

# UNIVERSITÄTS FREIBURG KLINIKUM

Abteilung für Psychiatrie  
und Psychotherapie

Normaler und gestörter Schlaf: Auswirkungen  
auf Verhalten und Befinden

Prof. Dr. Dipl. Psych. Dieter Riemann



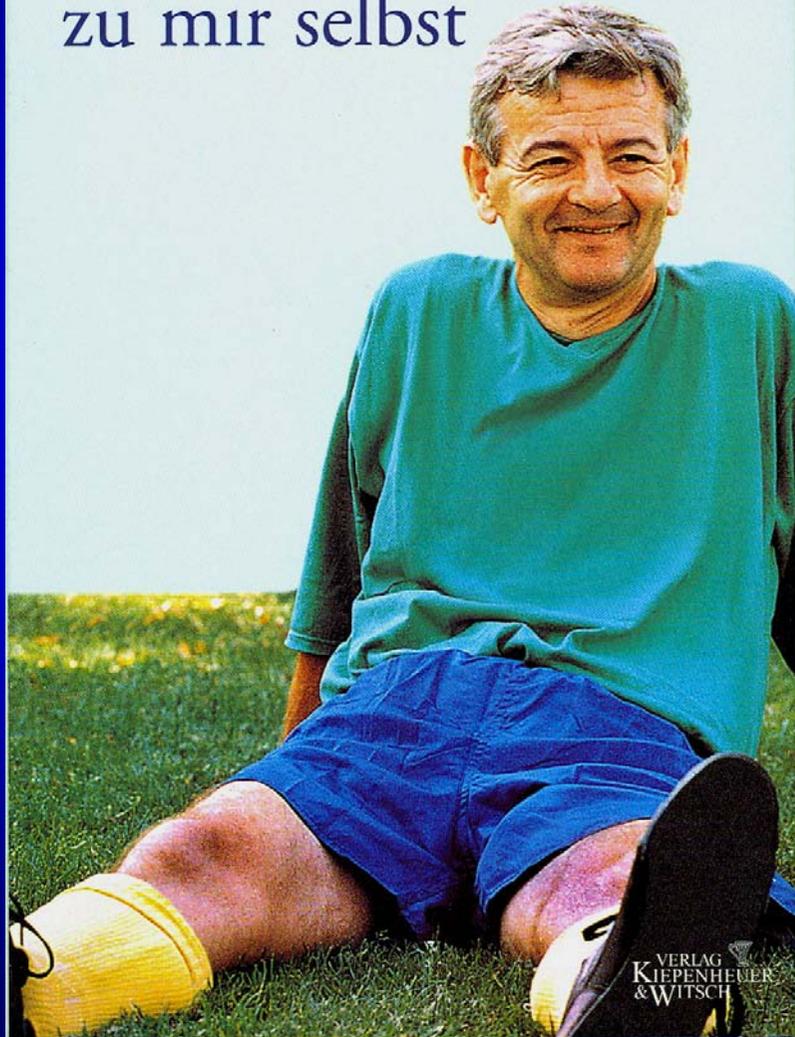
Außenminister Fischer: Jahrelang hektische Termine

*Spiegel, 48, 1999*



# Joschka Fischer

Mein langer Lauf  
zu mir selbst



Stern, Ausgabe 40/2006

# Gliederung

- I. Schlaf bei depressiven Patienten
- II. Insomnie und Depression
- III. Insomnie und andere psychische Störungen
- IV. Perspektiven

# I. Schlaf bei depressiven und insomnischen Patienten

1. Phänomenologie
2. Neurobiologie des REM-Schlafs
3. Cholinerge Stimulationsstudien
4. Schlafentzugsstudien

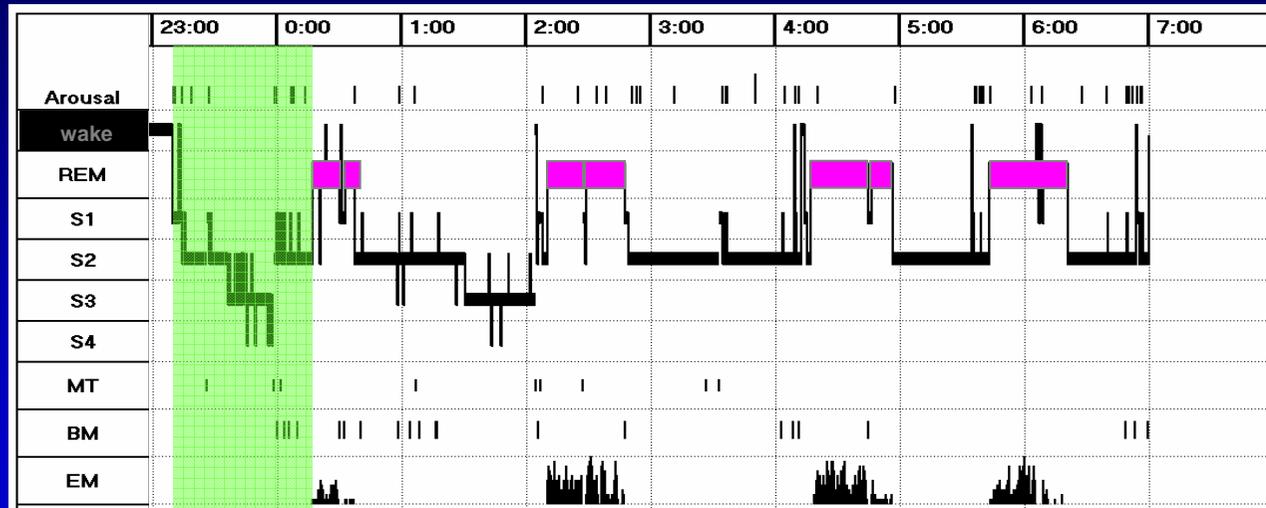
# Häufigkeit typischer Symptome bei Depressionen

|                                | %   |
|--------------------------------|-----|
| Insomnie                       | 100 |
| Traurige Verstimmung           | 100 |
| Weinerlichkeit                 | 94  |
| Schlechte Konzentration        | 91  |
| Suizidgedanken                 | 82  |
| Müdigkeit                      | 76  |
| Reizbarkeit                    | 76  |
| Psychomotorische Verlangsamung | 76  |
| Appetitmangel                  | 66  |
| Tagesschwankungen              | 64  |
| Hoffnungslosigkeit             | 51  |
| Gedächtnisstörungen            | 35  |
| Wahnideen                      | 33  |
| Selbstmordversuche             | 15  |
| Akustische Halluzinationen     | 6   |

Winokur et al., 1969

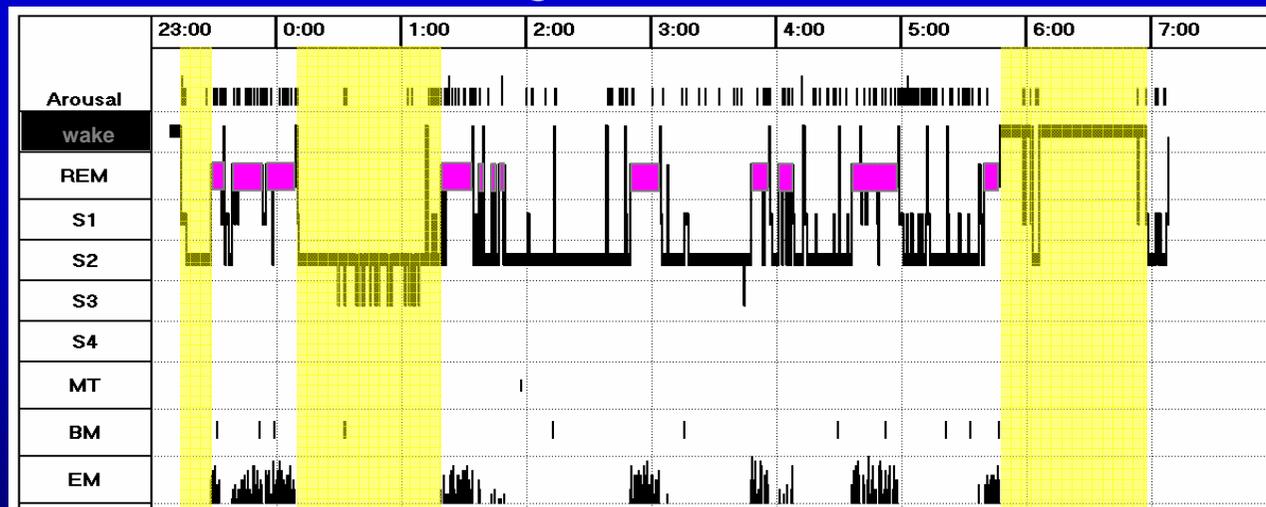
# REM-Latenz

gesunder  
Proband



## ① REM-Störung

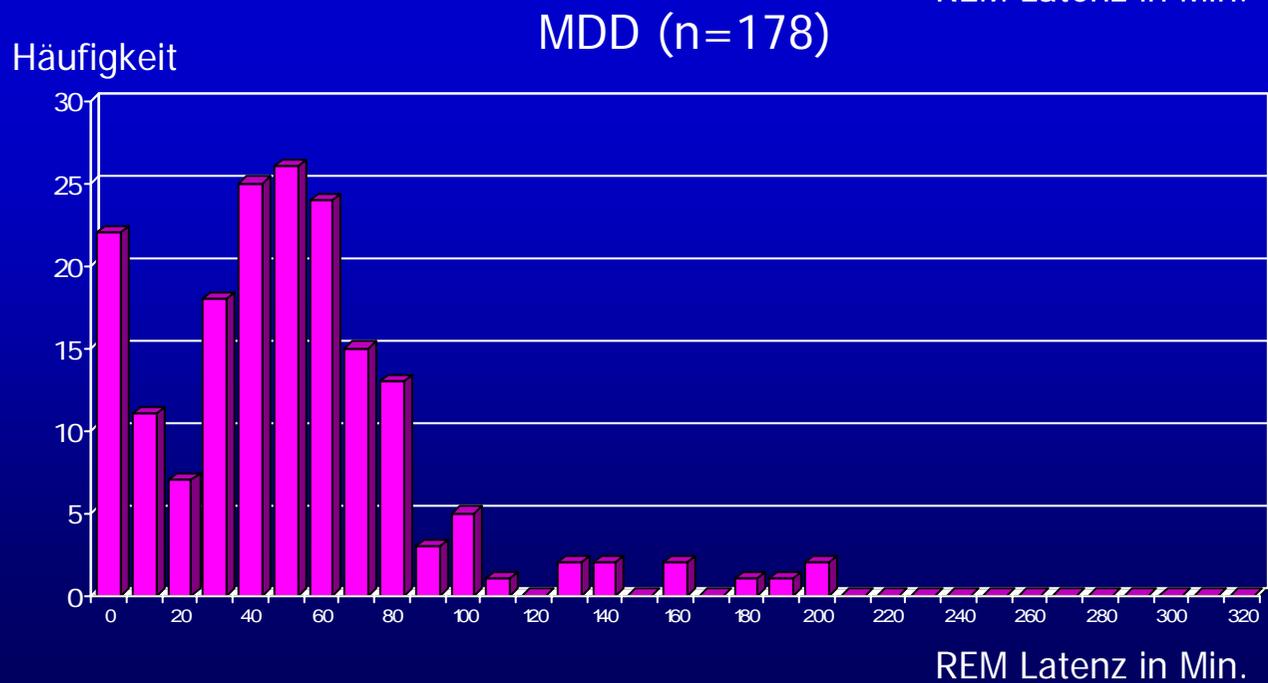
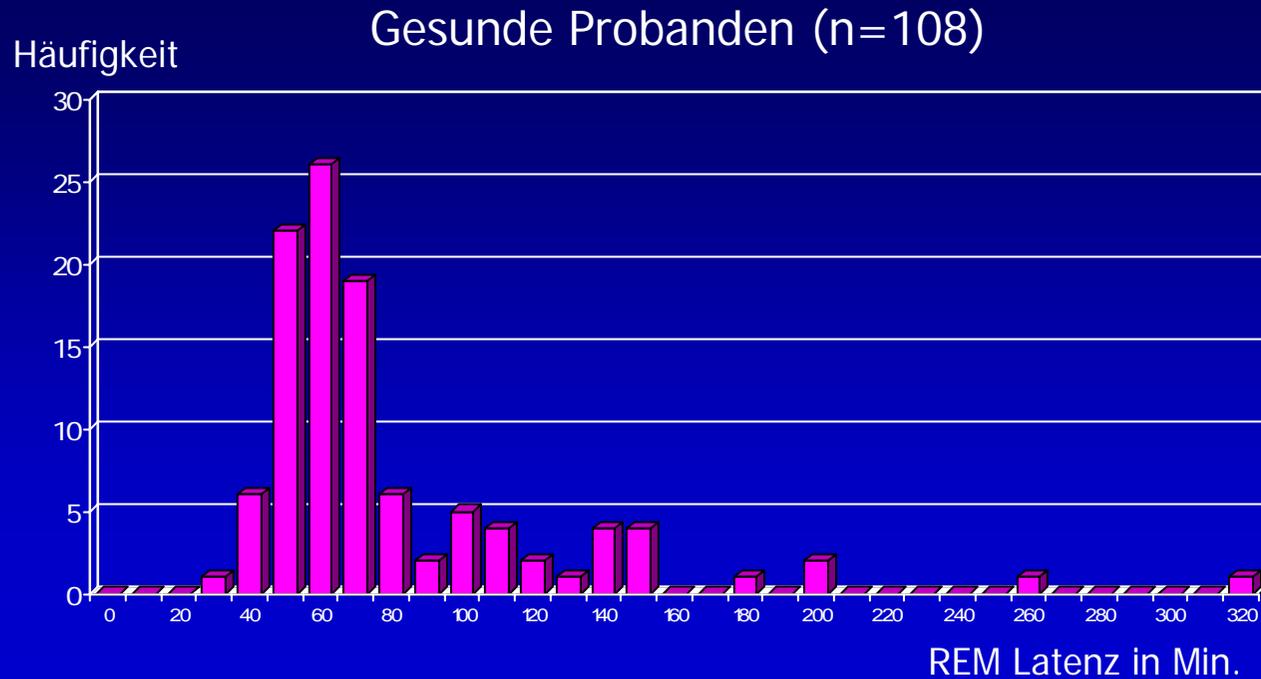
depressiver  
Patient



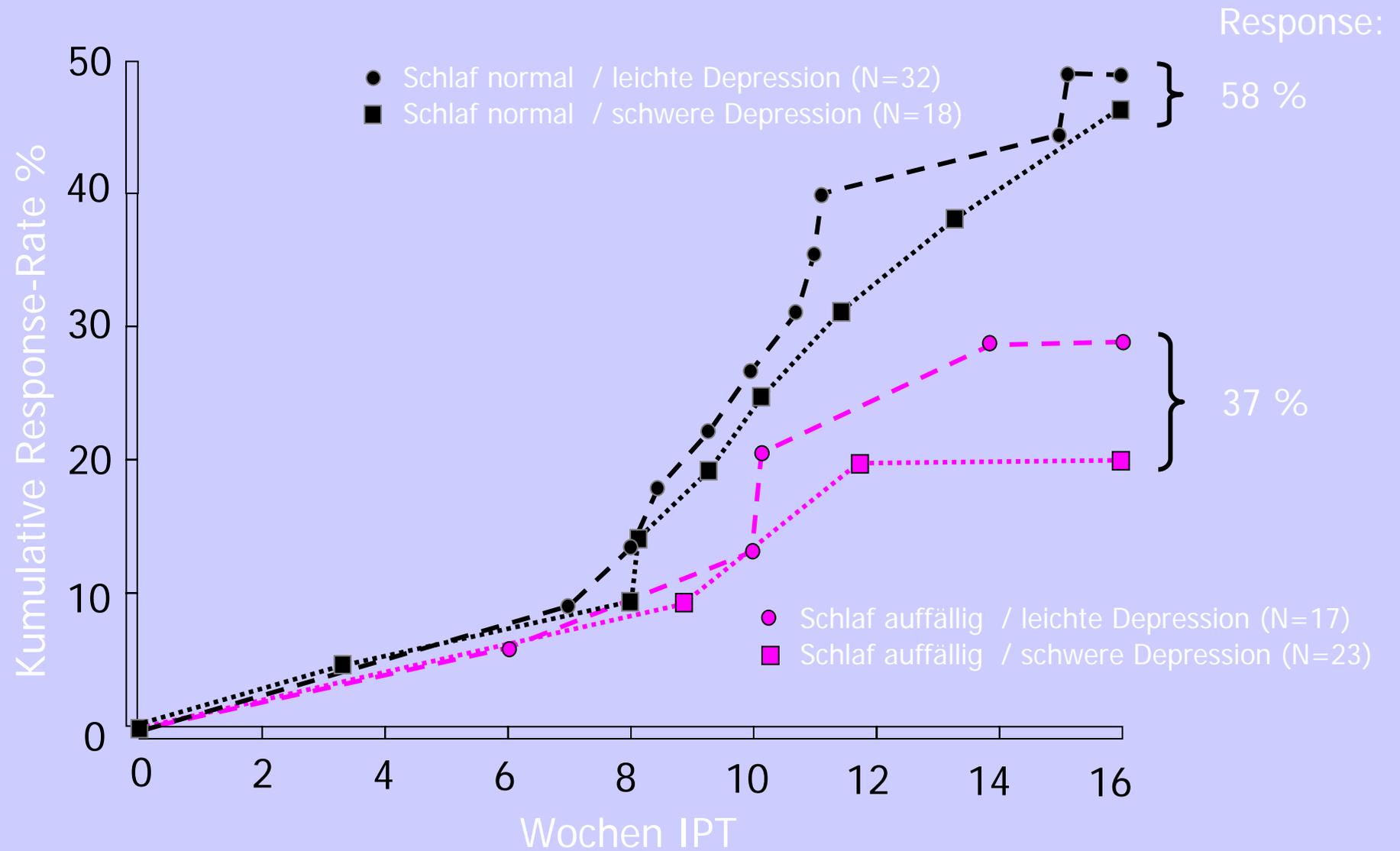
② Tiefschlaf-Störung

③ Schlafkontinuitäts-  
Störung

# REM-Latenz-Verteilung



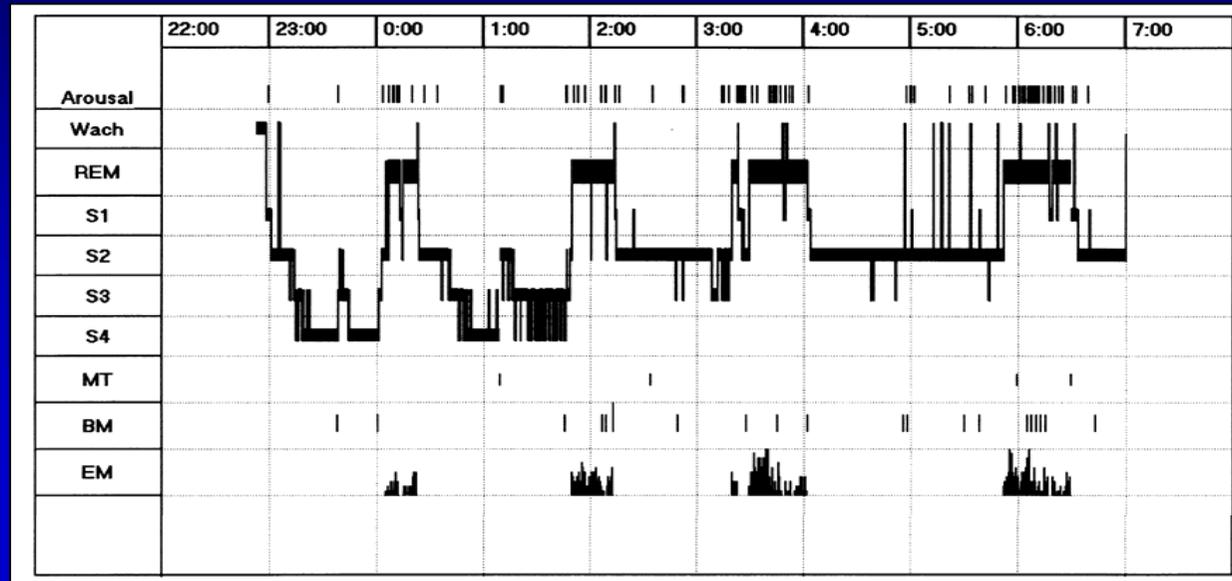
# Schlaf und Ansprechen auf IPT



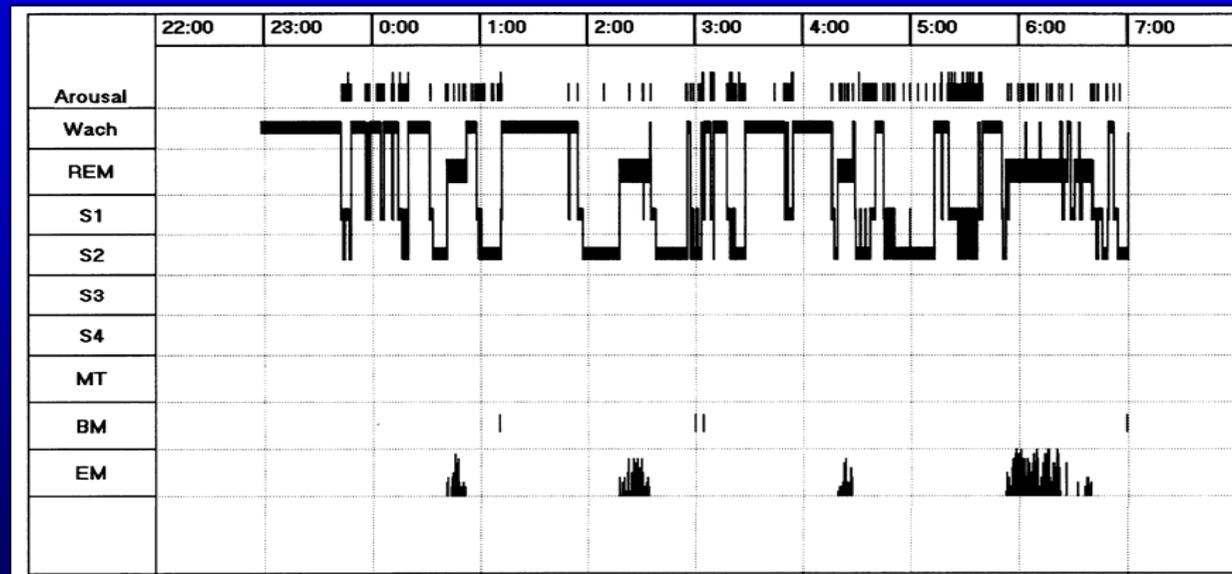
Thase et al., 1997

# Polysomnographie

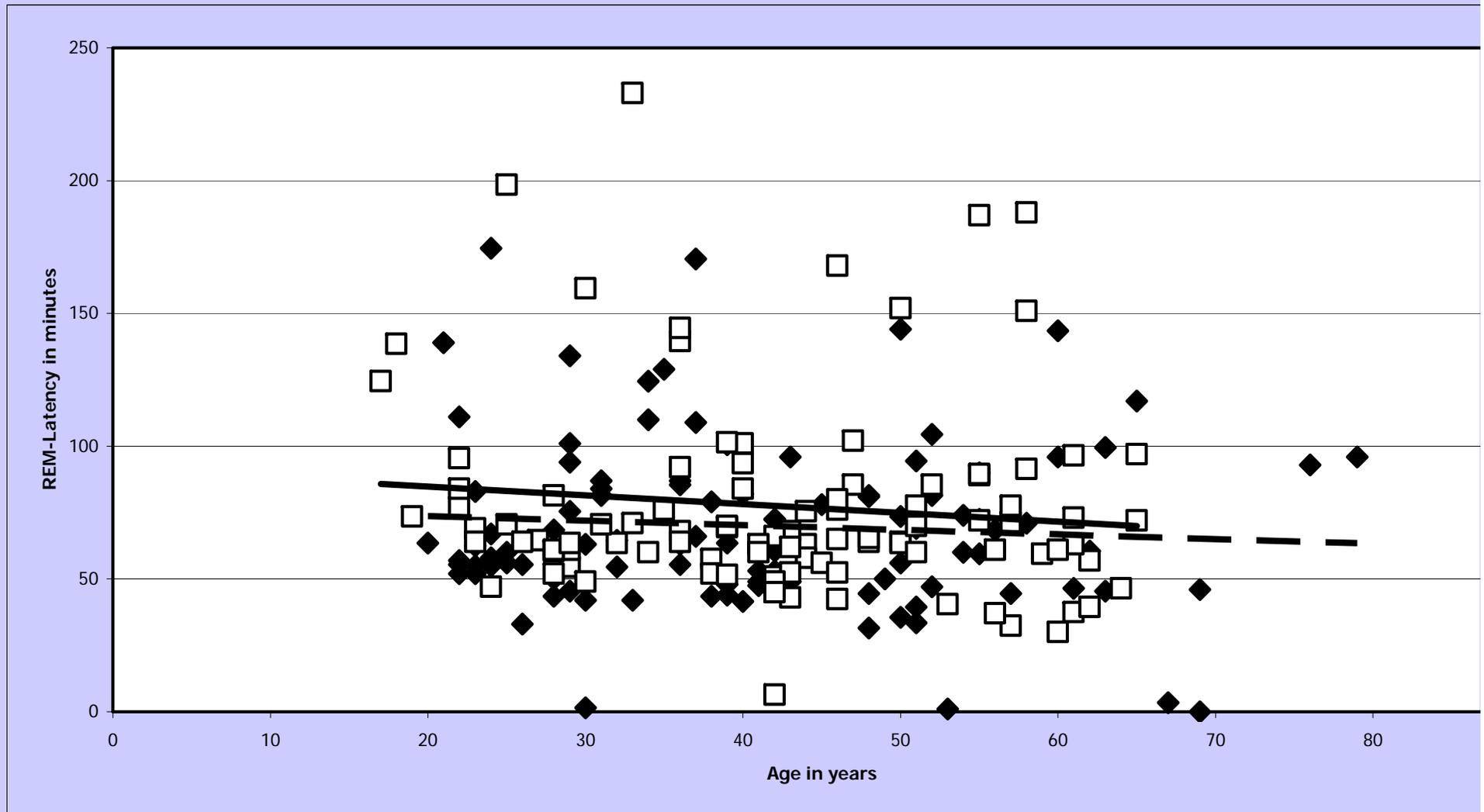
Guter  
Schläfer



Patient mit  
Insomnie



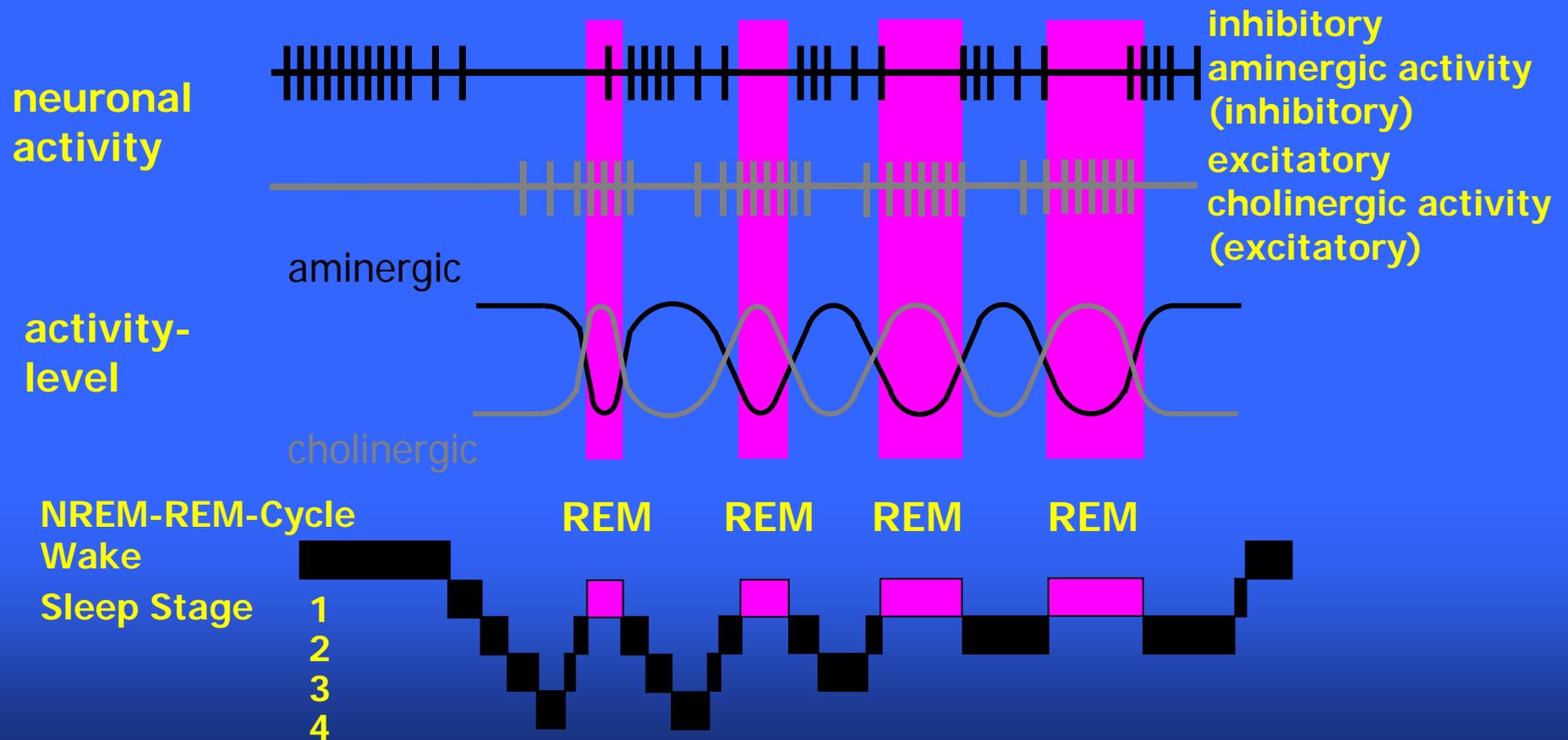
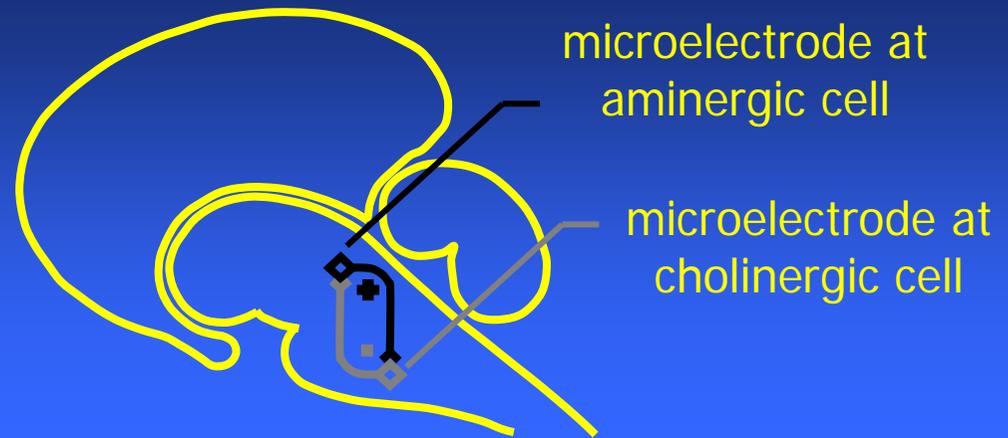
# REM Latenz bei 100 Patienten mit Primärer Insomnie



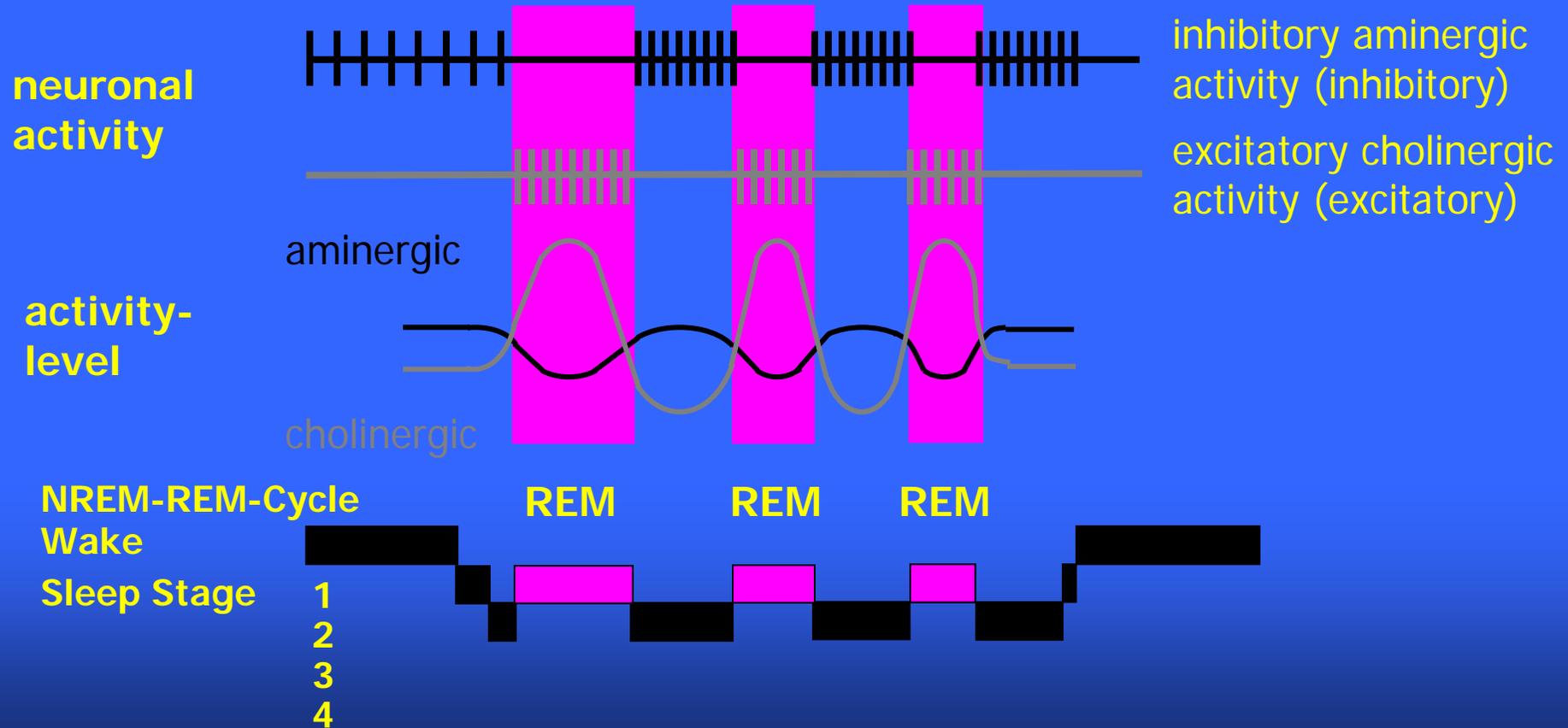
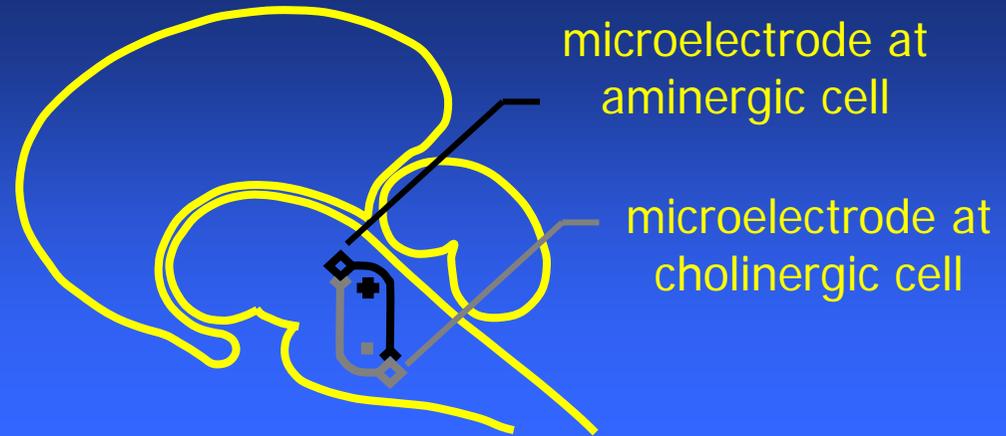
# I. Schlaf bei depressiven und insomnischen Patienten

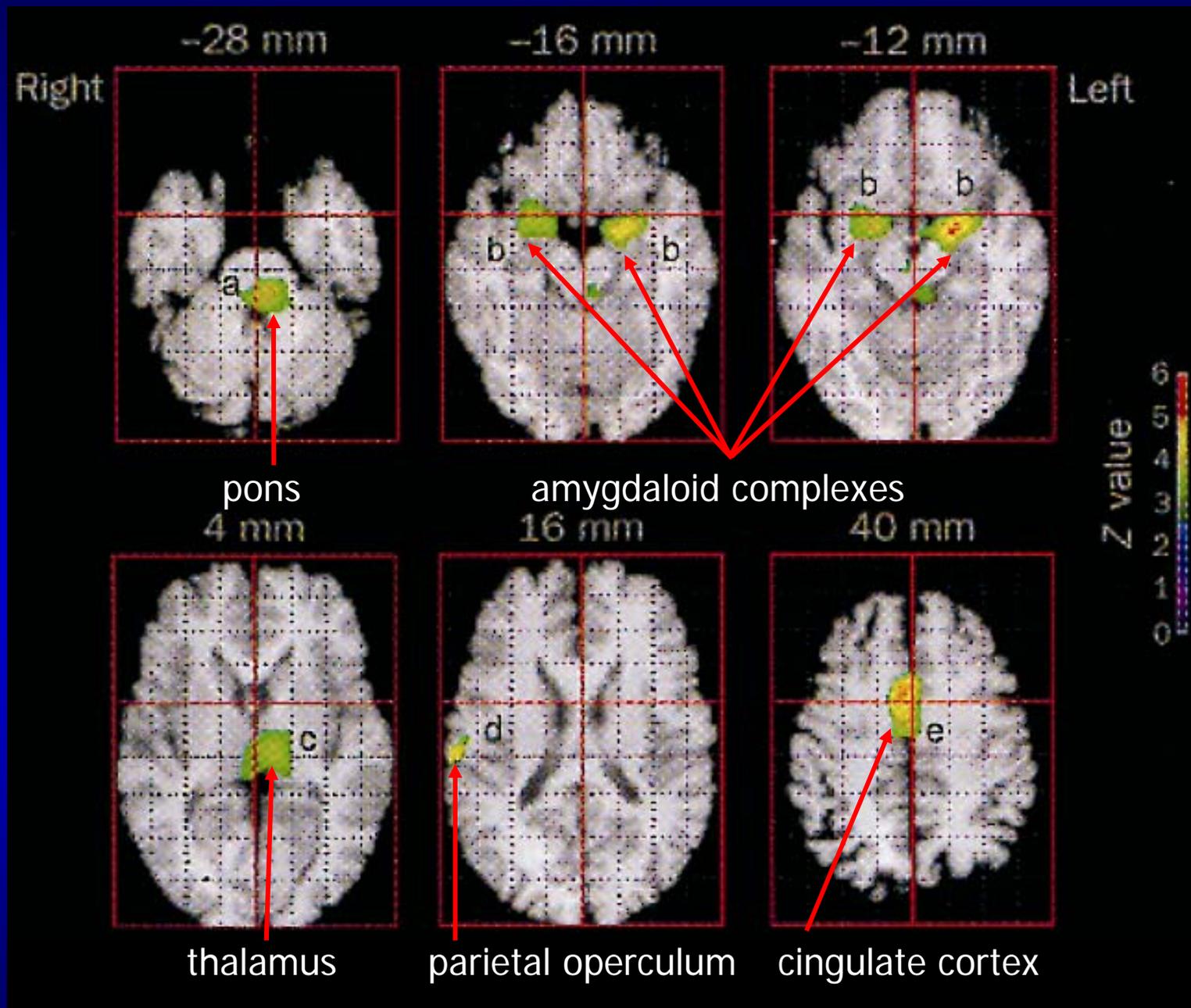
1. Phänomenologie
2. Neurobiologie und Neuropsychologie des REM-Schlafs
3. Cholinerge Stimulationsstudien
4. Schlafentzugsstudien

# Hobson/Mc Carley - Modell



# Hobson/Mc Carley - Modell



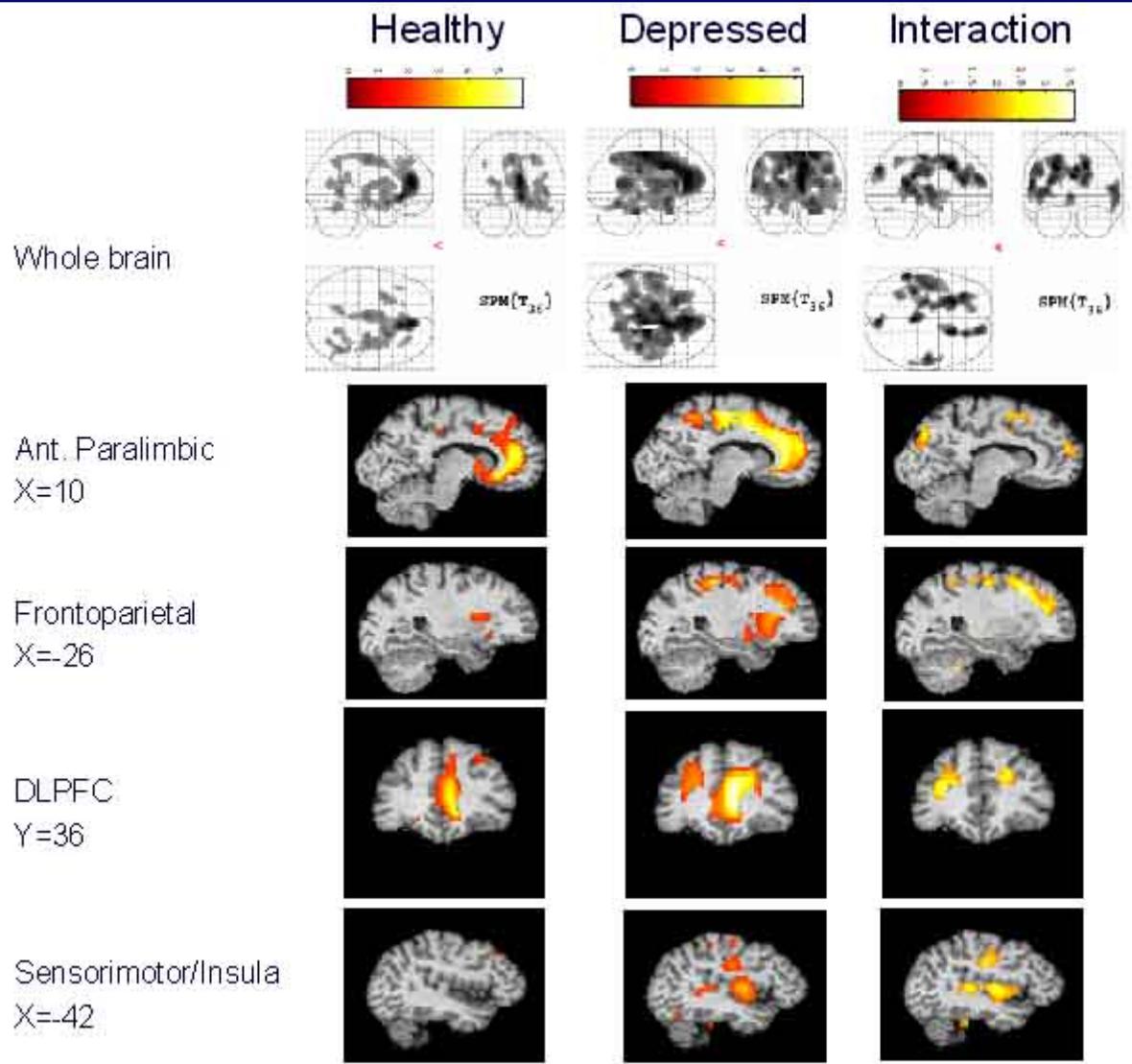


Maquet et al., 1996

## **Increased Activation of Anterior Paralimbic and Executive Cortex From Waking to Rapid Eye Movement Sleep in Depression**

*Eric A. Nofzinger, MD; Daniel J. Buysse, MD; Anne Germain, PhD; Cameron Carter, MD; Beatriz Luna, PhD; Julie C. Price, PhD; Carolyn C. Meltzer, MD; Jean M. Miewald, BA; Charles F. Reynolds III, MD; David J. Kupfer, MD*

In: Archives of General Psychiatry, 2004, 61, 695 - 702



## Functional Neuroimaging Evidence for Hyperarousal in Insomnia

Eric A. Nofzinger, M.D.  
Daniel J. Buysse, M.D.  
Anne Germain, Ph.D.  
Julie C. Price, Ph.D.  
Jean M. Miewald, B.A.  
David J. Kupfer, M.D.

**Objective:** The authors investigated the neurobiological basis of poor sleep and daytime fatigue in insomnia.

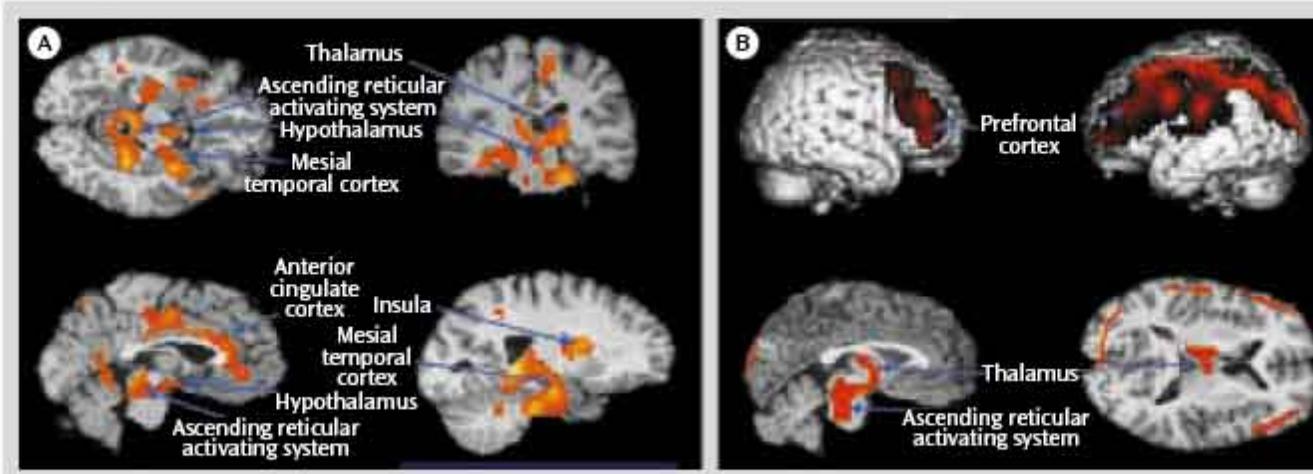
**Method:** [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography was used to assess regional cerebral glucose metabolism of seven patients with insomnia and 20 healthy subjects.

**Results:** Compared with healthy subjects, patients with insomnia showed greater global cerebral glucose metabolism during sleep and while awake, a smaller decline in relative metabolism from waking to sleep states in wake-promoting regions, and reduced relative metabolism in the prefrontal cortex while awake.

**Conclusions:** Subjectively disturbed sleep in patients with insomnia is associated with greater brain metabolism. The inability to fall asleep may be related to a failure of arousal mechanisms to decline in activity from waking to sleep states. Further, daytime fatigue may reflect decreased activity in the prefrontal cortex resulting from inefficient sleep.

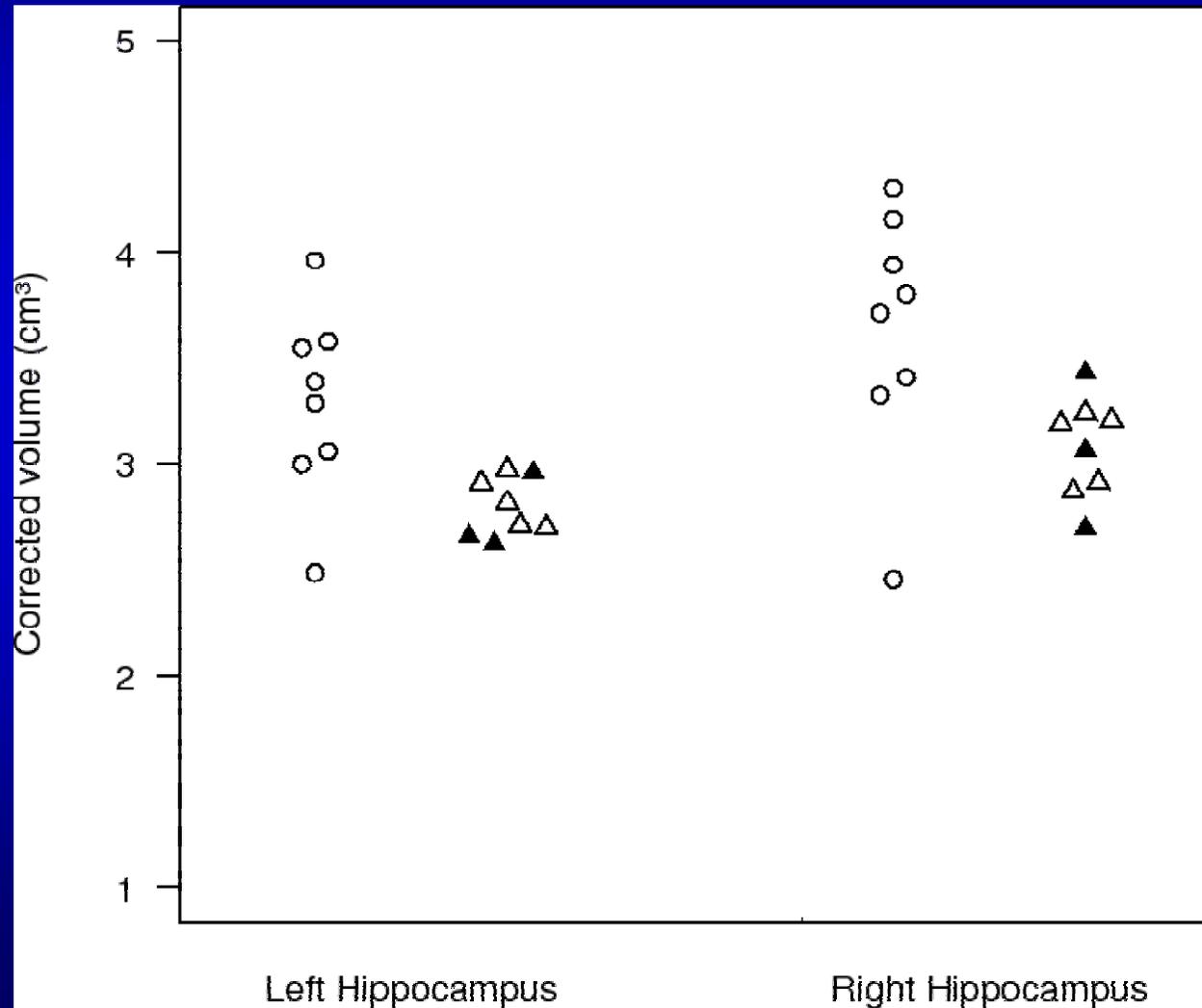
*(Am J Psychiatry 2004; 161:2126–2129)*

**FIGURE 1. Brain Structures That Did Not Show Decreased Metabolic Rate From Waking to Sleep States in Patients With Insomnia (A) and Brain Structures Where Relative Metabolism While Awake Was Higher in Healthy Subjects Than in Patients With Insomnia (B)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Differences in all regions shown reached statistical significance at the  $p < 0.05$ , corrected, level.

# Hippokampale Volumina (re./li.) gemessen mit manueller Morphometrie im MRI



n=16

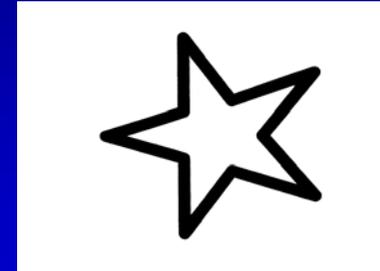
○ Kontrollen

△ Insomnie-Patienten:  
Ohne Medikamente > 2

▲ Wochen

Nie Medikation

# Schlaf und Lernen: motorische Aufgabe



Übungsvorlage



Testvorlage

Übungsdurchgänge, Testdurchgänge  
(Erwerb motorischer Fähigkeiten)

Schlaf

Testdurchgänge  
(Abruf)

Schlaflosigkeit

Messgrößen: Zeit und Fehlerzahl

# Ergebnisse motorische Aufgabe

- Deutliche Verbesserung besonders nach viel REM Schlaf

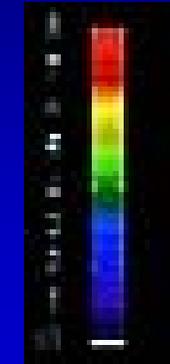


REM-Schlaf

*Unbewusste Fertigkeiten!*

# Bildgebung (PET)

- Übung im Wachen
- REM-Schlaf nach Übung
- REM Schlaf ohne Übung



Mehr Gehirnaktivität  
im Schlaf nach Übung!

# Schlafstörungen ???

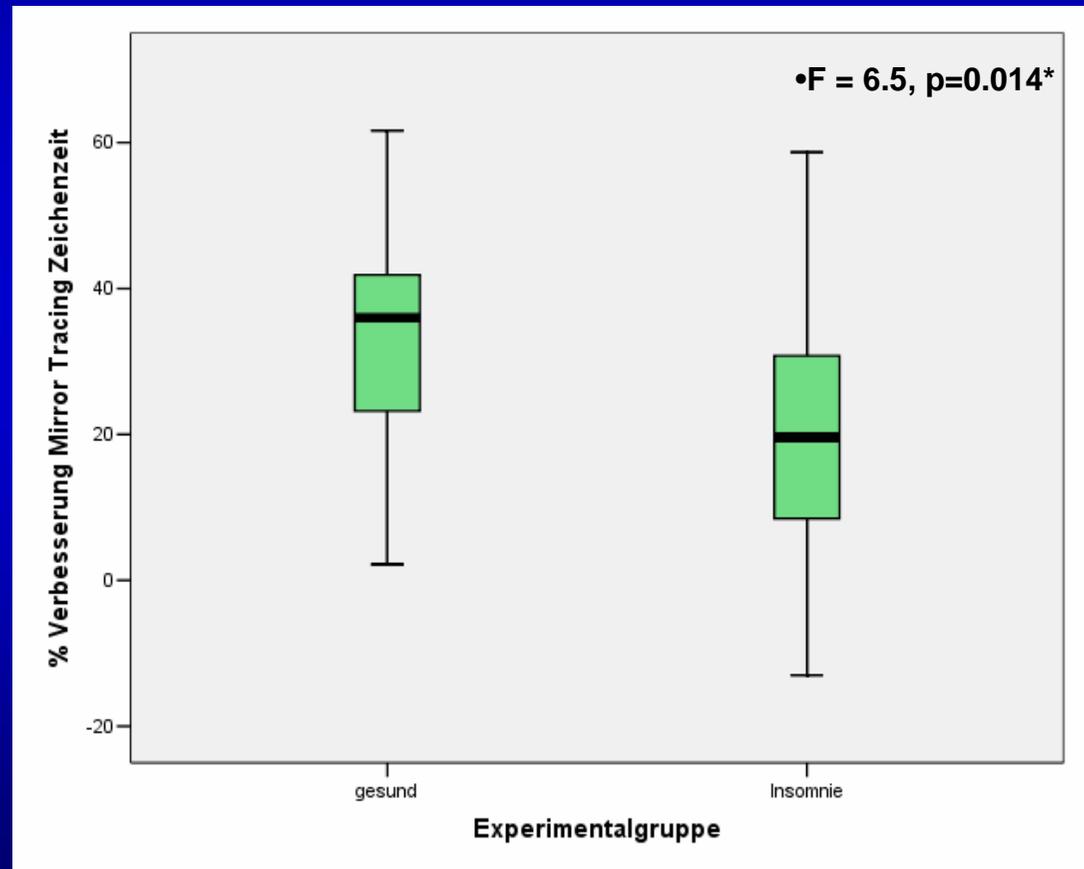
- Schlafapnoe
- Insomnie
- Narkolepsie



# Verbesserung Mirror Tracing Zeichenzeit

Verbesserung von  
abends zu morgens:

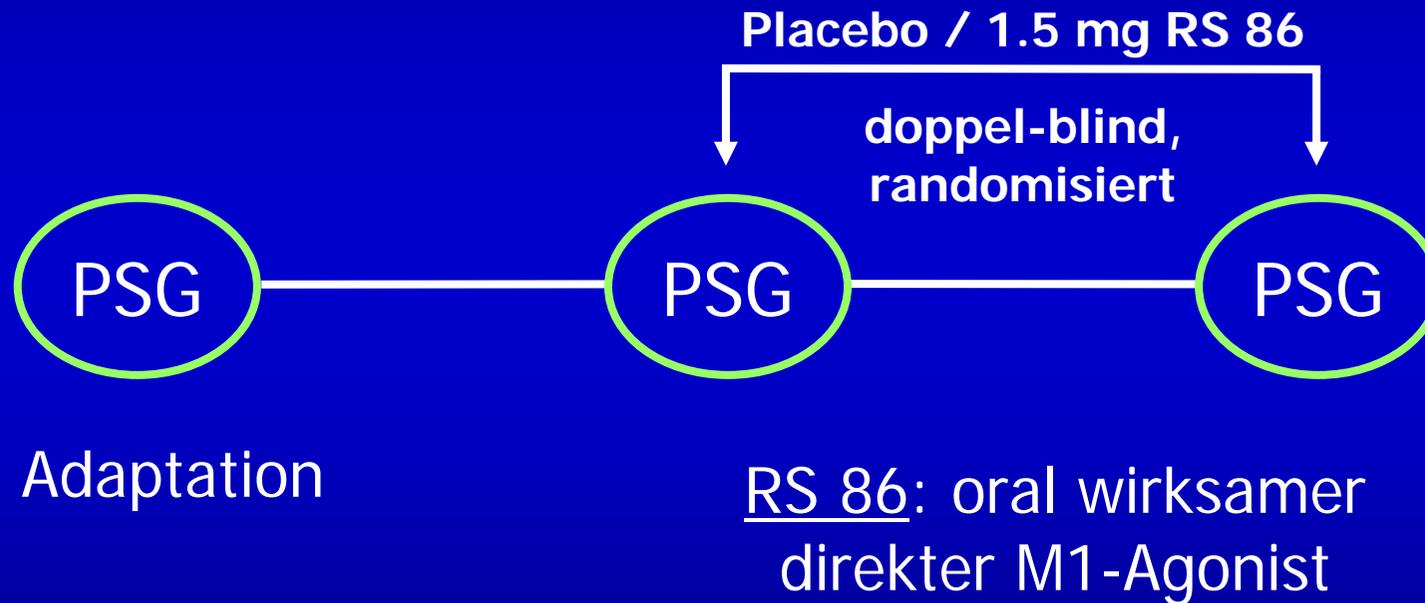
- Gesund: 32.0%  $\pm$  15.2
- Insomnie: 21.2%  $\pm$  17.2



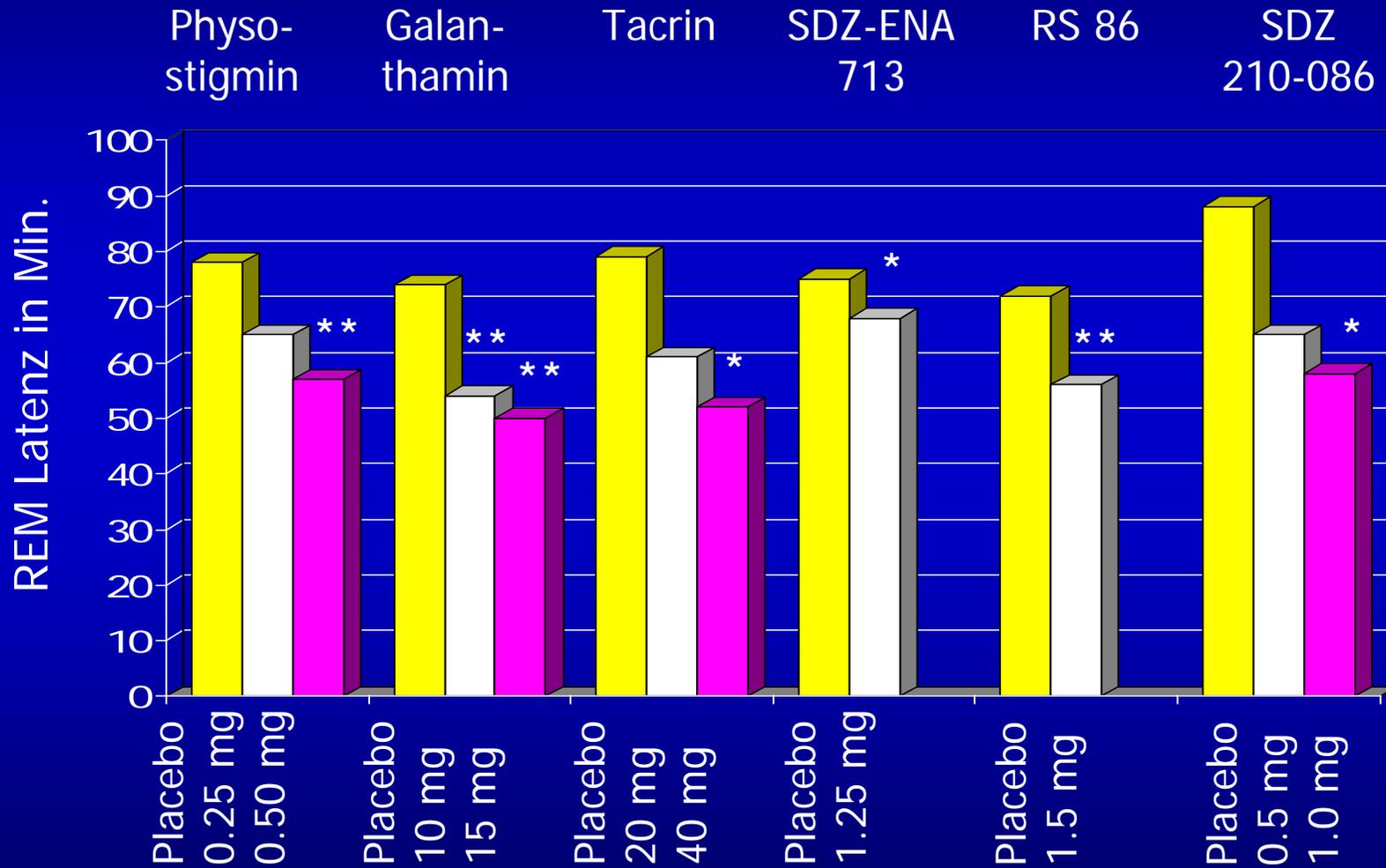
# I. Schlaf bei depressiven und insomnischen Patienten

1. Phänomenologie
2. Neurobiologie des REM-Schlafs
3. Cholinerge Stimulationsstudien
4. Schlafentzugsstudien

# Cholinerges REM-Induktionstest mit 1.5 mg RS 86 - Design -

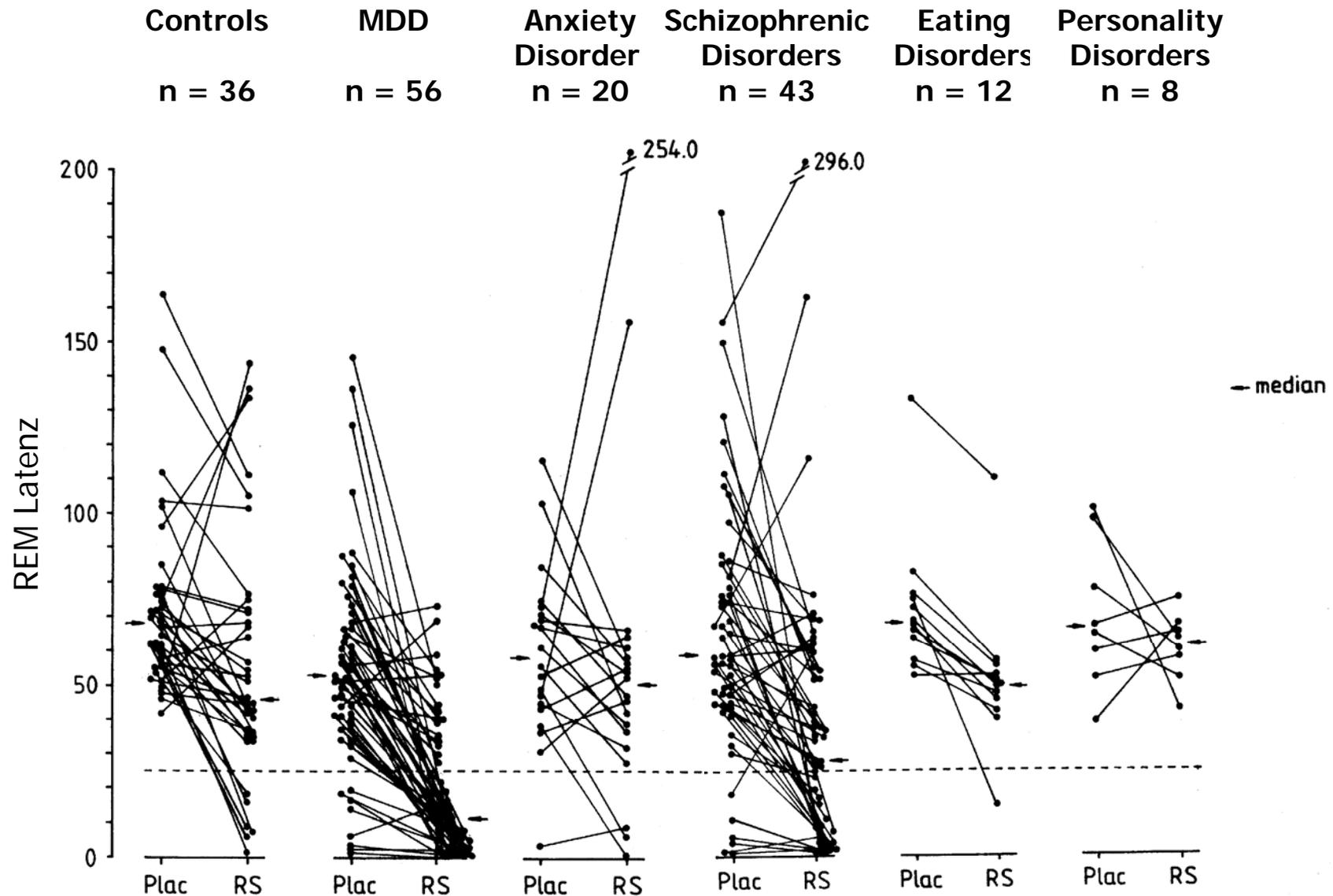


# Wirkung verschiedener Cholinomimetika auf den Schlaf Gesunder I



\* p < 0.05 im Vgl. zu Placebo /  
 \*\* p < 0.01 im Vgl. zu Placebo / \*\*\* p < 0.001 im Vgl. zu Placebo

# 1.5 mg RS 86 und REM-Latenz



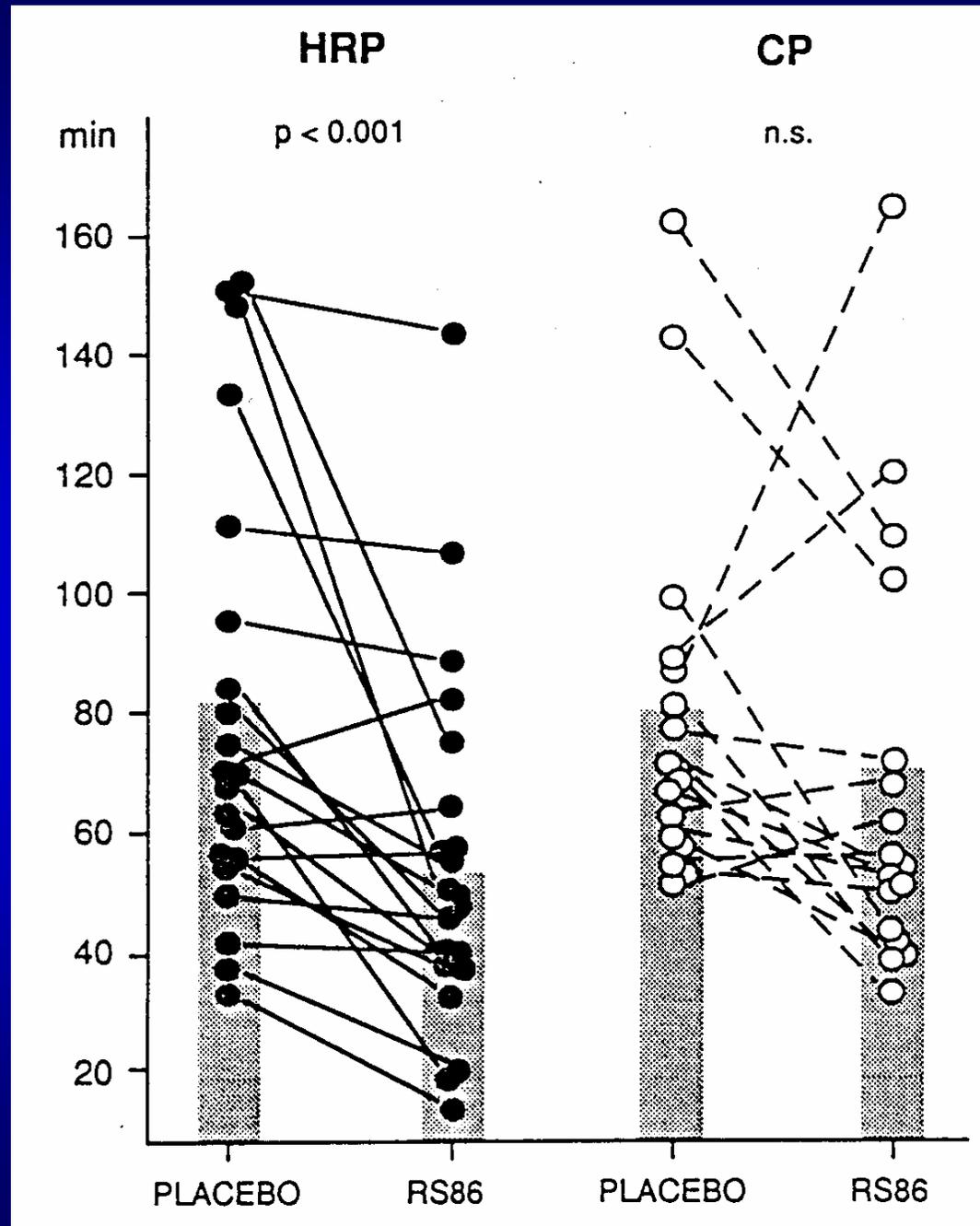
# Ein Tiermodell cholinerger Hyperaktivität/Rezeptorsupersensitivität

## „The Flinders Sensitive Line“

- REM-Schlaf ↑
- Periodenlänge circadianer Rhythmen ↓  
(beschleunigter Pacemaker)
- „Phase advance“ der Temperaturrhythmik
- „Behavioral depression“ ↑ nach cholinergischer Stimulation

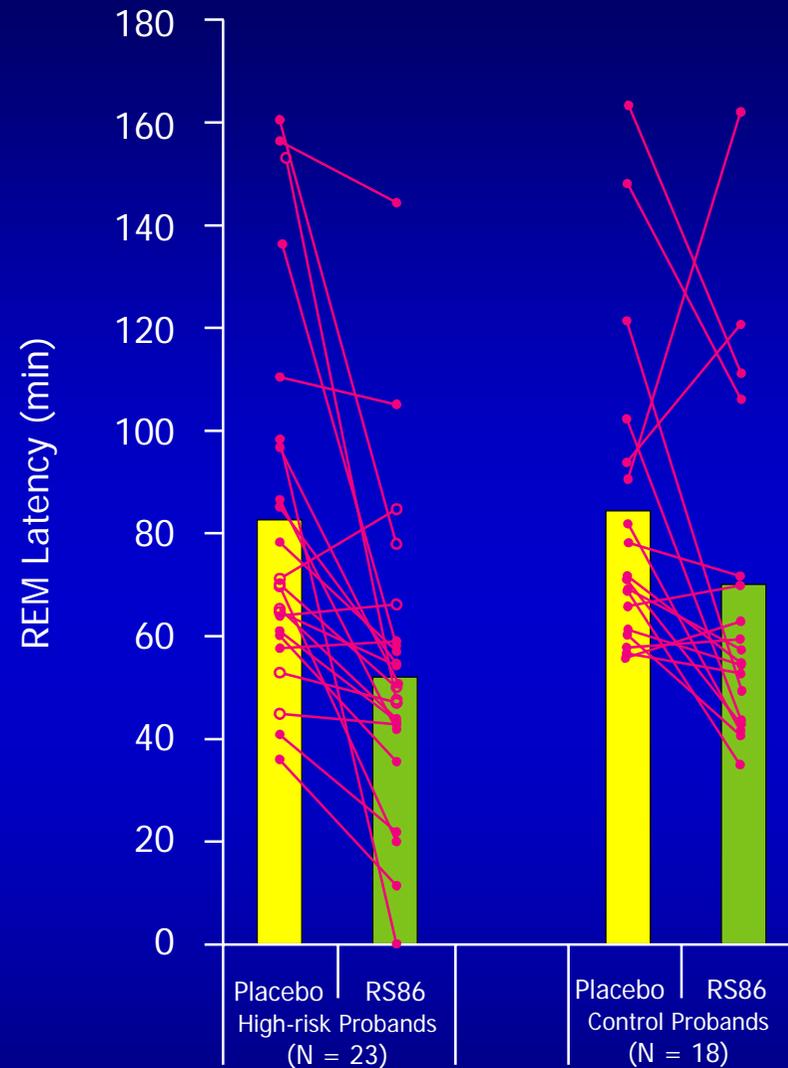
# CRIT und REM-Latenz bei Hoch-Risiko-probanden

[Schreiber et al., 1992]



Lauer et al. J. Clin. Psychopharmacol.  
2004, 24, 356-357

Prediction of the  
Development of a  
First Major Depressive  
Episode With a Rapid  
Eye Movement Sleep  
Induction Test Using  
the Cholinergic  
Agonist RS 86



**FIGURE 1.** Effect of cholinergic stimulation with RS86 on REM latency in individuals at high risk for affective disorders and in control probands. Closed circles represent the HRPs who developed an affective disorder during the follow-up period (296.22 and 296.23: major depression single episode; 296.33: major depression recurrent episode; 296.53: bipolar disorder; 311.00: depressive disorder not otherwise specified; numeric codes according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition*). Bars represent mean values.

# I. Schlaf bei depressiven und insomnischen Patienten

1. Phänomenologie
2. Neurobiologie des REM-Schlafs
3. Cholinerge Stimulationsstudien
4. Schlafentzugsstudien

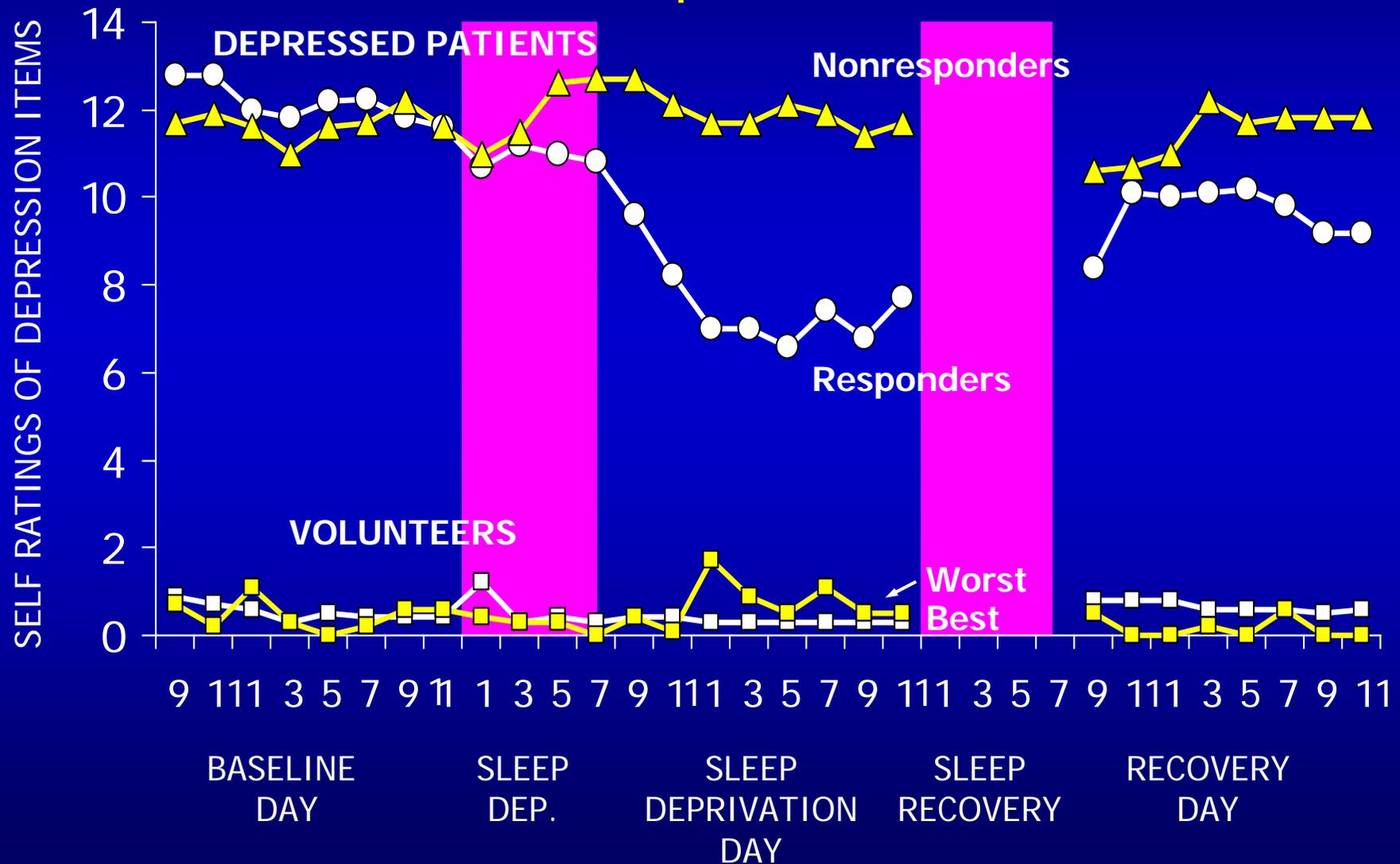


..... so gibt es doch melancholisch  
Kranke, die, wenn sie sich absichtlich  
am Nachtschlaf gehindert haben, am  
nächsten Morgen frischer und  
leistungsfähiger sind, als wenn sie  
ungehindert geschlafen hätten .....

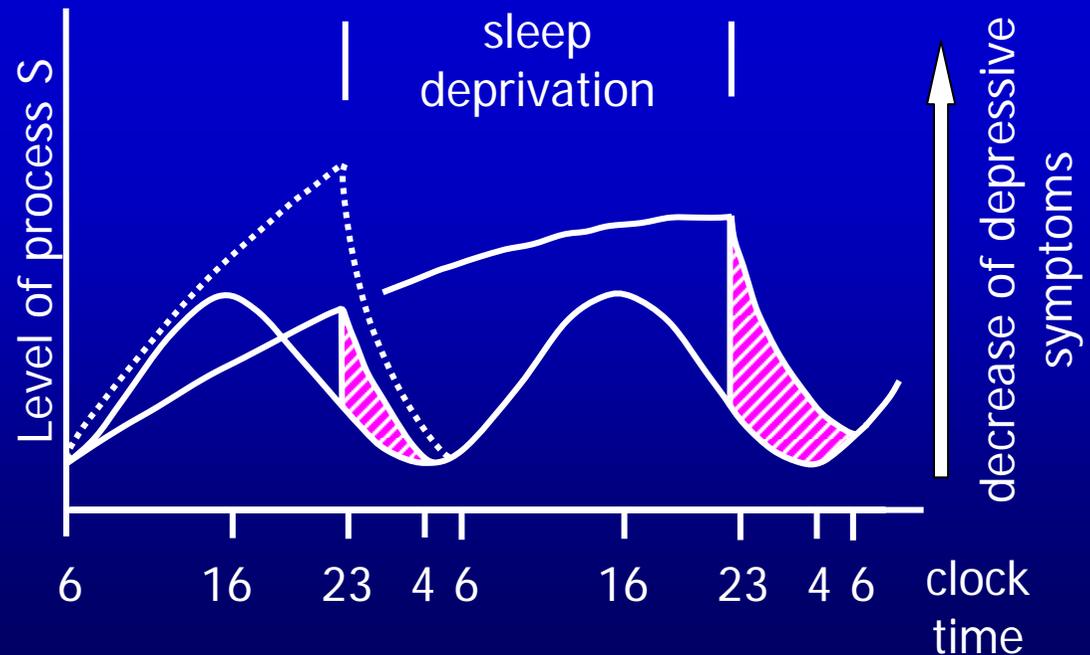
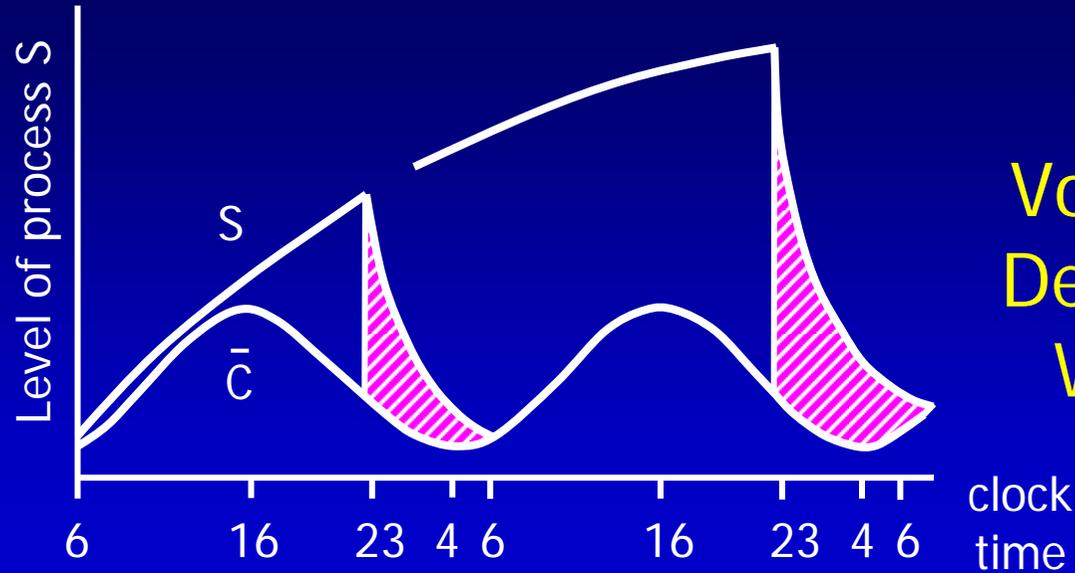
[Schulte, 1969]



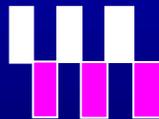
# Depressive Stimmung vor, während und nach Schlafentzug bei depressiven Patienten und Kontrollpersonen



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

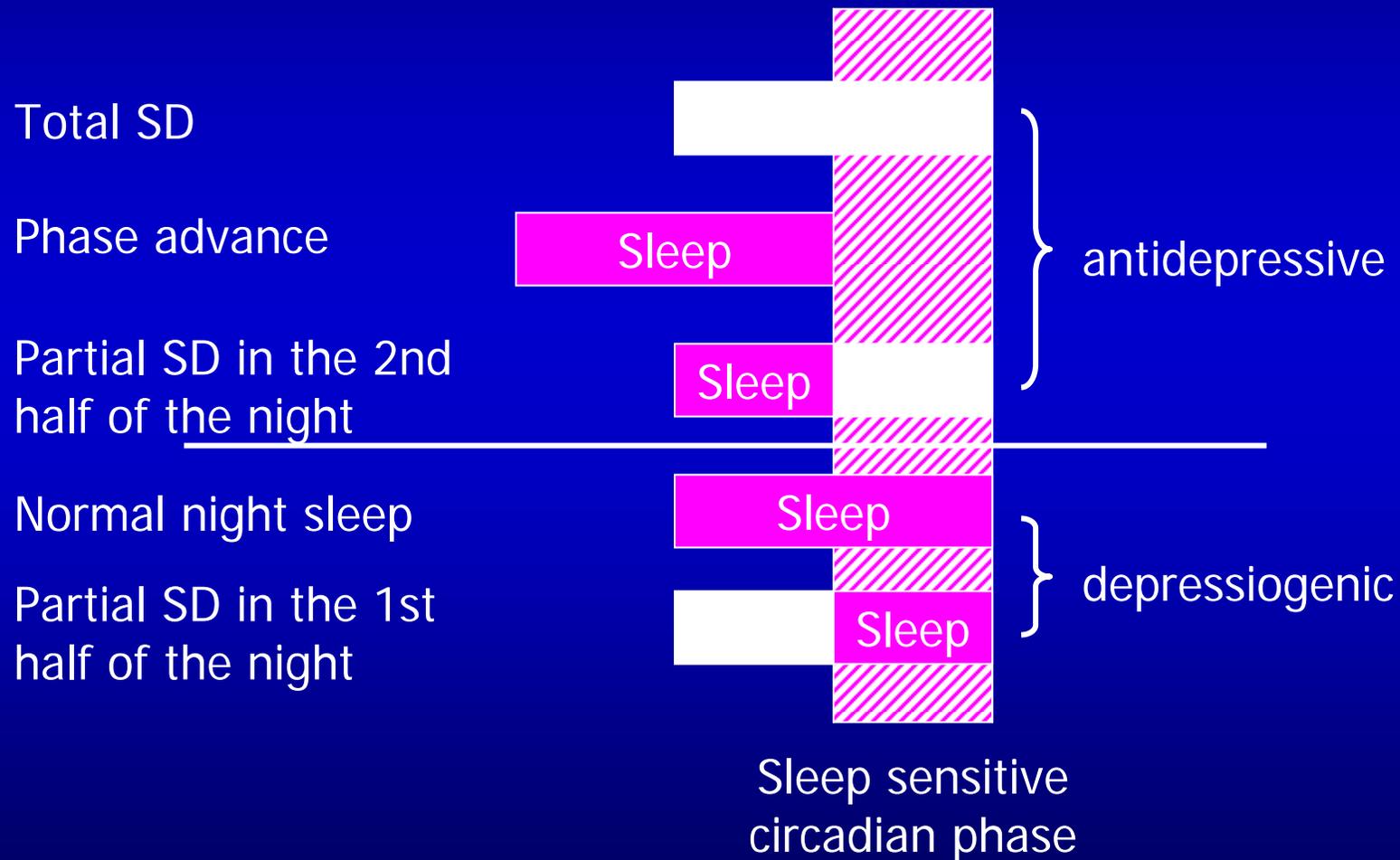


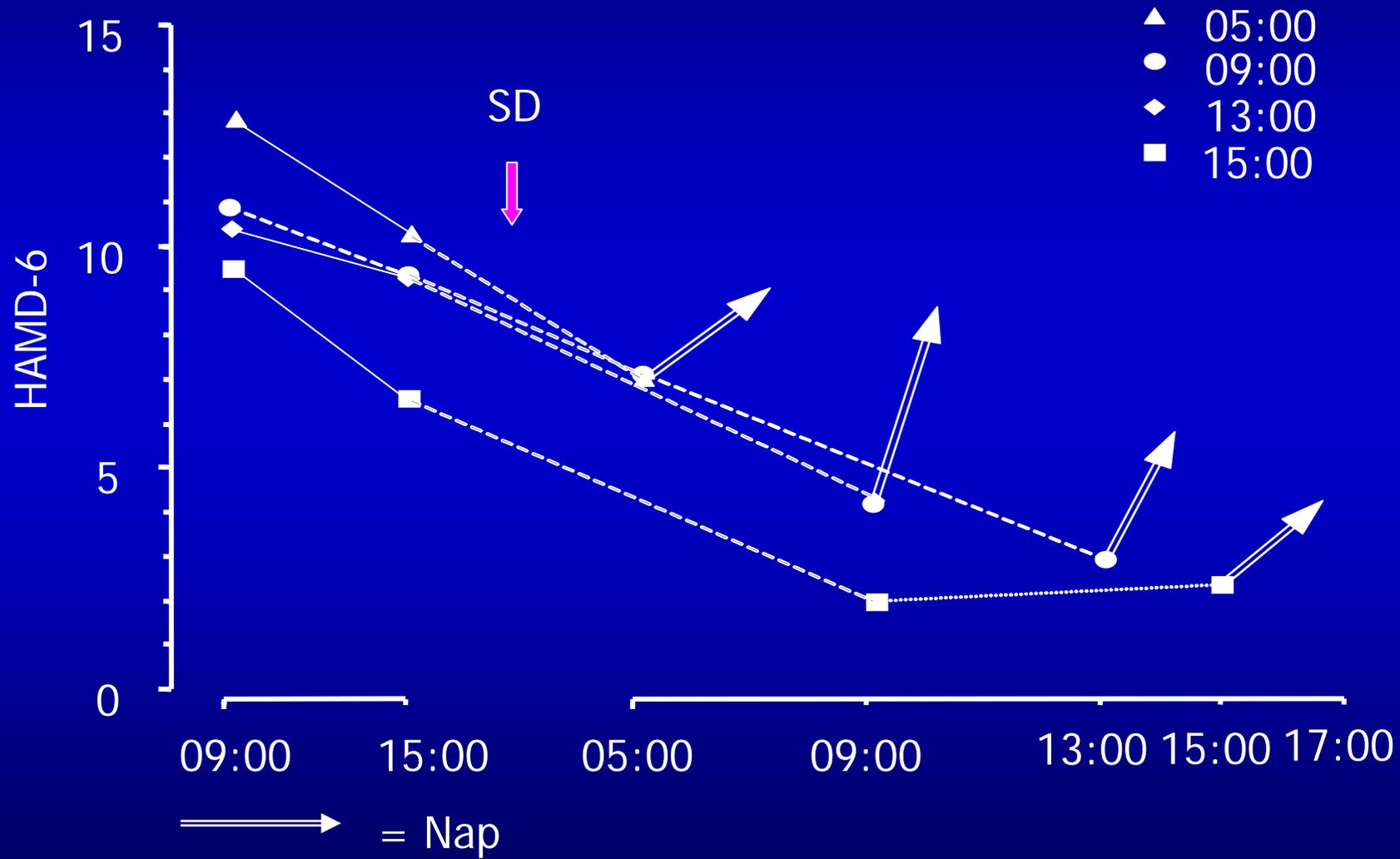
NREM  
REM



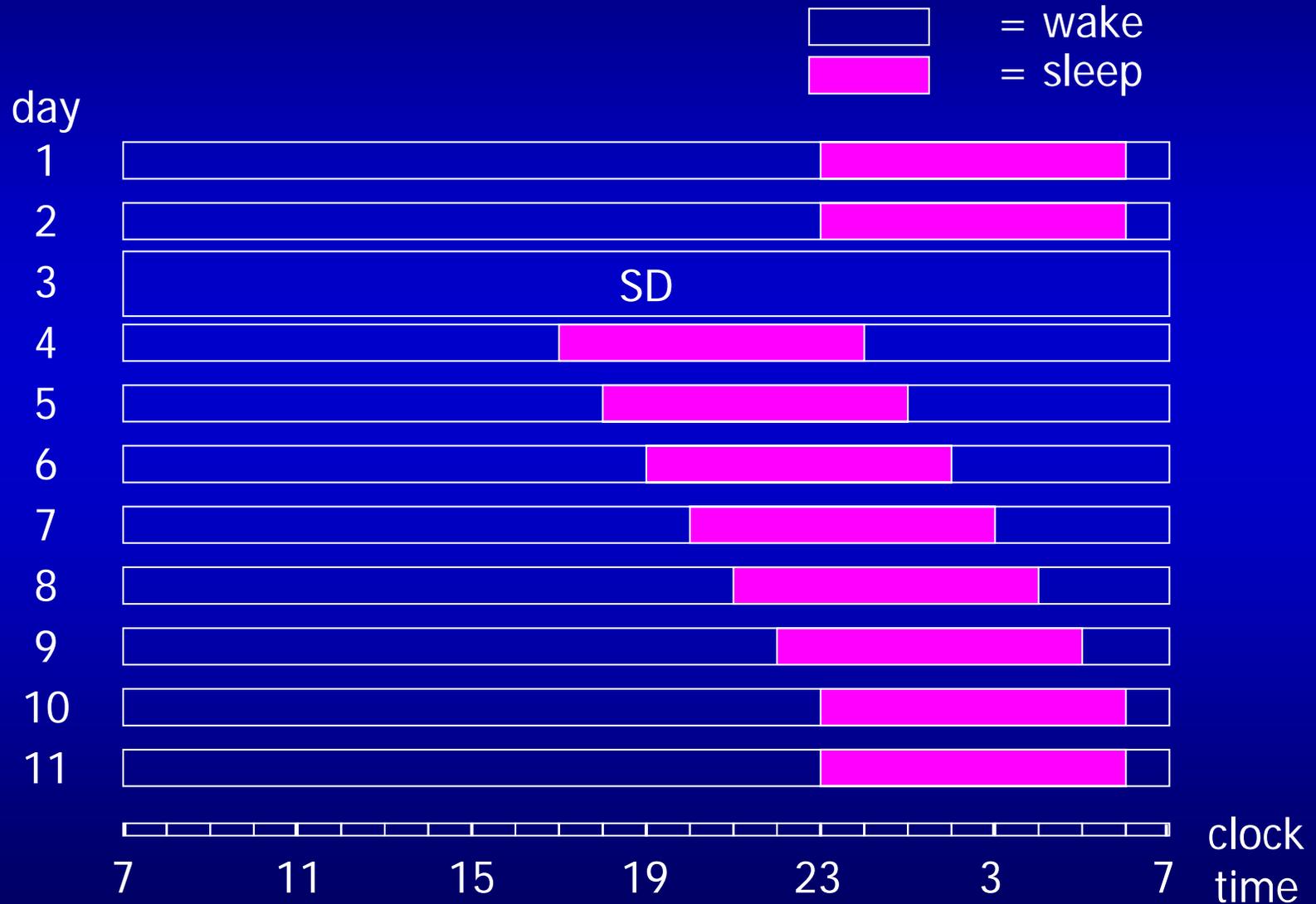
# Schlaf – „timing“ und Stimmung

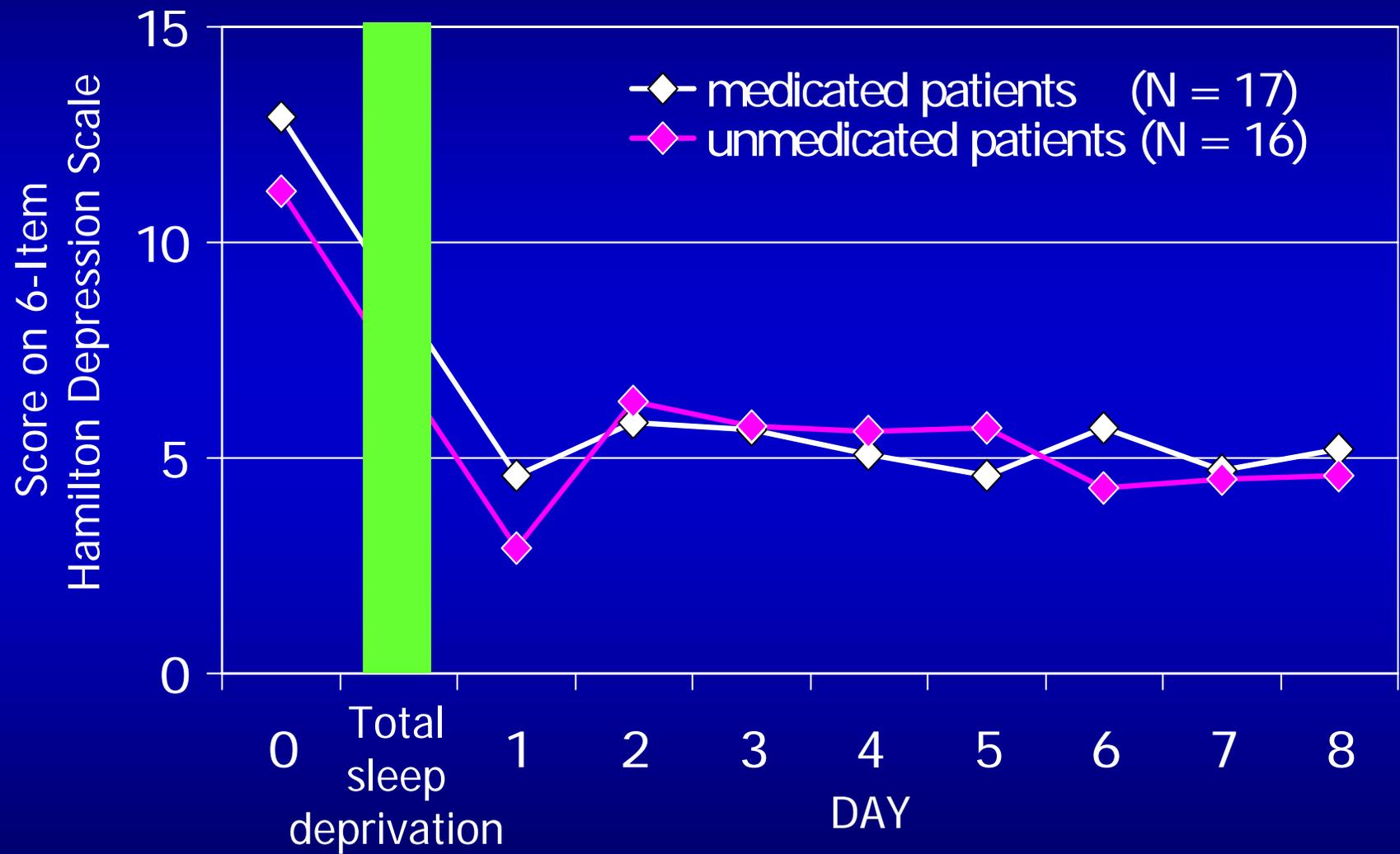
[Wehr & Goodwin, 1981]





# SD & sleep phase advance



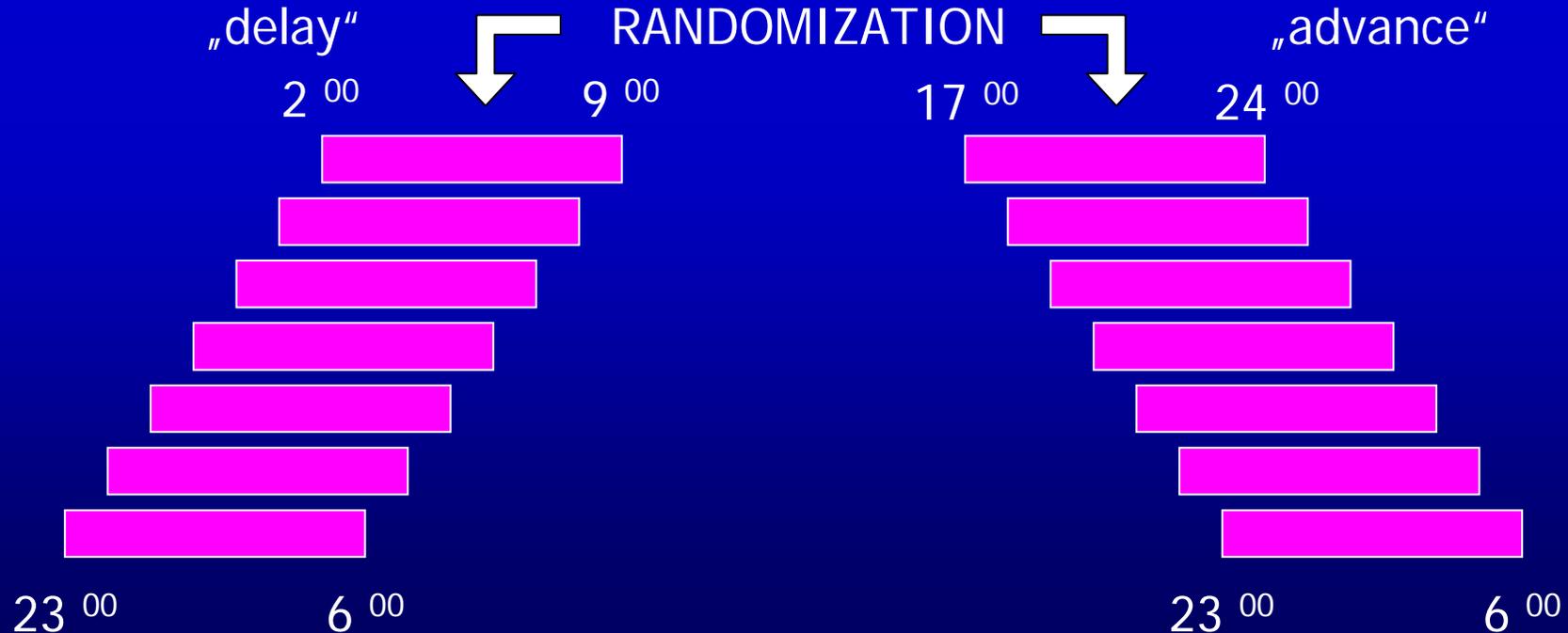


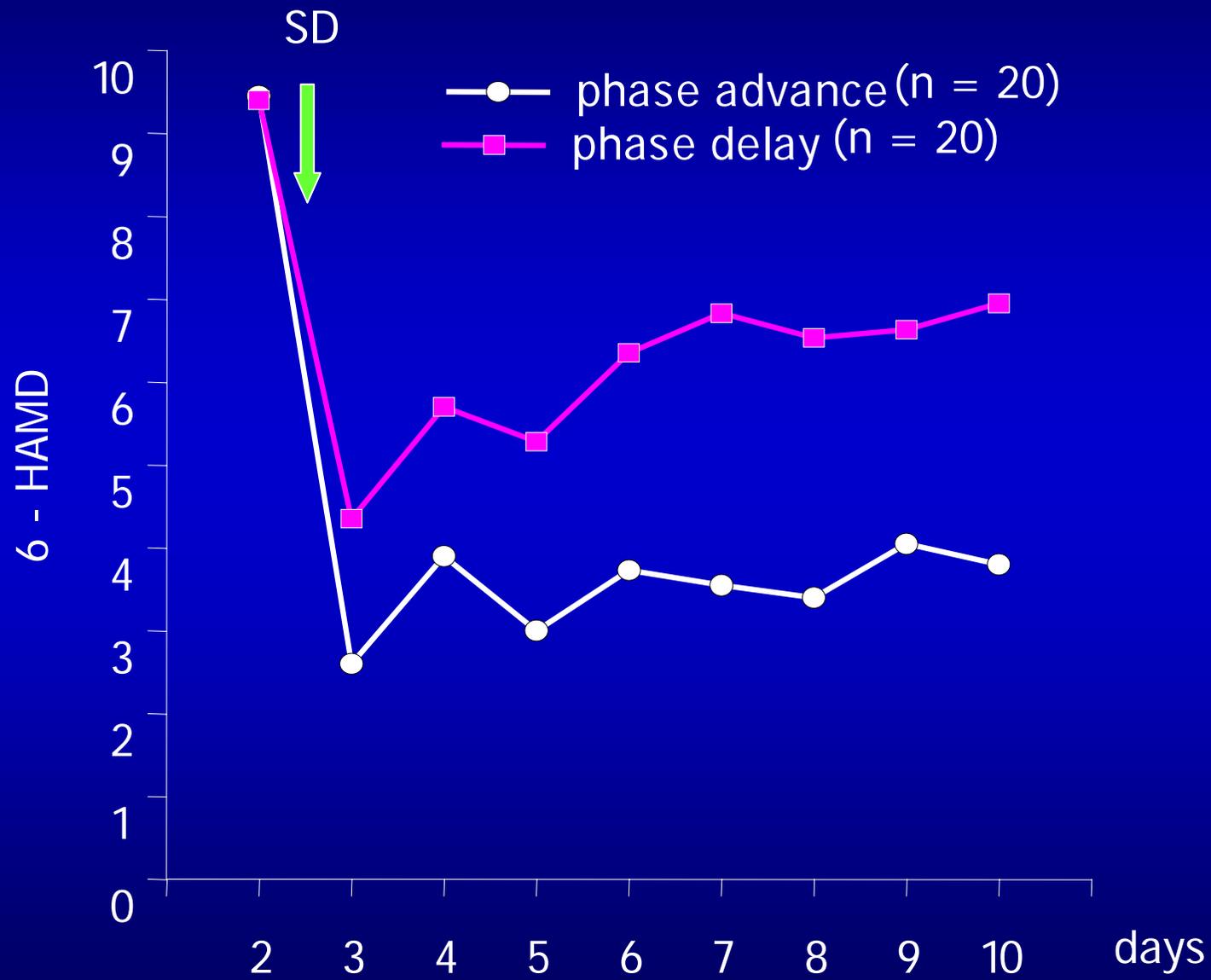
# Sleep Deprivation & Sleep Phase Advance Therapy

Design



## SLEEP DEPRIVATION





# Theories of SD effect

- Timing of sleep - sleep sensitive circadian phase
- aminergic/cholinergic imbalance
- CRF/GH - imbalance
- psychostimulant theory - DA ↑
- adenosine hypothesis
- clock genes?

# Gliederung

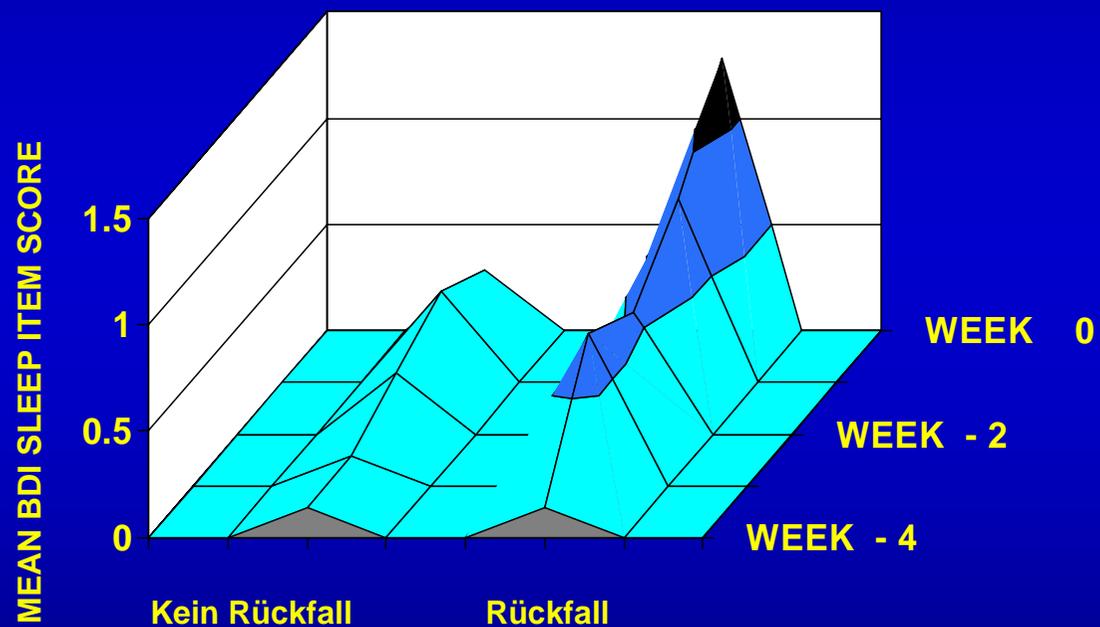
- I. Schlaf bei depressiven Patienten
- II. Insomnie und Depression
- III. Insomnie und andere psychische Störungen
- IV. Perspektiven

# Insomnie und Depression:

---

- Nur ein Symptom?
- Pathophysiologisch relevant?
- Vorpostensymptom?
- Prämorbider Trait?
- Gemeinsame Ursache ?
- Unabhängiger Riskofaktor?

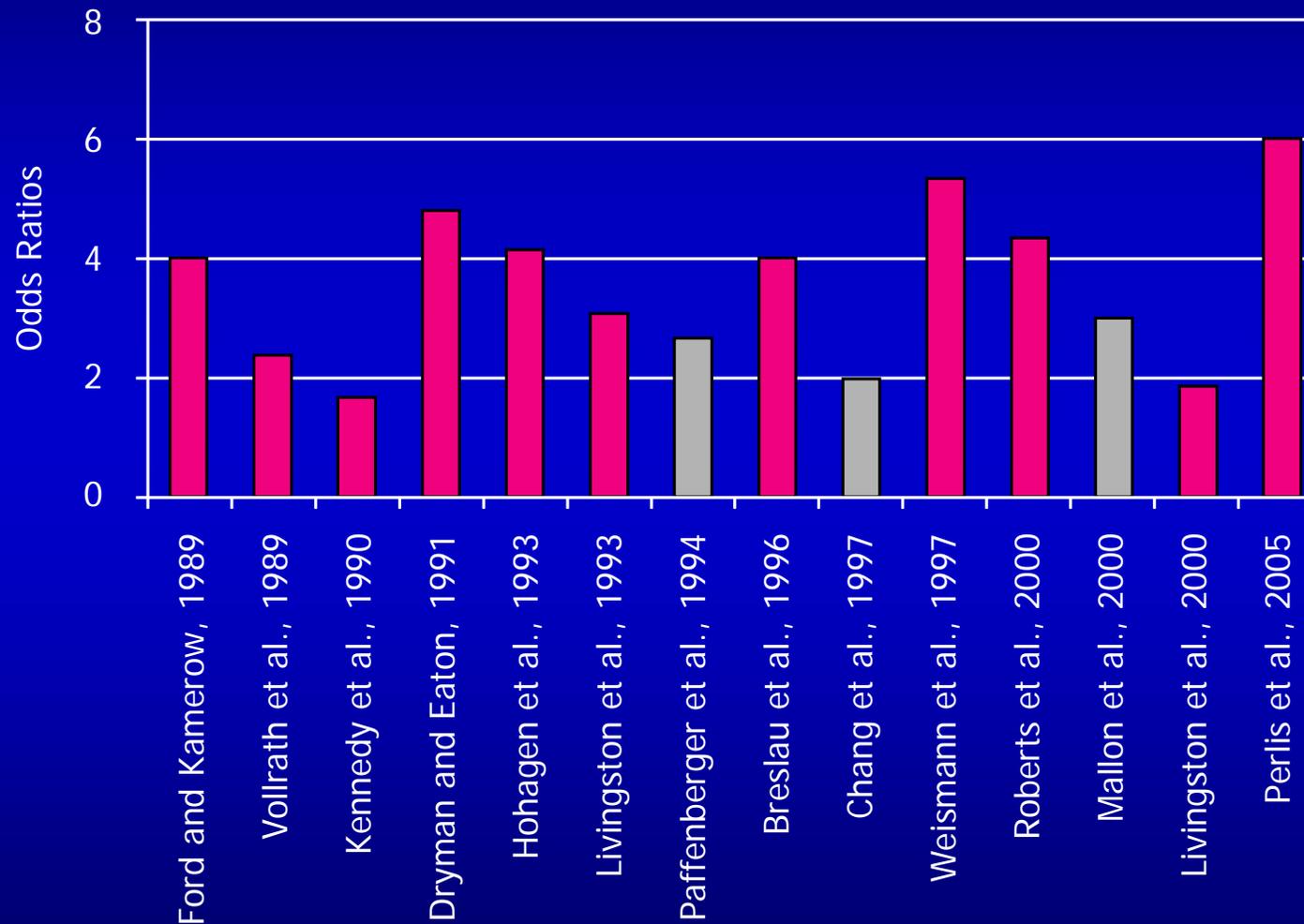
## Schlafstörungen bei Patienten mit und ohne Rückfall in die Depression



Perlis, Giles et al. Journal of Affective Disorders. 42(2): 209-212, 1997

## 14 Studien belegen dass Insomnie ein Riskofaktor für das Auftreten einer Depression ist !!!

FIGURE 1. Odds ratios for studies evaluating the association between insomnia and depression.



Red bars represent longitudinal studies up to 3 years in duration;  
grey bars represent longitudinal studies exceeding 10 years in duration.

# INFOSEITE

## Heidelberger Langzeitstudie zu Risikofaktoren und Diagnose chronischer Erkrankungen [HEIDE]

Gesundheitspsychologisches DFG-Forschungsprojekt

**Dipl.-Psych. Petra Hasselbach<sup>1</sup>,  
PD Dr. Til Stürmer<sup>2,3</sup>, Prof. Dr. Manfred Amelang<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Psychologisches Institut, Universität Heidelberg

<sup>2</sup> Abt. Pharmakoepidemiologie und Pharmakoökonomie, Brigham and Women's Hospital,  
Harvard Medical School, Boston, USA

<sup>3</sup> Abt. Präventive Medizin, Brigham and Women's Hospital,  
Harvard Medical School, Boston, USA

# INFOSEITE

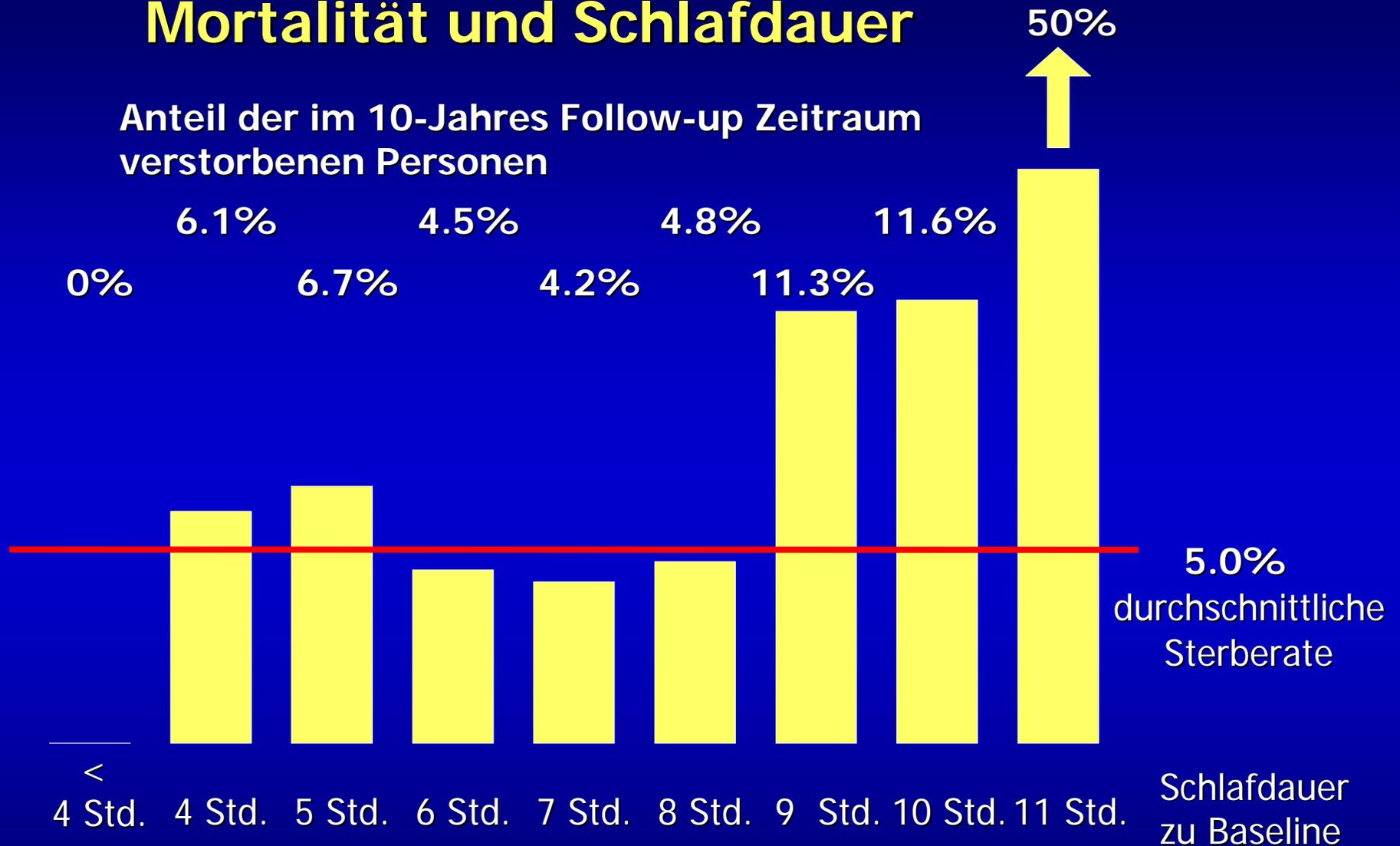
|                   | Baseline-Teilnehmer                                   | verstorbene Teilnehmer                                | nicht zur Teilnahme am FU bereit                      | FU-Teilnehmer   |          |          |           |           |
|-------------------|---|---|---|---|----------|----------|-----------|-----------|
| Zeitraum          |   |   |   |   |          |          |           |           |
|                   | 1991 - 1995   | bis 2002/2003   | 2002/2003   | 2002/2003   |          |          |           |           |
| Fallzahlen        |   |   |   |   |          |          |           |           |
| N                 | 5114  | 257   | 847   | 4010  |          |          |           |           |
| Alter             |   |   |   |   |          |          |           |           |
| Ø Alter<br>SD     | Ø 53,4 Jahre<br>± 7,2<br>99% zwischen<br>40-70 Jahren | Ø 62,5 Jahre<br>± 6,7<br>98% zwischen<br>50-80 Jahren | Ø 61,6 Jahre<br>± 7,6<br>98% zwischen<br>50-80 Jahren | Ø 61,6 Jahre<br>± 7,0<br>99% zwischen<br>50-80 Jahren |          |          |           |           |
| männlich/weiblich |   |   |   |   |          |          |           |           |
| N                 | ♂<br>2445   | ♀<br>2669   | ♂<br>169  | ♀<br>88   | ♂<br>375 | ♀<br>472 | ♂<br>1901 | ♀<br>2109 |
| %                 | 48%   | 52%   | 66%   | 34%   | 44%      | 56%      | 47%       | 53%       |

# Schlaf und Inzidenz von Depression

|                             | Hazard Ratio | Confidence Intervall | p      |
|-----------------------------|--------------|----------------------|--------|
| Schlafdauer                 | 1.0          | 0.8 - 1.2            | n.s.   |
| <hr/>                       |              |                      |        |
| Schlaflosigkeit zu Baseline |              |                      |        |
| überhaupt nicht             | 1.0          |                      |        |
| kaum                        | 1.3          | 0.9 - 1.9            | n.s.   |
| mäßig                       | 2.4          | 1.6 - 3.4            | <.0001 |
| stark                       | 4.1          | 2.5 - 6.6            | <.0001 |
| <hr/>                       |              |                      |        |
| ausreichend Schlaf          | 0.6          | 0.4 - 0.9            | .02    |

# Mortalität und Schlafdauer

Anteil der im 10-Jahres Follow-up Zeitraum verstorbenen Personen



Studienteilnehmer zu Baseline

N = 5.114

verstorbenen Studienteilnehmer im Follow-up Zeitraum

N = 257

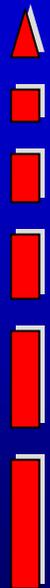


# Primäre Insomnie

## Effekte auf die psychische Gesundheit

Ford & Kamerow (1989)

“Insomniebehandlung  
als Prävention psychischer Erkrankungen”



# Nicht-medikamentöse Therapieansätze

(nach Riemann und Backhaus 1996)

Faktoren, die eine Schlafstörung  
aufrechterhalten können:

Körperliche Anspannung

Geistige Anspannung

Ungünstige Schlafgewohnheiten

Schlafbehindernde Gedanken

Maßnahmen zur Behebung von  
Schlafstörungen:

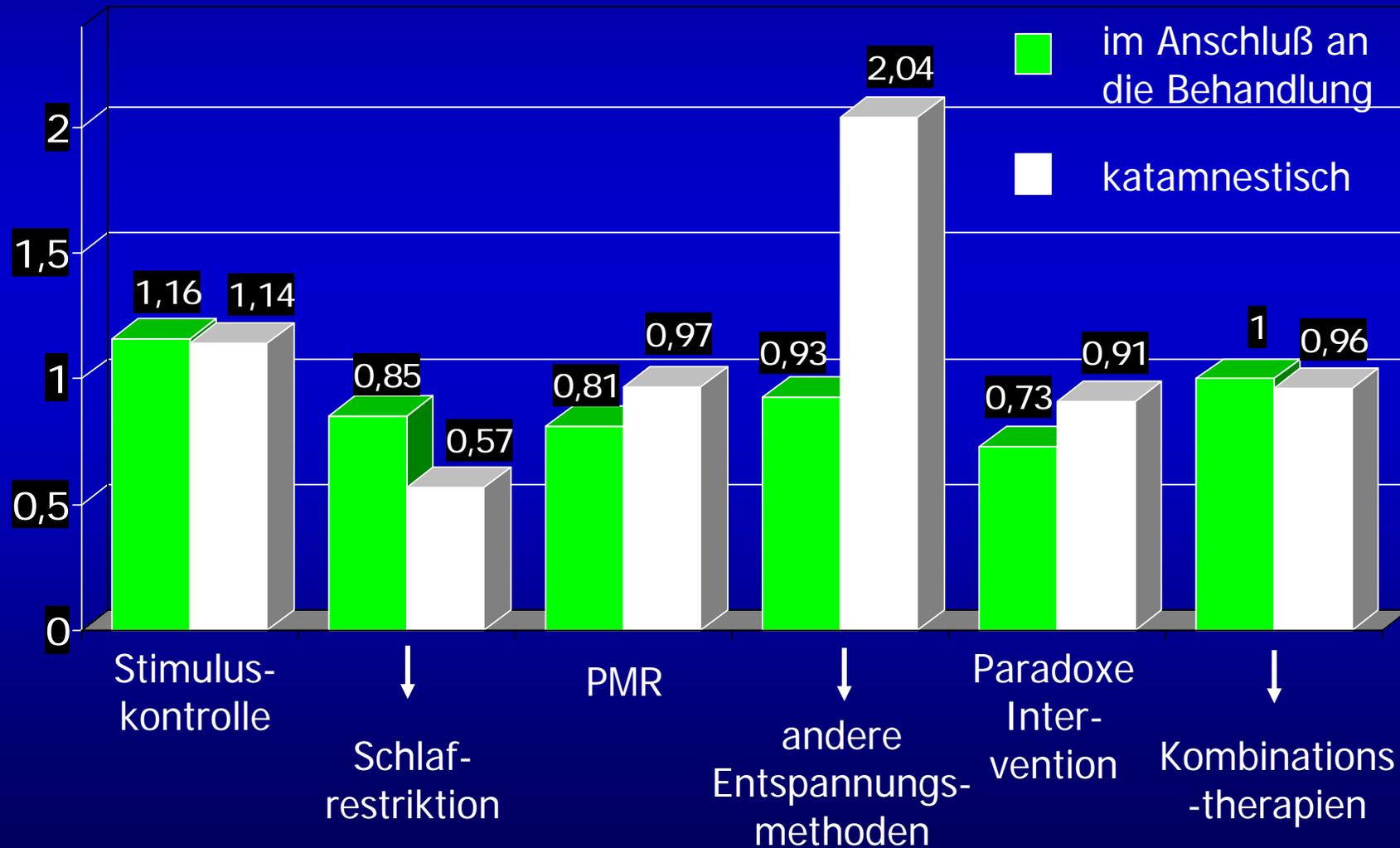
Muskelentspannung

Ruhebild, Phantasiereisen,  
angenehme Gedanken

Regeln für einen gesunden Schlaf,  
Stimuluskontrolle, Schlafrestriktion

Grübelstuhl, Gedankenstopp,  
Ersetzen negativer Gedanken und  
Erwartungen zum Schlaf durch  
schlaffördernde Gedanken

# Differentielle Effekte - Langzeiteffekte (Murtagh & Greenwood)



# Gliederung

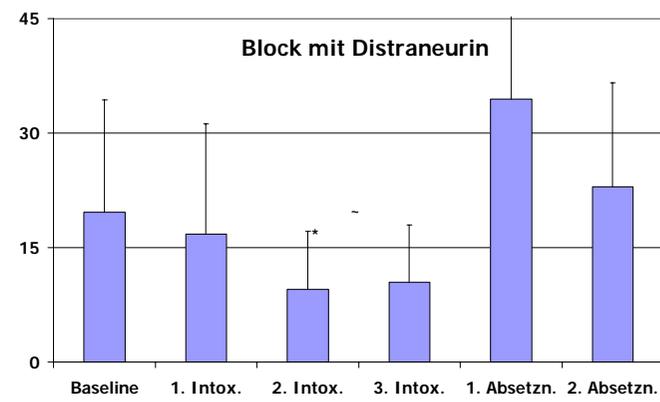
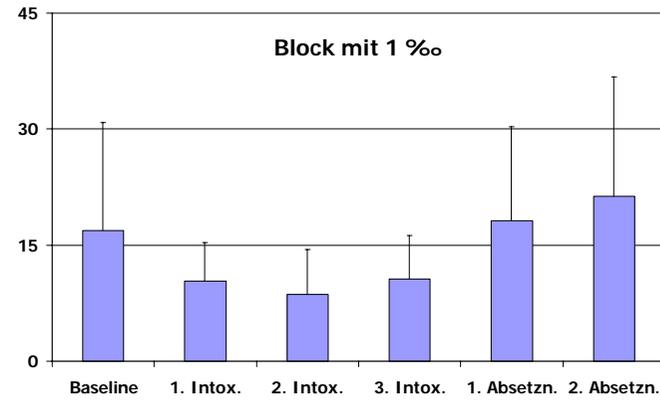
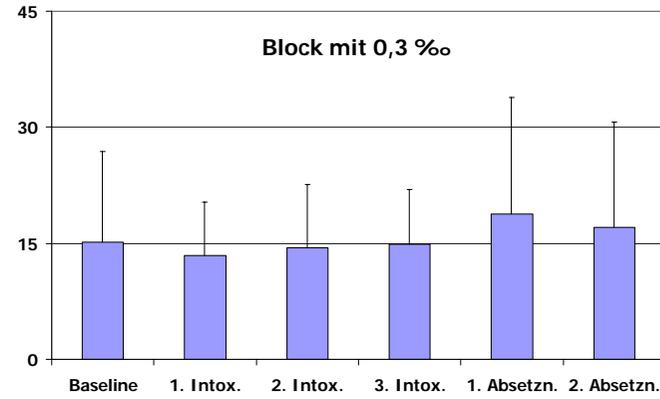
- I. Schlaf bei depressiven Patienten
- II. Insomnie und Depression
- III. Insomnie und andere psychische Störungen
- IV. Perspektiven

# Incidence (per 100) and sex-adjusted odds ratios for new occurrence of mental disorders during 3 years FU

|                          | Insomnia + | Insomnia - | OR   |
|--------------------------|------------|------------|------|
| Major Depression         | 15.9       | 4.6        | 3.95 |
| Anxiety Disorders        | 13.7       | 7.1        | 1.97 |
| Alcohol abuse dependency | 7.1        | 4.7        | 1.72 |
| Drug abuse dependency    | 4.1        | 0.6        | 7.18 |
| Nicotine dependency      | 17.8       | 8.2        | 2.41 |

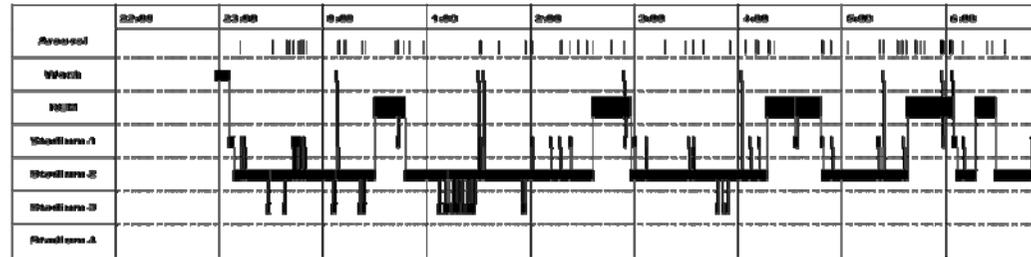
*Breslau et al., Biological Psychiatry, 1996, 39, 411-418*

### Sleep onset latency in min.



\* Einzelnacht signifikant gegenüber Baseline - Mittelwerte der 2./3 Intox.nächte signifikant gegenüber Baseline

# Gesunder Proband (M, 48 J)



# Alkoholabhängiger Patient (M, 47 J)

Zeitpunkt nach Abstinenzbeginn:  
 1 Tag  
 1 Woche  
 2 Wochen

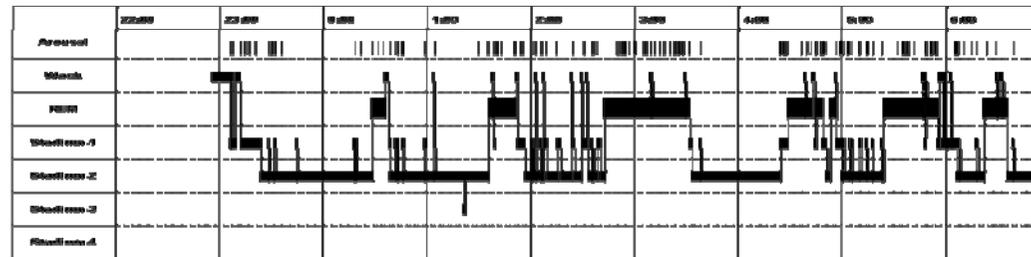


Abb. 1

# Gliederung

- I. Schlaf bei depressiven Patienten
- II. Insomnie und Depression
- III. Insomnie und andere psychische Störungen
- IV. Perspektiven

# Zukunftsperspektiven

- I. Biologische Ähnlichkeiten zwischen Depression und Primärer Insomnie?
- II. Genetische Belastung für Depression bei Patienten mit Primärer Insomnie ?
- III. Lässt sich Depression durch frühzeitige Behandlung von Insomnie verhindern?
- IV. Bedeutsamkeit insomnischer Symptome für psychische Erkrankungen generell

# **Aktuelle Insomnieforschung - zentrale Fragen**

- 1) Auswirkungen von Insomnie auf psychobiologische Prozesse?**
  - Insomnie & Gewichtsregulation, Immunsystem, Morbidität und Mortalität
  - Insomnie & Lernen und Gedächtnis
  - Insomnie & affektive Erkrankungen
  
- 2) Beschreibung der Pathophysiologie mit primärer Insomnie als zentralem Modell**
  
- 3) Insomnie als Ausdruck einer Arousal-/Hyperarousalstörung als „psychopathologische“ Dimension?**

# Danksagung:

Mathias Berger  
Bernd Feige  
Horst Gann  
Petra Hasselbach  
Magdolna Hornyak  
Fritz Hohagen  
Corinna Klöpfer  
Christoph Nissen  
Alexandra Philipsen  
Kai Spiegelhalder  
Ulrich Voderholzer