

R. Albert<sup>1</sup> · A. Merz<sup>1</sup> · J. Schubert<sup>1</sup> · D. Ebert<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Psychiatrische Universitätsklinik mit Poliklinik, Erlangen

<sup>2</sup> Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Universität, Freiburg

# Schlafentzug und anschließende Schlafphasenvorverlagerung stabilisiert den positiven Schlafentzugseffekt bei depressiven Episoden

## Zusammenfassung

Ungefähr 60% der Patienten mit einer depressiven Episode sind Schlafentzugsresponder. Allerdings hält sich der positive Effekt des Schlafentzugs nur vorübergehend und wird meistens durch den sich am folgenden Tag anschließenden Nachtschlaf aufgehoben. Bisher wurden verschiedene Versuche unternommen, den positiven Schlafentzugseffekt zu erhalten. Untersuchungen zur Schlafphasenvorverlagerung konnten zeigen, daß diese bei etwa 50% der Schlafentzugsresponder den Schlafentzugseffekt stabilisiert. In unserer Studie wurden 40 Patienten mit einer depressiven Episode bzw. mit Major Depression, diagnostiziert nach den DSM-III-R-Kriterien, nach stationärer Aufnahme zusätzlich zur medikamentösen Behandlung mit Schlafentzug und Schlafphasenvorverlagerung behandelt, um einen etwaigen synergistischen Effekt zu evaluieren. Bei etwa 60% der Schlafentzugsresponder (30% der Gesamtstichprobe) führte eine Schlafphasenvorverlagerung zu einer Stabilisierung des Schlafentzugseffektes. Die Ergebnisse stützen die Ergebnisse anderer Forschungsgruppen.

## Schlüsselwörter

Schlafentzug · Schlafphasenvorverlagerung · Depressionsbehandlung

Der antidepressive Effekt des Schlafentzugs (SE) ist in zahlreichen Untersuchungen belegt [2, 4]. Etwa zwei Drittel der untersuchten depressiven Patienten sind Schlafentzugsresponder. Der positive stimmungsaufhellende Effekt ist allerdings kurzdauernd und bereits „Nickerchen“ („naps“) während des Tages oder der sich anschließende Nachtschlaf können ihn zunichte machen. Wu u. Bunney [11] sprechen bei unmedizierten Patienten von einer Rückfallrate in Höhe von ca. 80%, was den therapeutischen Nutzen der Methode im Klinikalltag erheblich beschränkt. Mit verschiedenen Methoden versuchte man den positiven Schlafentzugseffekt zu erhalten. Lichttherapie wird z.B. als eine wirksame Maßnahme beschrieben, den Stimmungseinbruch nach positiv verlaufendem Schlafentzug zu verhindern [3].

Berger et al. [1, 5, 7] untersuchten die Schlafphasenvorverlagerung nach Schlafentzug als eine weitere Möglichkeit, den therapeutischen Effekt des Schlafentzugs zu erhalten. Etwa bei der Hälfte der Schlafentzugsresponder [5] soll eine sich anschließende einwöchige Schlafphasenvorverlagerung zu einer Stimmungsstabilisierung beitragen.

Bereits in früheren Untersuchungen wurde der positive Effekt einer Schlafphasenvorverlagerung ohne Schlafentzug auf die Stimmung bei depressiven Patienten kasuistisch nachgewiesen [6, 8]. Dies führte u.a. zu der Annahme einer kritischen Phase, in der Schlaf depressionsfördernd sein soll. Auch die

Untersuchungen zur Auswirkung von Kurzschlafepisoden am Tag nach einem Schlafentzug, sog. „Nickerchen“, stützten diese Hypothese [5, 10], da diese v.a. morgens, weniger am Nachmittag depressiogen wirken. Die Tatsache, daß REM-Schlaf in der zweiten Nachthälfte gehäuft auftritt und Studien, die eine Bedeutung des cholinergen Systems, das REM-Schlaf induziert, bei der Depression nahe legen, führten zu einer weiteren Spezifizierung der Hypothese: Die Schlafphasenvorverlagerung entfaltet ihren antidepressiven Effekt über eine REM-Suppression. Erste polysomnographische Ergebnisse konnten die Annahme aber nicht bestätigen: Schlafphasenvorverlagerungsresponder und -nonresponder unterscheiden sich in ihren REM-Parametern nicht [5].

Unabhängig von diesen theoretischen und pathophysiologischen Überlegungen bleibt die Frage nach der klinischen Relevanz dieses Behandlungsrationales, die in dieser Studie an einem typischen klinischen Patientgut unter Routinetherapiebedingungen getestet werden soll: Wieviele und welche Patienten profitieren vom SE mit anschließender Schlafphasenvorverlagerung, welche Nebenwirkungen treten auf? Sind die Besserungen klinisch relevant? Ist die Therapie mit Medikamenten kombinierbar?

Dr. R. Albert

Psychiatrische Universitätsklinik Erlangen,  
Schwabachanlage 6 und 10, D-91054 Erlangen

## Sleep deprivation followed by sleep phase advance therapy to stabilize the positive sleep-deprivation effect in depressive episodes

### Summary

Approximately 60% of patients with major depression disorder show a beneficial response to total sleep deprivation (TSD), but the positive effect of TSD is short, and naps or the following night's sleep destroy it. Various methods have been tried to stabilize the positive sleep-deprivation effect. A consecutive 1-week advance in the sleep phase stabilized mood in more than 50% of the sleep-deprivation responders. We examined 40 male patients with major depression who in addition to medical treatment took part in a phase advance study to prove possible synergistic effects. About 60% of the patients showed positive mood stabilization after 1-week of treatment when the patients were sleep-deprivation responders. These results support data from other groups.

### Key words

Sleep deprivation · Sleep phase advance therapy · Therapy in depressive disorder

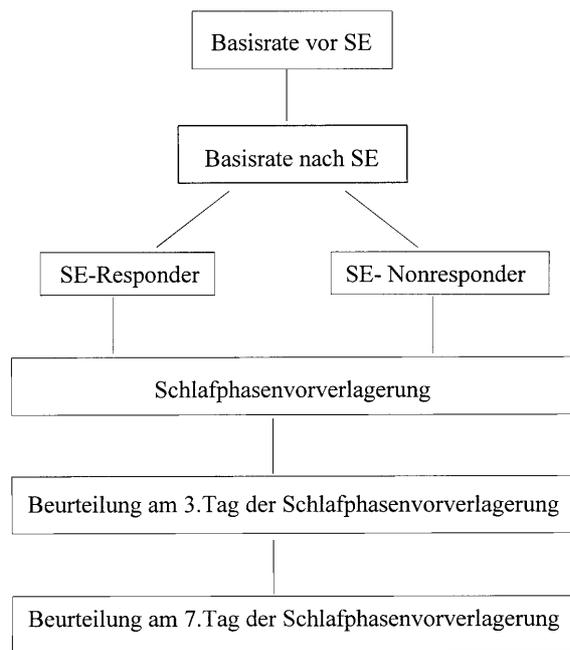


Abb. 1 ► Untersuchungsanordnung

### Methode

40 stationär aufgenommene Patienten (30 Männer, 10 Frauen) der Psychiatrischen Klinik der Universität Erlangen mit einer depressiven Episode bei einer rezidivierenden unipolaren „Major Depression“, diagnostiziert nach den DSM-III-R-Kriterien (Durchschnittsalter  $37 \pm 12$  Jahre, Streubreite 19–63 Jahre), nahmen teil, die die folgenden Kriterien erfüllen mußten: Hamilton-Depressions-Rating-Scale (=HDRS)-Score (21 Items)  $\geq 17$ ; keine antidepressive Medikation bei Aufnahme; Einwilligung innerhalb der ersten 2 Tage nach Aufnahme, einen SE mit anschließender Schlafphasenvorverlagerung durchzuführen; Therapiebeginn mit einem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) spätestens am Tag nach der Aufnahme. 20% der Patienten, die so in Frage kamen, lehnten die Behandlung mit einem Schlafentzug ab.

Die Depressionsratings wurden immer zwischen 8.00 und 10.00 Uhr durchgeführt, um die Veränderung des für das Krankheitsbild typischen Morgentiefs zu erfassen. In der ersten oder zweiten Nacht nach stationärer Aufnahme fand ein totaler SE statt, der bis 17.00 Uhr des nächsten Tages ohne „Nickerchen“ durchgehalten werden mußte. Nach der Schlafentzugsnacht schloß sich eine Schlafphasenvorverlagerung für sieben Tage an mit Schlafbeginn am

ersten Tag um 17 Uhr und Schlafende um 24 Uhr. Die darauffolgenden Nächte wurde die Schlafzeit jeweils um 1 h nach hinten verschoben, bis sich wieder ein normaler Schlafrhythmus von 23–6 Uhr einstellte. Nach dem Wecken verbrachten alle Patienten 2 h im Lichtraum. Bei Abbrüchen wurden Gründe in einem Interview erfragt, genauso wurde täglich nach Nebenwirkungen gefragt.

Die Beurteilungen mit der HDRS (21-Item-Version) und der „Clinical-Global-Impression“ (=CGI)-Skala wurden von 2 unabhängigen Beurteilern blind (die Beurteiler waren ärztliche Kollegen, die nicht auf den Stationen tätig waren, auf denen sich die Patienten in Behandlung befanden, sie waren weder über die therapeutischen Interventionen, noch über den Tag des Schlafentzuges informiert) für das Behandlungsrationale an folgenden Zeitpunkten durchgeführt (Abb. 1):

- Basisrate vor Schlafentzug (vollständige HDRS+reduzierte ohne Fragen 4, 5 und 6);
- Beurteilung nach erfolgtem SE (reduzierte HDRS);
- erneutes Rating am 3. Tag der Phasenvorverlagerung (reduzierte HDRS) und
- abschließendes Rating am 7. Tag der Phasenvorverlagerung (vollständige HDRS und reduzierte HDRS).

Tabelle 1  
HDRS-Score zu den verschiedenen Meßzeiten im Vergleich

| HDRS-Score  | Schlafentzugresponder (n=19) | Schlafentzug-nonresponder (n=21) |
|---|------------------------------|----------------------------------|
| Vor SE  | 33±5,0                       | 31±7,4                           |
| Vor SE ohne Fragen 4, 5 und 6                                 | 29±6                         | 27±8,2                           |
| Nach SE ohne Fragen 4, 5 und 6                                | 14±3,6                       | 23±8,4                           |
| 3. Tag nach Schlafphasenvorverlagerung ohne Fragen 4, 5 u. 6  | 19±3,7                       | 26±7,6                           |
| Endwert am 7. Tag der Schlafphasenvorverlagerung ohne 4, 5, 6 | 12±3,4                       | 23±7,7                           |

Es wurden jeweils die Mittelwerte der 2 Beurteiler für die statistische Auswertung herangezogen. Als SE-Responder wurden die Patienten angesehen, die mindestens 30% in der HDRS (ohne Fragen 4, 5 und 6) gebessert waren und gut gebessert auf der CGI-Skala waren. Alle Patienten wurden während der Schlafphasenvorverlagerung mit SSRI behandelt (Fluvoxamin 150 mg/die).

Zur deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte und Standardabweichung verwandt. Als parametrische Methoden wurde eine „repeated measures“-ANOVA mit „post hoc“ t-Tests bei kontinuierlichen Variablen eingesetzt und Chi-Quadrat-Tests bei diskreten Variablen benutzt. Es wurde eine Intend-to-treat-Analyse durchgeführt, d.h. bei Studienabbruchern ging der letzte Wert gemessen am Abbruchtag in die Endanalyse ein. Die Effekte der Gesamtgruppe, sowie getrennt für SE-Responder und -Nonresponder wurden ausgewertet, Effekte bei SE-Respondern und Nonrespondern wurden verglichen.

### Ergebnisse

Vor SE hatten die Patienten einen HDRS-Wert von 31±6,5 (r:17–40), ohne die Fragen 4, 5 und 6 (die sich auf Ein-, Durchschlafstörungen und Früherwachen beziehen) betrug der Wert 27±6,1 (r: 12–36). Nach Schlafentzug (ohne die Fragen 4, 5 und 6) lagen die Werte bei 20±5,5 (r: 7–33) und am 3. Tag der Schlafphasenvorverlagerung bei 24±6,2 (r: 10–36). Am Ende der Schlafphasenvorverlagerung wurde der HDRS-Score ohne die Fragen 4, 5 und 6 mit 18±7,5 (r: 7–33) und im Gesamtwert mit 20±5,5 (r:

19–33) ermittelt. In der Varianzanalyse zeigte sich für die HDRS-Werte ein signifikanter Effekt der Schlafphasenvorverlagerung für die Gesamtgruppe ( $p<0,05$ ), und eine signifikante Interaktion Gruppe/Therapieeffekt ( $p<0,05$ ).

Ein Vergleich innerhalb der Gesamtgruppe zu den einzelnen Zeitpunkten mit gepaartem t-Test, aber auch isoliert in der Responder- und Nonrespondergruppe zeigte eine signifikante Verbesserung ( $p<0,05$ ) des Hamilton-Scores nach Schlafentzug und am Ende der Schlafphasenvorverlagerung, aber auch eine signifikante Verschlechterung der Stimmung am 3. Tag der Schlafphasenvorverlagerung im Vergleich zum gebesserten HAMD-

Score direkt nach SE in der Gesamtgruppe und bei den Nonrespondern ( $p<0,05$ ) (Tabelle 1).

19 von 40 Patienten waren Schlafentzugsreponder (47,5%) mit der geforderten 30%igen Besserung in den Hamilton-Skalen und einer guten Besserung in den CGI-Skalen nach einem Schlafentzug. Die Schlafentzugsresponder behielten diese Mindestbesserung auch in 63% der Fälle nach der sich anschließenden Schlafphasenvorverlagerung. Bei den Nonrespondern brachen 12 von 21 Patienten vorzeitig ab, nur 2 waren am Ende gut gebessert um mindestens 30% in der HDRS und gut gebessert in der CGI-Skala (etwa 10% der Nonresponder). Die Reduktion der HDRS-Werte war bei den Respondern signifikant größer (ungepaarter t-Test,  $p<0,05$ ). Vor SE waren die beiden Gruppen bezüglich Alter, Geschlechtsverteilung und Schweregrad der Erkrankung signifikant nicht verschieden.

In der untersuchten Stichprobe waren Abbrüche der Behandlung mit Schlafphasenvorverlagerung bei Nonrespondern in einer vulnerablen Phase am 3. Tag der Vorverlagerung am häufigsten, wohingegen alle Responder trotz eines erneuten Stimmungseinbruchs die Therapie erfolgreich fortsetzten (s. Tabelle 1, Abb. 2). Als Gründe für den Abbruch wurden angegeben: starke Müdigkeit, innere und motorische Unruhe, subjektive Stimmungs-

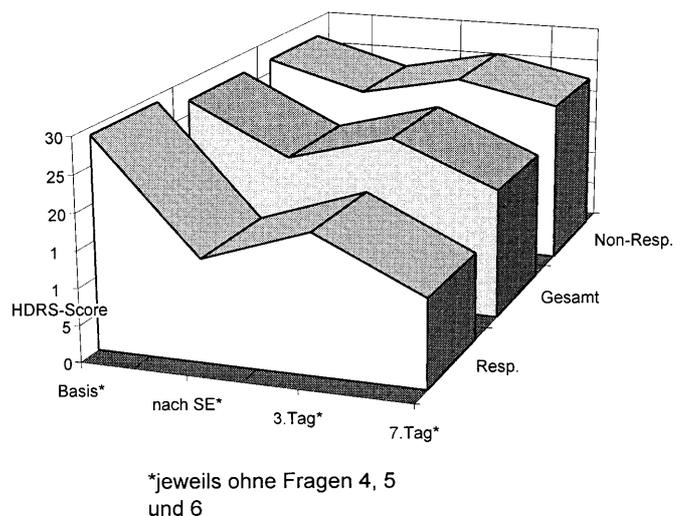


Abb. 2 ▲ HDRS-Score vor und nach SE und anschließender Schlafphasenvorverlagerung. Gesamtgruppe, Responder und Nonresponder zeigen eine signifikante Verbesserung ( $p<0,05$ ) nach SE und am 7. Tag, die SE-Responder behalten diese Besserung und haben eine signifikant größere Reduktion der HDRS-Werte insgesamt im Vergleich zu den Non-Respondern. Bei allen Gruppen zeigt sich außerdem eine signifikante Verschlechterung am 3. Tag

verschlechterung. Als nicht dokumentierte Beobachtung ist erwähnenswert, daß die Abbrecher nach erneutem Schlaf eine teilweise gute Stimmungsbesserung zeigten.

## Diskussion

Eine nach einem positiv verlaufenen Schlafentzug sich anschließende Schlafphasenvorverlagerung stabilisiert nach dieser klinischen Beobachtungsstudie den antidepressiven Schlafentzugseffekt bei etwa 60% der Patienten. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen früherer Arbeiten [5, 7] überein. Unsere Daten unterstützen die Hypothese, daß der positive Schlafentzugseffekt durch eine sich unmittelbar anschließende Schlafphasenvorverlagerung nachhaltig am Vormittag stabilisiert wird. Über weitere tageszeitliche Schwankungen können aufgrund fehlender Nachmittagsratings keine Angaben gemacht werden.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß die geforderte 30%ige Besserung in der HDRS zwar Zweifel an der klinischen Relevanz der Symptomsuppression rechtfertigen, andererseits die Patienten aber auch im globalen klinischen Urteil der CGI-Skala gut gebessert waren. Dies spricht für Effekte, die auch in der Standardtherapie genutzt werden können. Dazu kommt, daß am Ende der Phasenvorverlagerung die Responder durchschnittlich um über 50% gebessert waren; hier werden demnach ähnliche Daten erzielt wie nach mehrwöchigen Pharmakotherapien. Für die klinische Tätigkeit läßt sich aus diesen Ergebnissen vorsichtig folgern, daß bei den Patienten, die bereits geringe antidepressive Effekte eines Schlafentzuges zeigen, eine weiterführende Schlafphasenvorverlagerung versucht werden sollte, wobei kritisch anzumerken ist, daß im Vergleich keine Kontrollgruppe von SE-Respondern ohne anschließenden

de Phasenvorverlagerung vorlag. Zudem können aus unseren Daten ohne Vergleichsgruppe mit unmedizierten Patienten nur für die Gruppe Empfehlungen abgeleitet werden, bei der gleichzeitig eine antidepressive Pharmakotherapie, in diesem Falle eine Behandlung mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer, begonnen wird. Ohne Vergleichsgruppe sind keine Aussagen zu eventuellen synergistischen Effekten möglich, eine Besserung nur aufgrund der Pharmakotherapie ist aber bei der bekannten Wirklatenz unwahrscheinlich.

Schwieriger ist die Beurteilung der SE-Nonresponder, die entweder die Phasenvorverlagerung abbrechen oder nur selten klinisch relevant davon profitieren, selbst wenn der statistische Vergleich in unserer Studie einen signifikanten Unterschied zwischen Beginn und Ende der Therapie zeigte. Aufgrund der Wirklatenz der Antidepressiva von mindestens 14 Tagen steht es trotzdem zur Diskussion, auch bei dieser Gruppe an den Anfang der Depressionsbehandlung eine Kombinationsbehandlung mit Pharmakotherapie und Schlafentzug mit sich anschließender Schlafphasenvorverlagerung zu stellen, um einen etwaigen synergistischen Effekt auszunutzen. Immerhin zeigte sich auch eine durchschnittliche Besserung der SE-Nonresponder, die aber ohne Kontrollgruppe nicht sicher von allgemeinen Effekten der Krankenhausaufnahme zu trennen ist. Auch die gute Besserung bei 10% der Patienten kann in diesem Licht interpretiert werden. Die Verschlechterung der Nonresponder, die insbesondere am 3. Tag der Schlafphasenvorverlagerung zu den häufigsten Abbrüchen führte, schien aber durch erneuten Schlaf rückgängig gemacht zu werden und weitere Studien mit veränderten Bedingungen sollten prüfen, ob nicht auch bei dieser Gruppe eine Verbesserung der Behandlung zu erzielen ist. Im Hinblick auf die Verträglichkeit und hohe Akzeptanz kann derzeit nur für SE-Responder die Empfehlung ausgesprochen werden, nach positivem SE auch noch eine Schlafphasenvorverlagerung anzuschließen.

## Literatur

1. König A, Riemann B, Vollmann J, Hohagen F, Lohner H, Vorderholzer U, Edalin N, Faller C, Berger M (1996) **Die Kombination von Schlafentzug und anschließender Schlafphasenvorverlagerung bei depressiven Patienten.** In: Kasper S, Möller H-J (Hrsg) *Therapeutischer Schlafentzug.* Springer, Wien, S 41–54
2. Kuhs H, Tölle R (1991) **Sleep deprivation therapy.** *Biol Psychiatry* 29:1129–1148
3. Neumeister A, Goessler R, Lucht M, Kapitany T, Bamas C, Kasper S (1996) **Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation.** *Biol Psychiatry* 39:16–21
4. Pflug B, Tölle R (1971) **Therapie endogener Depression durch Schlafentzug.** *Nervenarzt* 42:117–124
5. Riemann D, Vollmann J, Hohagen F, Lohner H, König A, Faller C, Edali N, Berger M (1995) **Behandlung von Depressionen mit Schlafentzug und Schlafphasenvorverlagerung.** *Fortschr Neurol Psychiat* 63:270–276
6. Sack DA, Nürnberger J, Rosenthal NE, Ashburn E, Wehr TA (1985) **Potential of antidepressive medication by phase advance of the sleep-wake cycle.** *Am J Psychiatry* 6:21–29
7. Vollmann J, Berger M (1993) **Sleep deprivation with consecutive sleep-phase advance therapy in patients with major depression: a pilot study.** *Biol Psychiatry* 33:54–57
8. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC (1979) **Phase advance of the circadian sleep-wake cycle is an antidepressant.** *Science* 206:710–713
9. Wehr TA (1990) **Manipulations of sleep and phototherapy: nonpharmacological alternatives in the treatment of depression.** *Clin Neuropharmacol* 13:554–565
10. Wiegand M, Riemann D, Schreiber W, Lauer CH-J, Berger M (1993) **Effect of morning and afternoon naps on mood after total sleep deprivation inpatients with major depression.** *Biol Psychiatry* 33:467–476
11. Wu JC, Bunney WE (1990) **The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis.** *Am J Psychiatry* 147:14–21