

Schlaf und Depression:

Schlaf-EEG-Marker als Entscheidungshilfe bei der Therapieplanung

Im Schlaf-EEG lassen sich die Schlafstörungen bei depressiven Patienten objektiv erfassen. Dabei finden sich eine beeinträchtigte Schlafkontinuität mit verlängerter Einschlafzeit und erhöhter Anzahl von Weckreaktionen sowie Früherwachen. Das Schlaf-EEG depressiver Patienten kann wertvolle Marker für Vulnerabilität, Verlauf, Therapieansprechen und Therapieplanung liefern. So könnte in Zukunft eine spezifisch gestaltete antidepressive Therapie mit einem CRH-1-Antagonisten bei Patienten mit stark gestörtem REM-Schlaf gezielter und effektiver wirken als bei Patienten ohne ausgeprägte REM-Schlafstörung.



Johannes Beck

von Johannes Beck

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Symptomen depressiver Störungen (1). Die meisten depressiv Erkrankten berichten über verzögertes abendliches Einschlafen, Durchschlafschwierigkeiten und morgendliches Früherwachen. Im Rahmen von atypischen Depressionen kann auch eine Hypersomnie mit vermehrtem Schlafbedürfnis vorkommen. Häufig gehen Schlafstörungen einer depressiven Episode voraus, und nicht selten dauern Schlafstörungen noch längere Zeit über das Abklingen der depressiven Verstimmung hinaus an.

Im Schlaf-EEG lassen sich die Schlafstörungen bei depressiven Patienten objektiv erfassen. Dabei finden sich eine beeinträchtigte Schlafkontinuität mit verlängerter Einschlafzeit und erhöhter Anzahl von Weckreaktionen sowie Früherwachen. Der REM-Schlaf ist häufig enthemmt, was sich in einer verkürzten REM-Latenz, einer verlängerten REM-Schlaf-Dauer sowie einer erhöhten REM-Dichte (Frequenz der Augenbewegungen während des REM-Schlafes) zeigt. Aber auch der Non-REM-Schlaf ist verändert mit reduziertem Tiefschlafanteil und einer reduzierten EEG-Delta-Power in der Spektralanalyse des Schlaf-EEG (2, 3).

Ergebnisse der Schlafforschung zeigen, dass das Schlaf-EEG wertvolle Marker für Vulnerabilität, Verlauf, Therapieansprechen und auch das Ausmass der Rückfallgefahr bei depressiven Patienten liefern kann (4).

Die neuroendokrine Schlafregulation

Die Veränderungen des Schlaf-EEG bei Depression können durch die neuroendokrine Schlafregulation erklärt werden ([5], *Kasten*). In der ersten Nachthälfte werden vor allem Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) und Wachstumshormon (GH) ausgeschüttet, während die Cortisolspiegel niedrig sind. Diese Konstel-

lation geht mit einem hohen Tiefschlafanteil in der ersten Nachthälfte einher. In der zweiten Nachthälfte nimmt die Ausschüttung von GHRH und GH ab, und über die Stimulation durch Cortisol-Releasing-Hormon (CRH) wird vermehrt Cortisol ausgeschüttet. Diese Konstellation geht mit geringem Tiefschlaf und hohem REM-Schlaf-Anteil in der zweiten Nachthälfte einher. Bei depressiven Patienten ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA)-Achse häufig enthemmt, was mit einem deutlichen Anstieg von CRH und Cortisol einhergeht. Dies führt zu den depressionstypischen Veränderungen des Schlafes mit verkürzter REM-Latenz, erhöhter REM-Dichte, reduziertem Tiefschlafanteil und einer gestörten Schlafkontinuität.

Neuroendokrine Schlafregulation im Langzeitverlauf

Eine Studie zum Zusammenhang zwischen Schlaf-EEG-Parametern und dem Langzeitverlauf depressiver Erkrankungen zeigte, dass eine reduzierte Schlafkontinuität (verkürzte Schlafdauer, reduzierter Schlaffeffizienz-Index, höhere Wachzeit und erhöhte Anzahl Weckreaktionen) mit einer höheren Anzahl an vorangegangenen depressiven Episoden korrelierte. Erhöhte REM-Dichte sowie reduzierter Tiefschlaf am Ende einer sechswöchigen antidepressiven Therapie waren mit einer erhöhten Rückfallrate in erneute depressive Episoden während der Follow-up-Periode über bis zu 4 Jahre assoziiert. Diese Schlaf-EEG-Marker scheinen dabei eng mit Auslenkungen des HPA-Systems verbunden zu sein: Je mehr die Schlaf-EEG-Marker gestört waren, umso mehr war die Regulation des HPA-Systems ausgelenkt (6). Diese Daten unterstützen die Sicht, dass eine HPA-Überaktivität zu Schlafveränderungen bei Depression beiträgt (4).

Eine Assoziation zwischen eher ungünstigen Schlaf-EEG-Mustern und erhöhter HPA-Aktivität konnte bereits

bei gesunden Kindergartenkindern beobachtet werden. Kinder mit eher «schlechtem» Schlaf zeigten signifikant höhere Cortisol-Morgenwerte als Kinder mit «gutem» Schlaf. Kinder mit erhöhten Cortisolspiegeln zeigten mehr Weckreaktionen und einen grösseren prozentualen Anteil an oberflächlichen Schlafstadien. Eine schlechte Schlafqualität ging mit psychosozialen Schwierigkeiten wie Impulsivität und erhöhter Ängstlichkeit einher (7).

Schlaf-EEG sind Marker einer erhöhten Vulnerabilität

Im Rahmen der Münchner Vulnerabilitätsstudie wurden gesunde Angehörige ersten Grades von depressiv erkrankten Patienten auf mögliche Schlaf-EEG-Veränderungen untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei diesen Angehörigen die REM-Dichte ebenfalls erhöht und die Menge an Tiefschlaf zu Beginn der Nacht vermindert war. Diese Veränderungen waren auch in einer Follow-up-Untersuchung vier Jahre später noch stabil vorhanden. Zudem zeigte sich, dass von diesen initial gesunden Angehörigen 25 Prozent im Laufe der vier Jahre eine affektive Erkrankung entwickelt hatten, was etwa dem doppelt so hohen Erkrankungsrisiko verglichen mit einer Normalpopulation entspricht. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass diese biologischen Marker des Schlaf-EEG eng mit einem genetisch erhöhten Risiko für das Entwickeln einer Depression verbunden sind (8). Eine erhöhte REM-Dichte scheint damit ein Vulnerabilitätsmarker für Depressionen zu sein, da sie a) bei akuter Depression beobachtet wird; b) bei Patienten auch nach Remission weiterbesteht und c) auch schon bei gesunden Probanden mit einem hohen Risiko für affektive Erkrankungen nachweisbar ist. Die erhöhte REM-Dichte ist zudem stabil über die Zeit und prädictiv für das spätere Auftreten von depressiven Episoden.

Schlaf-EEG-Marker als Prädiktoren von antidepressiver Therapieresponse

Schlaf-EEG-Variablen werden auch als mögliche Prädiktoren einer Response einer antidepressiven Therapie sowie des weiteren Verlaufs depressiver Erkrankungen diskutiert. Erste Studien zeigten, dass ein Anstieg der REM-Latenz zwei Tage nach Therapiebeginn mit Amitriptylin den Therapieerfolg nach vier Wochen fortgesetzter Therapie voraussagte (9). Auch für eine verkürzte REM-Latenz vor Behandlungsbeginn wurde ein Voraussagewert für das Therapieansprechen auf eine antidepressive Therapie gefunden (10). Ein Cluster von gestörten Schlaf-EEG-Variablen (REM-Latenz, REM-Dichte, Schlaffeffizienz) zeigte gegenüber den Einzelparametern einen erhöhten Voraussagewert für Response auf Psychotherapie (11). Die REM-Dichte vor Behandlungsbeginn war bei Patienten, die nicht auf Psychotherapie reagierten, höher (12). Die REM-Dichte eine Woche nach Therapiebeginn wurde auch als Prädiktor für das Ansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie identifiziert (13). Weitere Studien zeigten, dass eine Reduktion der höheren Sigmafrequenzen während des Non-REM-Schlafs mit Response bei Männern unter Therapie mit dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Paroxetin korreliert war (14). Neuere Studien zeigen einen vielversprechenden Marker für das Ansprechen einer antidepressiven Therapie

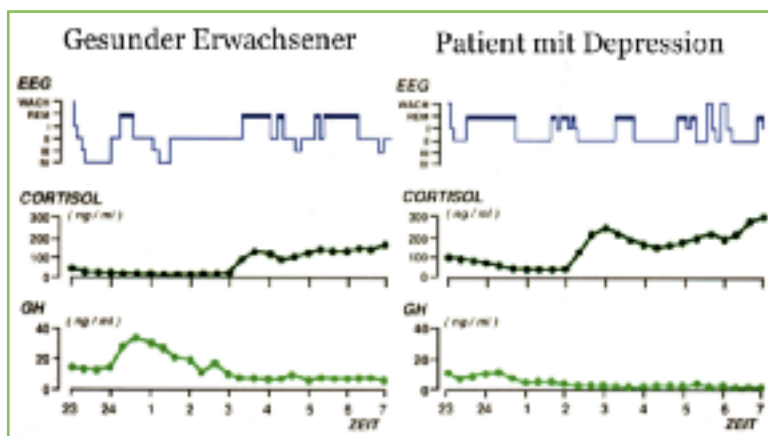


Abbildung: Die neuroendokrine Schlafregulation bei Gesunden und bei Patienten mit Depression.
Eine verminderte Ausschüttung von Wachstumshormon (GH) in der ersten Nachthälfte geht mit einer Reduktion von Tiefschlaf einher (Schlafstadien III und IV). Eine erhöhte Ausschüttung von Cortisol geht mit verkürzter REM-Latenz und einem insgesamt erhöhtem Anteil an REM-Schlaf einher.

auf Basis von EEG-Cordance-Messungen. Bei dieser quantitativen EEG-Methode werden komplementäre Informationen von absoluter und relativer Power von EEG-Spektren kombiniert. Die Cordance liefert damit ein Mass an regionaler Hirnaktivität. Im Vergleich zu anderen quantitativen EEG-Massen scheint Cordance eine bessere Korrelation mit der regionalen Hirnperfusion zu haben, einem Standardmass für regionale Hirnaktivität. Erste Studien bei depressiven Patienten zeigten, dass diejenigen Patienten, die auf eine vierwöchige antidepressive Therapie respondieren, bereits nach der ersten Therapiewoche eine signifikant höhere präfrontale Theta-Cordance zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Therapieresponse. Die präfrontale Cordance aller Patienten zwischen der Einschlusswoche und der vierten Behandlungswoche korrelierte dabei mit der Verbesserung des Hamilton Depression Score (15). Da beim Cordance-Verfahren bereits durch die Analyse weniger Schlaf-EEG-Epochen aussagekräftige Informationen gewonnen werden können, könnte dieses Verfahren auch eine breitere Anwendung finden, da der zeitliche Aufwand für die Datengewinnung relativ gering ist.

Ausblick

Die beschriebenen prädiktiven Marker des Schlaf-EEG könnten in Zukunft Entscheidungshilfen bei der Planung einer antidepressiven Therapie liefern. So könnten Patienten mit einem ungünstigen Schlaf-EEG-Marker-Profil schon früh von einer intensivierten Therapie profitieren oder eine auf ihr Profil zugeschnittene Therapie erhalten. Mögliche Kandidaten für eine gezielte Therapie, zum Beispiel bei Patienten mit ausgeprägter REM-Schlaf-Enthemmung, könnten dabei die derzeit noch in Entwicklung stehenden CRH-1-Rezeptorantagonisten sein. So zeigte eine Studie, dass depressive Patienten nach vierwöchiger Therapie mit einem CRH-1-Rezeptorantagonisten eine signifikante Verbesserung ihres Schlaf-EEG mit Reduktion von REM-Dichte und Zunahme von Tiefschlaf erreichten. Die Zunahme an Tiefschlaf korrelierte dabei mit der Verbesserung der depressiven Symptome (16). Diese Daten unterstreichen

chen zum einen nochmals die Hypothese, dass CRH bei der Pathophysiologie der Schlaf-EEG-Veränderung bei depressiven Patienten eine zentrale Rolle spielt. Zum anderen zeigen die Ergebnisse, dass ein CRH-1-Rezeptorantagonismus das Schlaf-EEG bei Patienten mit Depression normalisieren kann. Diese klinischen Daten werden zusätzlich durch mehrere Tiermodellstudien gestützt, die zeigten, dass ein CRH-1-Rezeptorantagonismus stressinduzierte oder CRH-getriebene Schlaf-EEG-Veränderungen normalisieren kann (17). So könnte in Zukunft eine spezifisch gestaltete antidepressive Therapie mit einem CRH-1-Antagonisten bei Patienten mit stark gestörtem REM-Schlaf gezielter und effektiver wirken als bei Patienten ohne ausgeprägte REM-Schlaf-Störung (18, 19).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Johannes Beck
 Zentrum für affektive, Stress- und Schlafstörungen
 Wilhelm-Klein-Strasse 27
 Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
 4012 Basel
 E-Mail: Johannes.Beck@upkbs.ch

Referenzen:

1. Beck J, Seifritz E, Holsboer-Trachslers E: Sleep disorders: Psychiatric aspects. In: James d. Wright, international encyclopedia of the social & behavioral sciences 2015, 2nd edition, vol 22. Oxford: Elsevier. Pp. 79–86.
2. Armitage R: Sleep and circadian rhythms in mood disorders. Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum 2007: 104–115.
3. Reynolds Iii CF, Shaw DH, Newton TF, Coble PA, Kupfer DJ: Eeg sleep in outpatients with generalized anxiety: A preliminary comparison with depressed outpatients. Psychiatry research 1983; 8: 81–89.
4. Steiger A, Kimura M: Wake and sleep eeg provide biomarkers in depression. Journal of psychiatric research 2010; 44: 242–252.
5. Steiger A: Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. Sleep medicine reviews 2002; 6: 125–138.
6. Hatzinger M, Hemminger UM, Brand S, Ising M, Holsboer-Trachslers E: Electroencephalographic sleep profiles in treatment course and long-term outcome of major depression: Association with dex/crh-test response. Journal of psychiatric research 2004; 38: 453–465.
7. Hatzinger M, Brand S, Perren S, Stadelmann S, von Wyl A, von Klitzing K, Holsboer-Trachslers E: Electroencephalographic sleep profiles and hypothalamic-pituitary-adrenocortical (hpa)-activity in kindergarten children: Early indication of poor sleep quality associated with increased cortisol secretion. Journal of psychiatric research 2008; 42: 532–543.
8. Modell S, Ising M, Holsboer F, Lauer CJ: The munich vulnerability study on affective disorders: Premorbid polysomnographic profile of affected high-risk probands. Biological psychiatry 2005; 58: 694–699.
9. Kupfer DJ, Foster FG, Reich L, Thompson SK, Weiss B: Eeg sleep changes as predictors in depression. The American journal of psychiatry 1976; 133: 622–626.
10. Rush AJ, Giles DE, Jarrett RB, Feldman-Koffler F, Debus JR, Weissenburger J, Orsulak PJ, Roffwarg HP: Reduced rem latency predicts response to tricyclic medication in depressed outpatients. Biological psychiatry 1989; 26: 61–72.
11. Thase ME, Buysse DJ, Frank E, Cherry CR, Cornes CL, Mallinger AG, Kupfer DJ: Which depressed patients will respond to interpersonal psychotherapy? The role of abnormal eeg sleep profiles. The American journal of psychiatry 1997; 154: 502–509.
12. Buysse DJ, Tu XM, Cherry CR, Begley AE, Kowalski J, Kupfer DJ, Frank E: Pretreatment rem sleep and subjective sleep quality distinguish depressed psychotherapy remitters and nonremitters. Biological psychiatry 1999; 45: 205–213.
13. Murck H, Nickel T, Kunzel H, Antonijevic IA, Schill J, Zobel A, Steiger A, Sonntag A, Holsboer F: State markers of depression in sleep eeg: Dependency on drug and gender in patients treated with tianeptine or paroxetine. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 2003; 28: 348–358.
14. Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunner A, Murck H, Ising M, Yassouridis A, Steiger A, Zihl J, Holsboer F: Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. Journal of clinical psychopharmacology 2003; 23: 155–168.

Merksätze:

- **Schlafstörungen sind eines der häufigsten Symptome von Depressionen.**
- **Häufig gehen Schlafstörungen einer depressiven Episode voraus, und nicht selten dauern Schlafstörungen noch längere Zeit über das Abklingen der depressiven Verstimmung hinaus an.**
- **Zu den gut belegten pathophysiologischen Grundlagen der Depression gehört die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA)-Achse, die zu charakteristischen Veränderungen des Schlafes und des Schlaf-EEG führt.**
- **Zu den charakteristischen Veränderungen des Schlaf-EEG bei depressiven Patienten gehören:**
 1. **Beeinträchtigte Schlafkontinuität (verlängerte Einschlafzeit, erhöhte Anzahl Weckreaktionen, Früherwachen);**
 2. **Disinhibition von REM-Schlaf: verkürzte REM-Latenz oder Sleep-Onset-REM-Periods (SOREM, REM-Latenz 0–20 min), eine verlängerte erste REM-Phase, erhöhte REM-Dichte, insbesondere während der ersten REM-Periode;**
 3. **Veränderungen im Non-REM-Schlaf (Abnahme von Tiefschlaf, Tiefschlafaktivität und Schlafstadien, bei jüngeren Patienten Verschiebung von Tiefschlaf und Tiefschlafaktivität von der ersten zur zweiten Non-REM-Periode)**
- **Schlaf-EEG Marker der Depression liefern Hinweise bezüglich Vulnerabilität, Verlauf, Therapieansprechen und Rückfallrisiko und könnten in Zukunft eine wertvolle Hilfe bei der Planung gezielter Therapiestrategien sein.**

15. Adamczyk M, Gazda M, Wollweber B, Holsboer F, Dresler M, Steiger A, Pawlowski M: Cordance derived from rem sleep eeg as a biomarker for treatment response in depression – a naturalistic study after antidepressant medication. Journal of psychiatric research 2015; 63: 97–104.
16. Held K, Kunzel H, Ising M, Schmid DA, Zobel A, Murck H, Holsboer F, Steiger A: Treatment with the crh1-receptor-antagonist r121919 improves sleep-eeg in patients with depression. Journal of psychiatric research 2004; 38: 129–136.
17. Kimura M, Muller-Preuss P, Lu A, Wiesner E, Flachsamm C, Wurst W, Holsboer F, Deussing JM: Conditional corticotropin-releasing hormone overexpression in the mouse forebrain enhances rapid eye movement sleep. Molecular psychiatry 2010; 15: 154–165.
18. Holsboer F: How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? Nature reviews Neuroscience 2008; 9: 638–646.
19. Holsboer F, Ising M: Stress hormone regulation: Biological role and translation into therapy. Annual review of psychology 2010; 61: 81–109, C101–111.