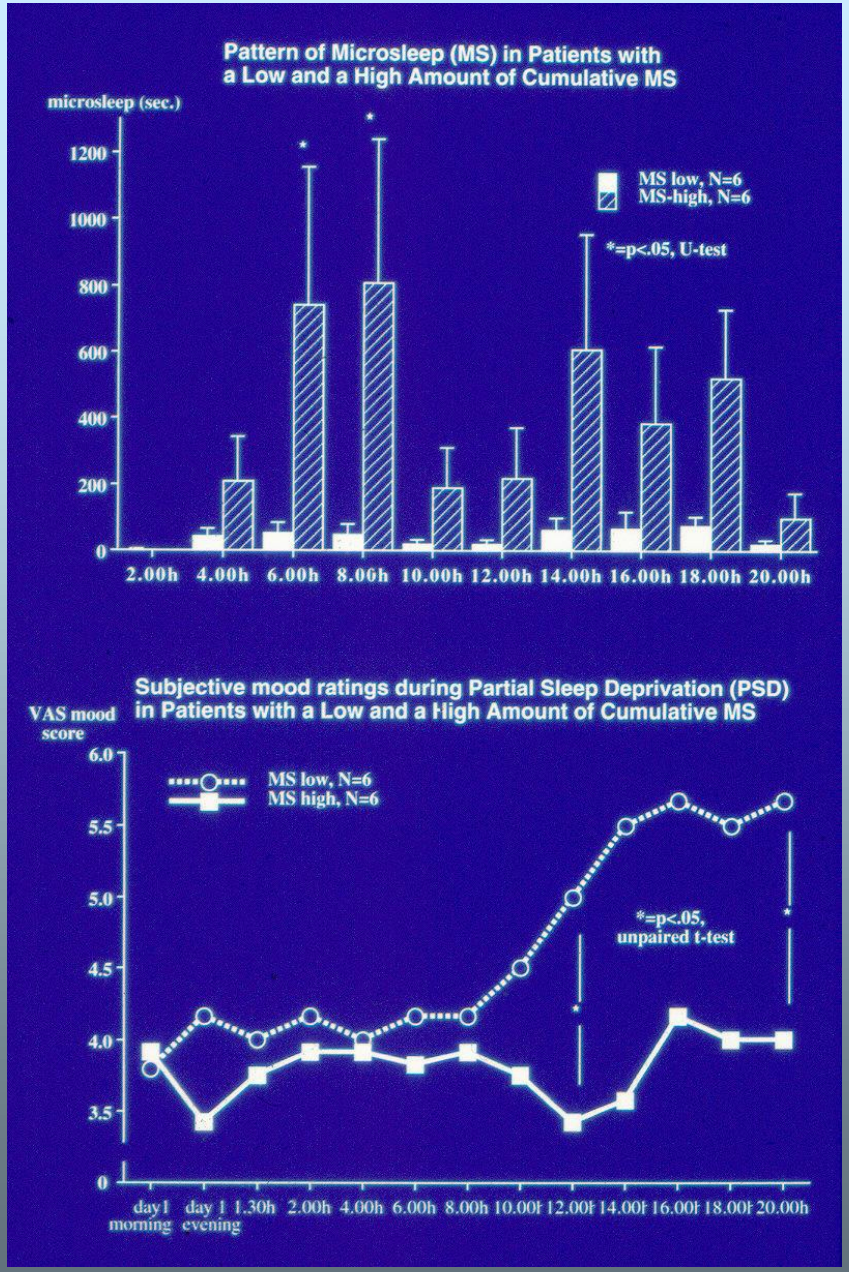
Therapeutische Wirksamkeit von Schlafentzug und Licht im Vergleich mit Antidepressiva

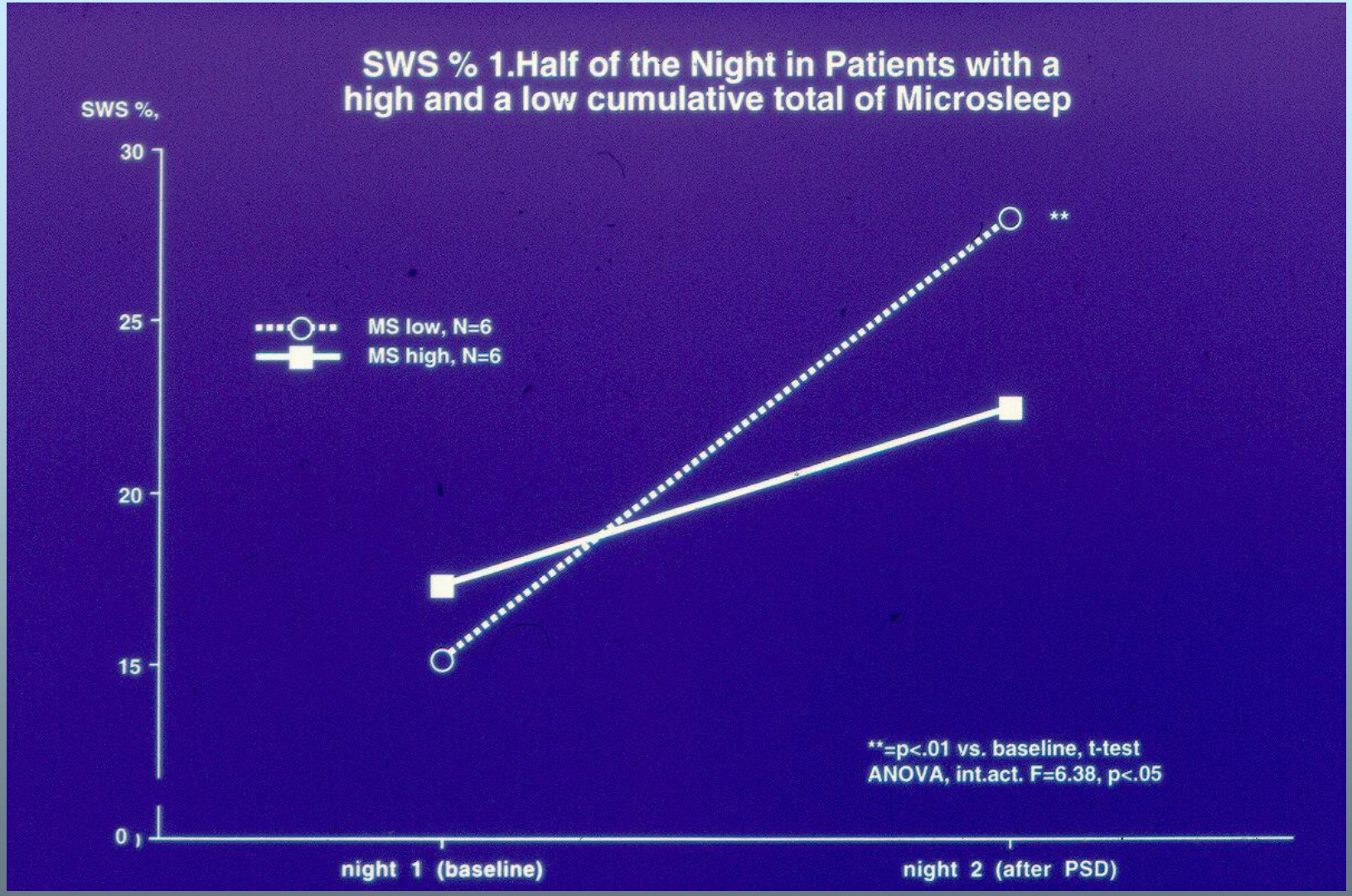
Intervention	Response	Latenz	Dauer
Totaler Schlafentzug	ca. 60%	Stunden	ca. 1 Tag
Partieller Schlafentzug	ca. 60%	Stunden	ca. 1 Tag
Lichttherapie Bei SAD	ca. 60%	2-4 Tage	1 bis mehrere Wochen
Antidepressiva	60-80%	Wochen	Monate

Schlafentzug
- Intensivierung Prozess S
- sekundäre Phasennachverschiebung möglich

Mittlere Stimmungsveränderung nach einer Nacht mit totalem Schlafentzug bei Depressiven




Pattern of Microsleep (MS) in Patients with a Low and a High Amount of Cumulative MS
microsleep (sec.)
1200
1000
800
600
400
200
0
MS low, N=6
MS-high, N=6
*=p<.05, U-test
2.00h
4.00h
6.00h
8.00h
10.00h
12.00h
14.00h
16.00h
18.00h
20.00h
Subjective mood ratings during Partial Sleep Deprivation (PSD) in Patients with a Low and a High Amount of Cumulative MS
VAS mood score
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
0
MS low, N=6
MS high, N=6
*=p<.05, unpaired t-test
day 1 morning
day 1 evening
1.30h
2.00h
4.00h
6.00h
8.00h
10.00h
12.00h
14.00h
16.00h
18.00h
20.00h


SWS % 1.Half of the Night in Patients with a high and a low cumulative total of Microsleep
SWS %,
30
25
20
15
0
MS low, N=6
MS high, N=6
**
**=p<.01 vs. baseline, t-test
ANOVA, int.act. F=6.38, p<.05
night 1 (baseline)
night 2 (after PSD)

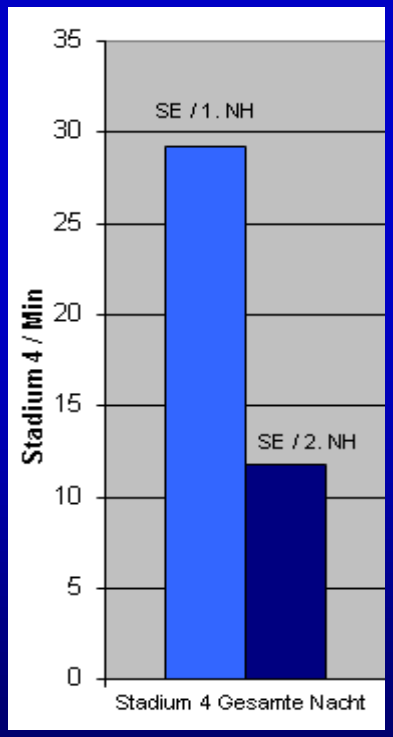
Schlafrestriktionstherapie
(Müller & Paterok 1999)

- Führen eines Schlaftagebuchs, zunächst 14 Tage
- Berechnen eines „Schlaffensters" entsprechend bisheriger durchschnittlicher Schlafdauer (z.B. 5.5 Stunden in der letzten Woche)
- Nach jeweils einer Woche Berechnung der Schlafeffizienz (Schlafzeit / Bettzeit)
- Falls > 85%: Vergrößerung des Schlaffensters um 15 oder 30 Minuten

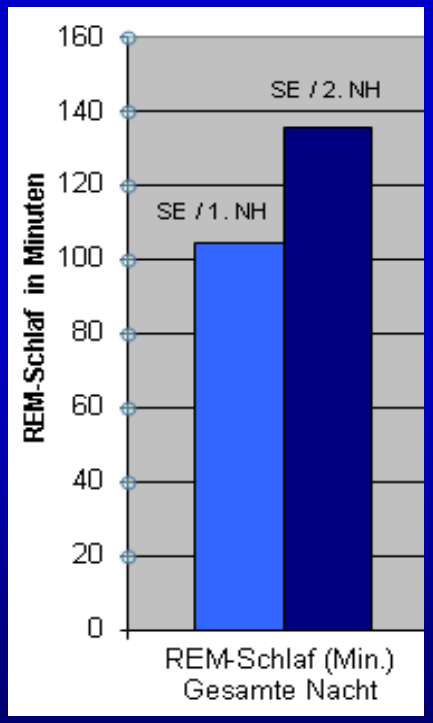
Effekte von Schlafentzug in der 1. vs. 2. Nachthälfte auf Tiefschlaf und REM-Schlaf in der Erholungsnacht

Schlafentzug 1. Nachthälfte – SWS Zunahme – Prozess S
Schlafentzug 2. Nachthälfte – REM-Schlaf Effekt – Prozess C

Stadium 4

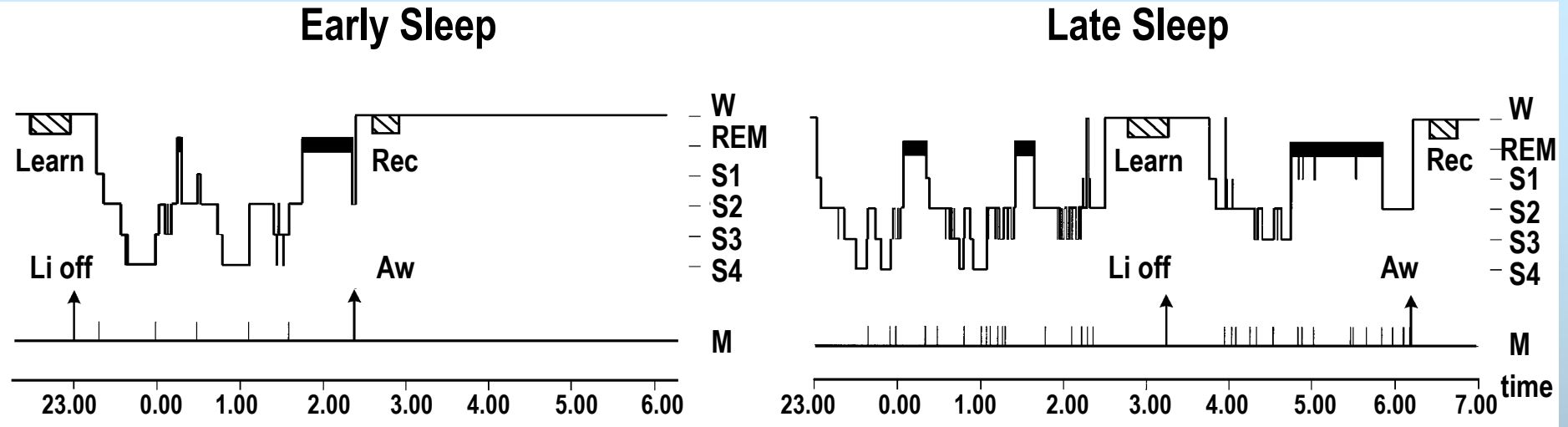


REM-Schlaf



Hemmeter et al 2014

Schlaf und Gedächtnis

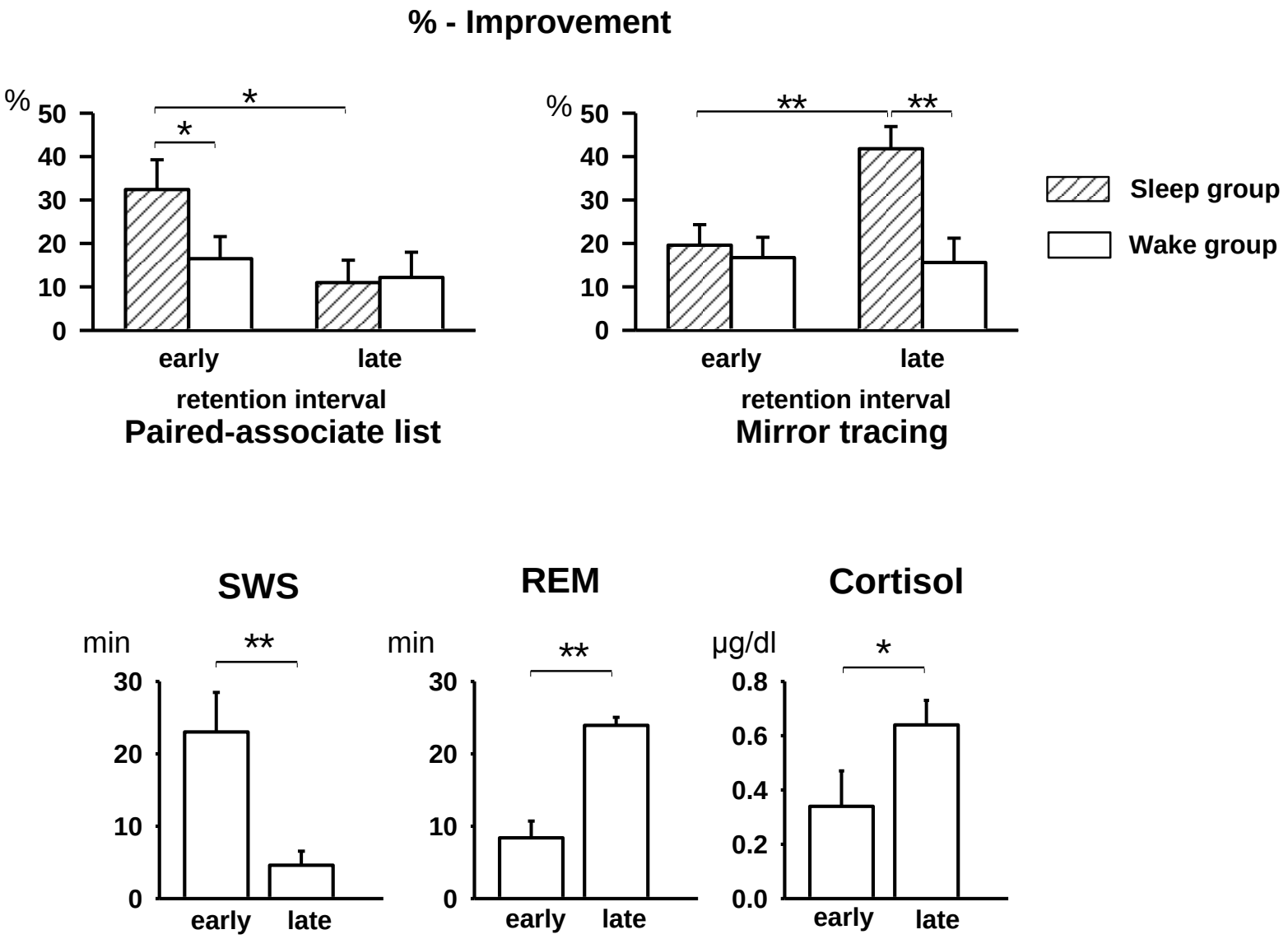


Learn

Consolidate

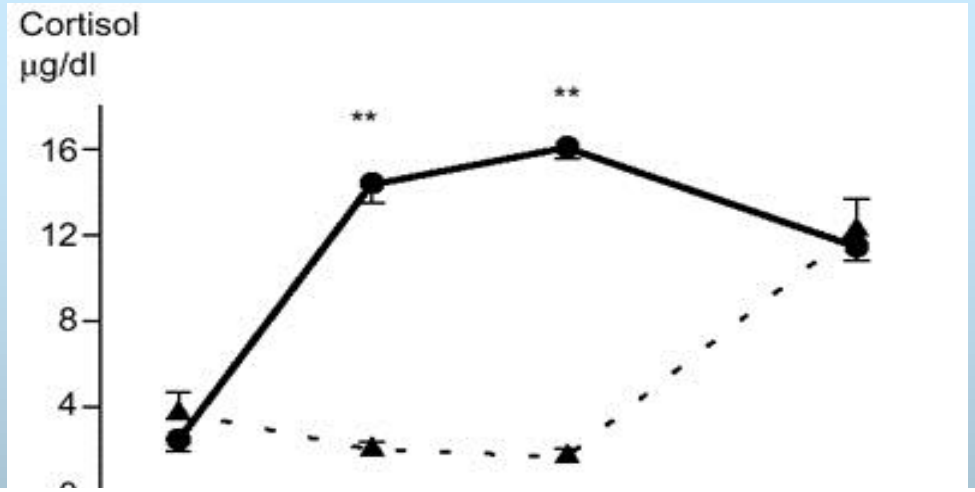
Recall

Plihal and Born, 1997, J Cognitive Neurosci

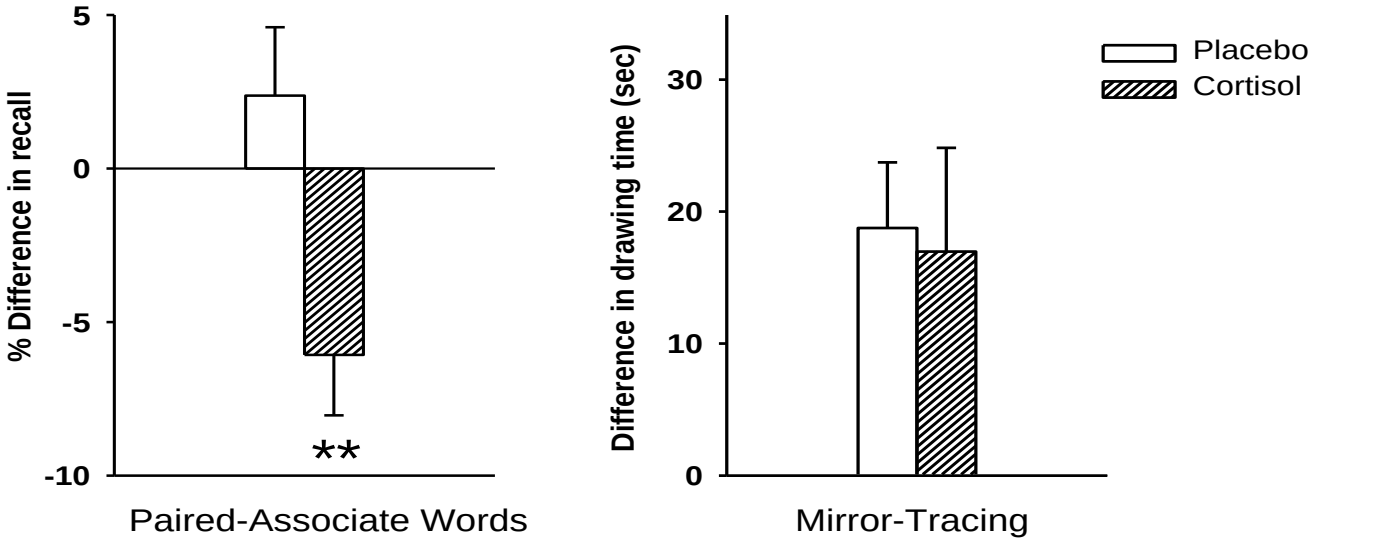


Plihal and Born, 1997, J Cognitive Neurosci

Störung der schlafassoziierten Gedächtniskonsoöigierung durch Cortisol



Plihal, Born 1999, Neuroreport



Plihal and Born, 1999, NeuroReport

Fazit: Schlaf-Wachregulation

psychiatrie st.gallen nord

- Schlafstörungen sind mit Störungen der Schlaf-Wachregulation verbunden
- bei Schlafstörungen kann der Prozess S und/oder der Prozess C des Zweiprozess-Modells der Schlafregulation gestört sein.
- Eine Modulation der Wachzeit (durch Schlafentzug/Schlafrestriktion) ist primär mit einer Wirkung auf die homöostatische Komponente (Prozess S) verbunden. Dadurch können v.a. NonREM-Schlaf assoziierte Schlafstörungen beeinflusst werden.
- Eine Modulation der cirkadianen Komponenten kann durch Lichttherapie, Melatonin und/oder (chronobiologische) Verhaltensänderung erfolgen. Dadurch werden v.a. die circadian assoziierten Parameter (REM-Schlaf, HPA-Achse/Cortisol u.a.) beeinflusst.
- Schlafstörungen gehen sowohl mit emotionalen, kognitiven und physiologischen Störungen einher, die mittel- und langfristige Folgen haben können.
- Daher müssen Schlafstörungen intensiv unter Berücksichtigung der Ätiologie behandelt werden.
- Eine medikamentöse Unterstützung der Behandlung kann hilfreich, z.T. notwendig sein. Sie sollte sich aber auch an den Wirkungen der Medikamente auf den Prozess S und den Prozess C orientieren.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

psychiatrie st.gallen nord

Psychiatrie St.Gallen Nord
Klinik Wil,
Lehrspital der
Universitätsklinik Zürich

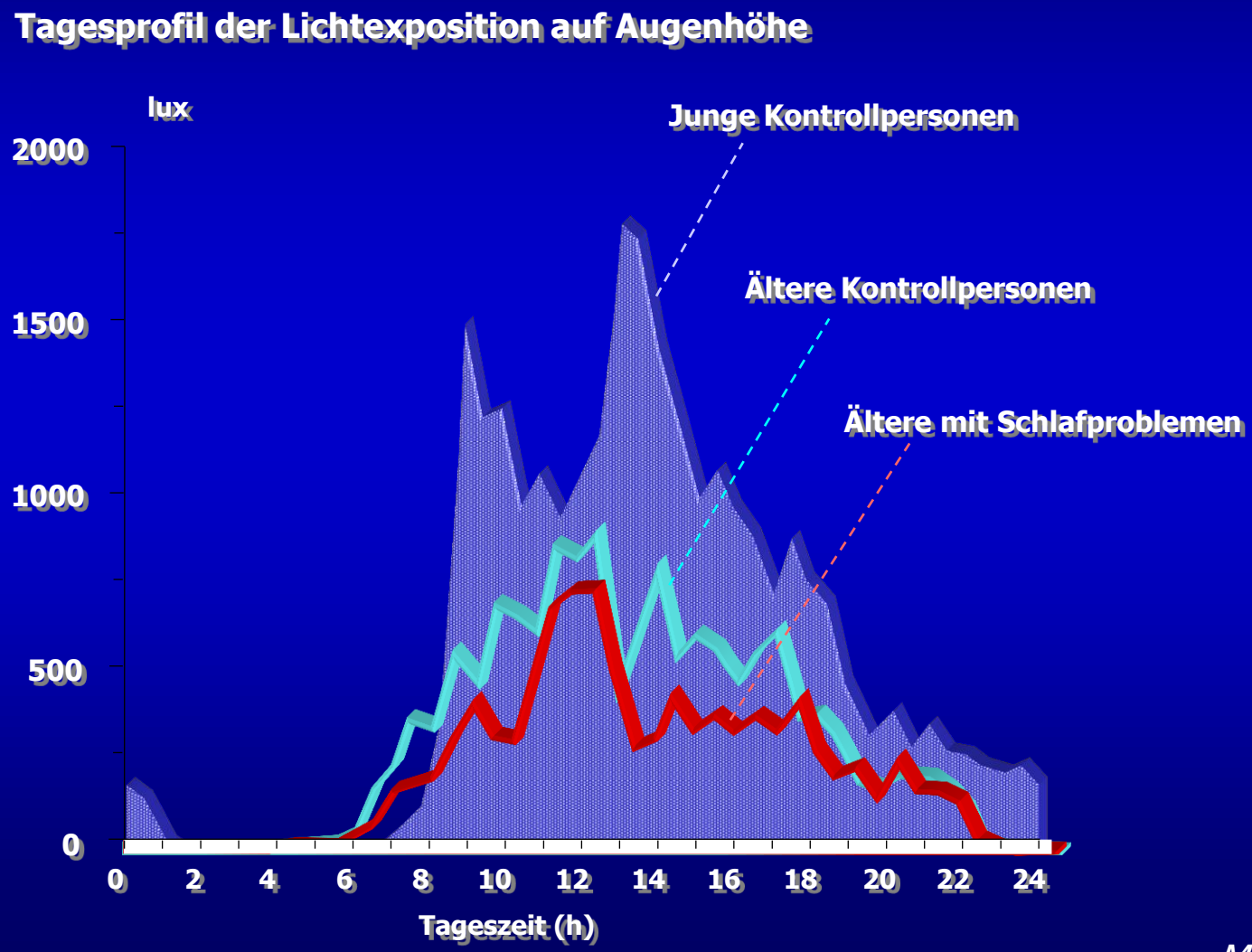
Psychiatrie St. Gallen Nord

Partner des Psychiatriezentrum Appenzell (PZAR)

Standort St. Gallen

Fragen ?

Ältere Personen mit Schlafproblemen verbringen den Tag bei wenig Tageslicht



Mishima et al., 2001

Lichttherapie – morgendliche Lichtexposition für 30-60 min

Lichtintensitäten bis 8000 lux

Lichtspektren im Tageslichtbereich mit schwacher bis keiner UV- und Infrarotstrahlung (Filter)

- Therapie 1.Wahl bei saisonaler Depression (Krankenkasse)
- Als Zusatztherapie bei Depression und anderen affektiven und Schlaf-Wach-Rhythmus Störungen

Das cholinerg / aminerge Interaktionsmodell

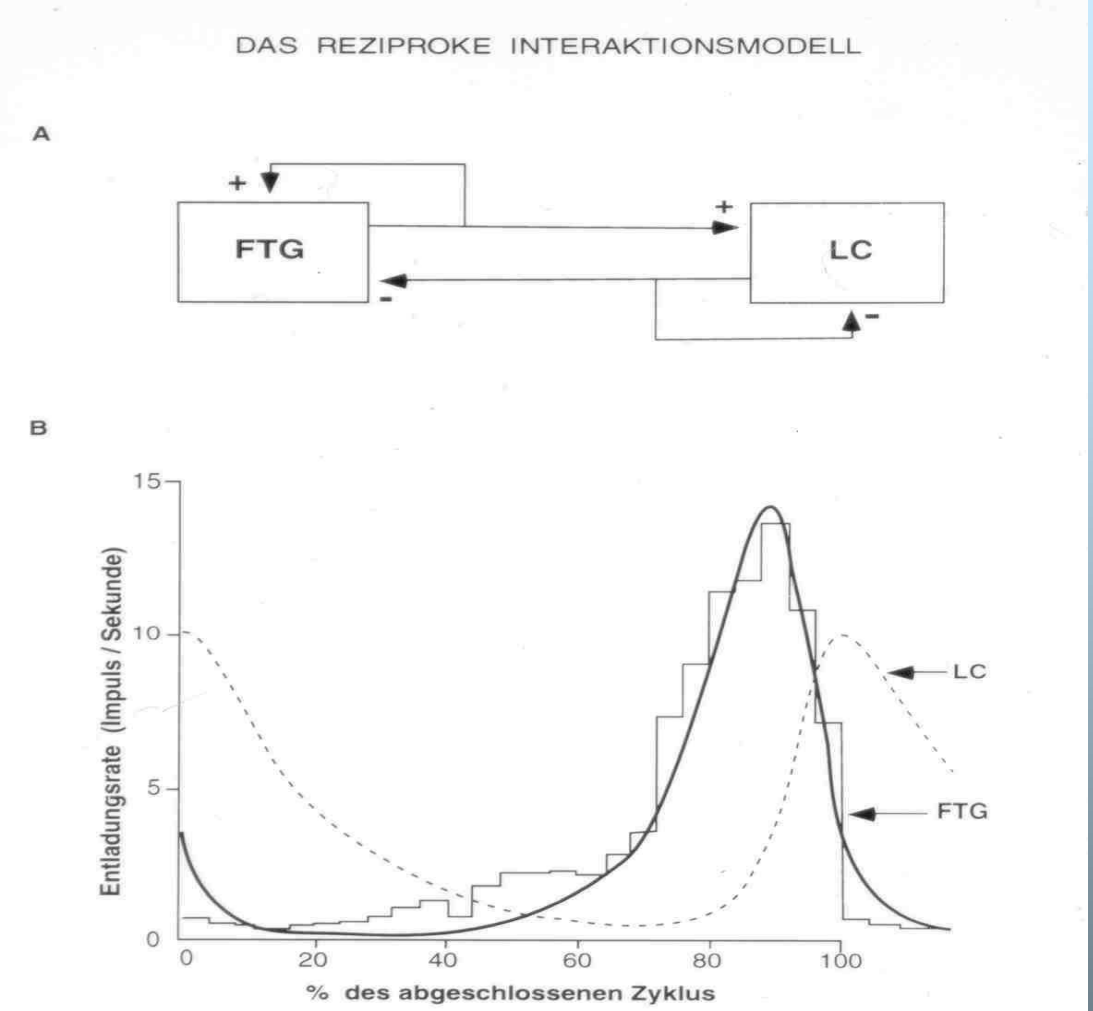


Abb. 11

A: Modell der Koppelung und Feedback-Interaktion zwischen FTG (gigantocellular tegmental field) und LC (locus coeruleus)

B: Die FTG-Aktivität (Histogramm) steigt mit Annäherung an den REM-Schlaf (Ende des Zyklus auf der Abszisse) an und erreicht im REM-Schlaf ein Maximum. Umgekehrt ist die LC-Aktivität (gepunktete Linie) im REM-Schlaf minimal und steigt am Ende des REM-Schlafes steil an.

Hobson und McCarley, 1975

Schlafstörungen – Folgen

Veränderung der Aktivität des Gehirns während der Nacht,
Störungen der nächtlichen Informationsübertragung und der hormonellen Sekretion

Befinden

– reduzierte Motivation, Stimmung

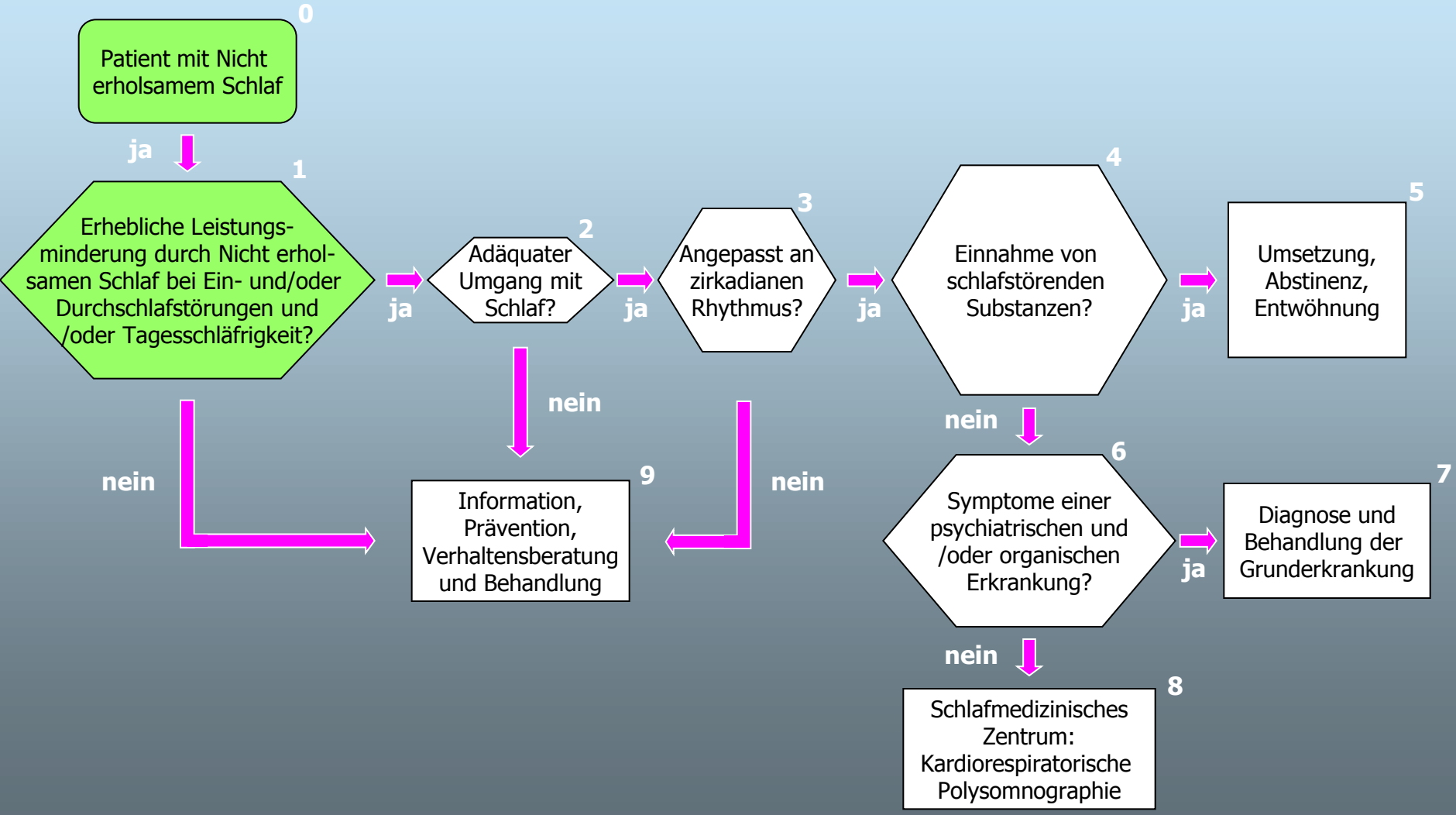
Kognition

- Verschlechterung von Konzentration, Aufmerksamkeit und Gedächtnis

Körper

- Herz-Kreislauferkrankungen
- Metabolismusstörungen
- Infektanfälligkeit
- Schmerzempfindlichkeit

Klinischer Algorithmus: Nicht erholsamer Schlaf



Regeln für einen gesunden Schlaf

- Nach dem Mittagessen keine coffeinhaltigen Getränke (Kaffee, Schwarztee, Cola) mehr trinken

- Alkohol weitgehend vermeiden und keinesfalls als Schlafmittel einsetzen

- Verzicht auf Appetitzügler
- Keine schweren Mahlzeiten am Abend

- Regelmäßige körperliche Aktivität
- Allmähliche Verringerung geistiger und körperlicher Anstrengung vor dem Zubettgehen
- Ein persönliches Einschlafritual einführen
- Im Schlafzimmer für eine angenehme Atmosphäre sorgen
- In der Nacht nicht auf den Wecker oder die Armbanduhr schauen

Zentralnervös wirksame Substanzen die mit Insomnie/Hypersomnie einhergehen können

1. Hypnotika (Benzodiazepine, Barbiturate) - Rebound-Insomnie / Hangover
2. Antihypertensiva (z.B. β-Blocker) und Asthma-Medikamente (Theophyllin, β-Sympathikomimetika)
3. Hormonpräparate (z.B. Thyroxin, Steroide, etc.)
4. Antibiotika (z.B. Gyrasehemmer)
5. Nootropika (z.B. Piracetam)
6. Diuretika
7. Antriebssteigernde Antidepressiva (z.B. MAO-Hemmer, Serotonin-Reuptake-Hemmer)
8. Alkohol und andere Rauschmittel
9. Stimulierende Substanzen (Koffein und synthetische Substanzen, z.B. Amphetamine, Ecstasy etc.)

Hypnotika: Substanzgruppen

◆ Benzodiazepine	Lormetazepam, Flurazepam, Triazolam,..
◆ Non-Benzodiazepine	*Zopiclon*, *Zolpidem*, *Zaleplon*....
◆ Antidepressiva	Mirtazapin, Trimipramin, Doxepin, Mianserin
◆ Neuroleptika	Melperon, Pipamperon, Levomepromazin...
◆ Antihistaminika	Diphenhydramin, Promethazin, ...
◆ Alkoholderivate	Chloralhydrat
◆ Pflanzliche	Baldrian, Hopfen, Melisse, ...
◆ Endogene	Melatonin, Tryptophan, Vasopressin, ...

CAVE: **Langzeitwirkung > 4 Wochen nicht gesichert**

Risiken, Nebenwirkungen bei Langzeitgabe?

Wirkung der Antidepressiva auf den Schlaf

AD	Schlaf-kontinuität	Tiefschlaf (SWS)	REM Schlaf	Andere
Trizyklische AD	↑ **bis** ↓	↔ **bis** ↑	↓ **bis** ↓ ↓	➢ **Erhöhung PLM** ➢ **Verschlimmerung der Apnoe**
SSRIs, SNRI (incl Duloxetin)	↔ **bis** ↓	↔ **bis** ↓	↓	➢ **Erhöhung PLM** ➢ **Verschlimmerung der Apnoe**
Bupropion	↓	↔ **bis** ↓	↔ **bis** ↑	➢ **meistens beunruhigend**
Trazodon	↑	↔ **bis** ↑	↔ **bis** ↑	➢ **sedativ**
Mirtazapin	↑	↔ **bis** ↑	↔ **bis** ↑	➢ **sedativ in niedriger Dosierung**
Agomelatin	↑	↑	↔	➢ **Nicht sedativ**

↑ **Erhöhung**
↓ **Reduktion**
↔ **keine Änderung**

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SNRI: Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor
PLM : Periodic Leg Movements

SWS : Slow Wave Sleep
REM : Rapid Eye Movement