

**WACHTHERAPIE** Eine schlaflose Nacht lindert depressive Beschwerden. Den Grund dafür vermuten Neurowissenschaftler in der synaptischen Plastizität des Gehirns.

# Durchmachen gegen Depression

VON CHRISTOPH NISSEN UND MARION KUHN

**E**s ist 3 Uhr nachts. Magda Seifert\* spielt mit ihrer Betreuerin im Aufenthaltsraum der Klinik Karten. Zuvor haben die beiden bereits einen Film angesehen, Tischtennis gespielt und einen Kuchen gebacken. Dass Magda Seifert anders als die meisten anderen Patienten die Nacht wach verbringt, liegt nicht an ihrer Schlafstörung, die sie seit dem Beginn ihrer depressiven Phase vor zwei Monaten plagt. Vielmehr nimmt sie an einem Experiment teil, in dem wir untersuchen, weshalb Schlafentzug bei einer Depressionserkrankung helfen kann.

Dass die Nachtruhe depressiver Menschen häufig beeinträchtigt ist, weiß man schon lange: Sie schlafen schlechter ein und weniger tief, weshalb sie häufiger aufwachen. Daneben verkürzt sich typischerweise die Zeit vom Einschlafen bis zur ersten REM-Schlafphase (kurz für: rapid eye movement), die dann ausgesprochen lange ausfällt. Zusätzlich bewegen sich die Augen von depressiven Personen während der REM-Phase meist wesentlich häufiger als üblich. Tagsüber fühlen sie sich niedergeschlagen, unruhig und ausgelaugt. Sie grü-

beln viel und leiden unter Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Ihre Verzweiflung ist mitunter so ausgeprägt, dass sie an Selbstmord denken. Offensichtlich trägt der Gemütszustand von Menschen mit Depression auch dazu bei, dass sie keinen ruhigen Schlaf finden, was ihre Erschöpfung verstärkt. Es liegt also zunächst fern, ihnen nachts noch den Schlaf zu rauben.

Doch die bisherigen Erkenntnisse sind erstaunlich: Bei sechs von zehn Patienten verbessert sich die Stimmung schon nach einer schlaflosen Nacht. Diese so genannten Responder berichten von einem spürbaren Rückgang der Symptome – meist ab der zweiten Nachthälfte. Weder Alter, Geschlecht noch Erwartungshaltung spielen für den Erfolg der Therapie eine Rolle. Am besten wirkt sie bei denjenigen, deren Stimmung sich normalerweise nach einem ausgeprägten Morgentief im Tagesverlauf aufhellt.

Die Nebenwirkungen der Behandlung sind eher gering – etwa vorübergehende Unruhe oder Müdigkeit. Sie treten insbesondere bei den 40 Prozent der Behandelten auf, deren psychische Verfassung sich durch die Therapie nicht verbessert. Gleichwohl verstärken sich

\* Name von der Redaktion geändert



### UNSERE EXPERTEN

*Christoph Nissen* ist Chefarzt und stellvertretender Direktor an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Bern. *Marion Kuhn* ist klinische Psychologin und wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Freiburg. Beide forschen zu Schlaf und Depressionen.

## Auf einen Blick: Per Schlafentzug aus dem Stimmungstief

**1** Der Gemütszustand depressiver Menschen kann sich bereits nach einer einzigen durchwachten Nacht verbessern. Herkömmliche Behandlungen wirken üblicherweise erst nach mehreren Tagen oder Wochen.

**2** Falls die Symptome nach der Wachttherapie verschwinden, kehren sie allerdings meist zügig wieder zurück. Bestimmte Maßnahmen, wie etwa das Verschieben von Schlafphasen, senken die Rückfallquote.

**3** Forscher nehmen an, dass sich die Synapsen im Gehirn während einer Depression nicht mehr wie bei Gesunden vernetzen. Therapeutischer Schlafentzug hilft womöglich deshalb, weil er dem entgegenwirkt.

die Symptome ihrer Depressionserkrankung nur ganz selten.

In den Wochen zuvor fühlte sich Magda Seifert zunehmend schlechter. Sie zog sich zurück und war nicht mehr fähig zu arbeiten. Zuletzt lag sie tagelang nur noch im Bett und grübelte. Ihre Schwester brachte sie schließlich in die Klinik. Hier bekommt die Patientin nun Medikamente gegen ihre Depression und macht eine Psychotherapie, außerdem hat ihr Tagesablauf eine feste Struktur. Bis diese Maßnahmen Wirkung zeigen, werden aber noch zwei bis vier Wochen vergehen.

Demgegenüber könnte Schlafentzug ihre Stimmung bereits nach nur einer Anwendung aufhellen. Die beeindruckenden Berichte anderer Leidensgefährten machen Magda Seifert Hoffnung: Ihre Zimmernachbarin erzählt etwa, dass sie sich nach der Wachttherapie seit vielen Monaten wieder gefreut habe, die Vögel singen

zu hören. Ein anderer Patient verdeutlicht das positive Ergebnis sehr anschaulich: Nach dem Schlafentzug fühle er sich wie »weiß angestrichen«, dort, wo zuvor nur »schwarz« war. Auch dem Klinikpersonal bleiben die Veränderungen nicht verborgen: Die Betroffenen seien nach der Behandlung lebendiger, besser gelaunt, und ein Merkmal der Depression, die verlangsamten Bewegungsabläufe – so genannte psychomotorische Hemmungen –, geht zurück.

### Nachtruhe verschieben – Rückfall vorbeugen

Limitiert wird der therapeutische Nutzen der Wachttherapie allerdings durch eine hohe Rückfallrate: Nach der ersten durchschlafenen Nacht liegt sie bei bis zu 80 Prozent. Und selbst Schlafepisoden am Tag von nur wenigen Minuten können die positive Wirkung abschwächen oder sogar ganz aufheben. Es gibt jedoch verschiedene Möglichkeiten, dem entgegenzuwirken, darunter die so genannte Schlafphasenvorverlagerung. Bei dieser Methode verschiebt man die Bettruhe der Patienten täglich jeweils um eine Stunde: Am Tag direkt nach dem Schlafentzug gehen sie bereits um 17 Uhr zu Bett und müssen dann um Mitternacht wieder aufstehen. Am zweiten Tag beginnt ihre Bettruhe um 18 Uhr und endet um 1 Uhr am darauf folgenden Tag. Dieses Schema wird so lange fortgesetzt, bis die Betroffenen nach sieben Tagen wieder eine gewöhnliche Bettzeit von 23 bis 6 Uhr haben. Mit dieser Vorgehensweise kann man einen Rückfall bei rund zwei Drittel der Responder verhindern.

Auch eine Lichttherapie im Anschluss an den Schlafentzug kann den antidepressiven Effekt über mehrere Tage aufrechterhalten. Hierzu setzen sich die Patienten in den Tagen nach der durchwachten Nacht jeweils morgens für mindestens eine halbe Stunde einer sehr intensiven Lichtquelle aus. Der Wirkmechanismus ist hierbei noch unklar. Womöglich sorgt die Helligkeit dafür, dass der Schlafrhythmus dauerhaft im Takt bleibt; denn bei Menschen mit Depression tickt die innere Uhr manchmal falsch.

Bereits kurz nach der stationären Aufnahme fragten wir Magda Seifert, ob sie an einer Studie teilnehmen möchte, in der wir die Mechanismen des therapeutischen Schlafentzugs bei Depression erforschen. Unsere Patientin musste nicht lange überlegen – zum einen,

weil sie die Chance auf eine rasche, wenn auch kurzfristige Verbesserung ergreifen wollte, und zum anderen, um die Wissenschaft zu unterstützen: Sollte sie nicht auf die Therapie ansprechen, so könnte sie wenigstens dazu beitragen, dass man die Erkrankung besser versteht und neue Therapieverfahren entwickelt.

### Neurone vernetzen sich nicht richtig

Für uns Wissenschaftler ist die Wachttherapie besonders interessant, da wir im Abstand von nur einem Tag einen Patienten sowohl in einem depressiven als auch in einem deutlich verbesserten Gemütszustand untersuchen können. Die Ergebnisse bisheriger Studien lassen Forscher vermuten, dass der antidepressive Effekt der Wachttherapie mit der so genannten synaptischen Plastizität unseres Gehirns zusammenhängt. Das ist die Fähigkeit von Neuronen, die Stärke der Signale an ihren Verbindungsstellen, den Synapsen, anzupassen. Unter anderem kann das geschehen, indem die synaptischen Kontakte effizienter arbeiten oder indem sie ihre Querschnittsfläche vergrößern oder verkleinern. Mitunter bauen sich die Verknüpfungen auch vollständig auf oder ab.

Auf diese Weise entwickelt sich das neuronale Netzwerk stetig weiter, wodurch es Informationen verarbeitet und neue Gedächtnisinhalte anlegt. Neurowissen-

schaftler fanden Hinweise darauf, dass die synaptische Plastizität während einer Depression gemindert ist. Dies beobachteten sie, indem sie die Gehirne von Tieren untersuchten, die depressionsähnliche Symptome zeigten.

Studien unserer Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Freiburg deuten darauf hin, dass es sich beim Menschen ähnlich verhält. Da wir im Gehirn unserer Probanden nicht direkt die synaptische Plastizität beeinflussen und beobachten konnten, nutzten wir dafür eine indirekte, bereits etablierte Methode, die so genannte paired associative stimulation (PAS): Zunächst erregten wir mit Hilfe der so genannten transkraniellen Magnetstimulation (TMS) einen Bereich der Hirnrinde, der einen Handmuskel steuert. Wir maßen dann, wie sehr der Reiz den Muskel unserer Probanden aktivierte. Anschließend kombinierten wir die TMS mit einer wiederholten elektrischen Stimulation des zugehörigen Nervs direkt am Arm. Letzteres bewirkte, dass Signale in die entgegengesetzte Richtung flossen, also in den Gehirnbereich, der den Muskel kontrolliert. Die gekoppelten Reize lösten nun einen neuronalen Lernprozess aus: Nervenzellen, die gleichzeitig stimuliert werden, verknüpfen sich stärker miteinander. Mit diesem Vorgehen regten wir daher die synaptische Plastizität an.

### Symptome einer depressiven Episode gemäß der International Classification of Diseases (ICD-10)

- gedrückte Stimmung
- Verlust von Interessen oder Freude
- Verminderung des Antriebs oder erhöhte Ermüdbarkeit

#### Zusatzsymptome sind:

- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit
- negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Schlafstörungen
- verminderter Appetit
- Suizidgedanken, Selbstverletzungen oder Suizidhandlungen

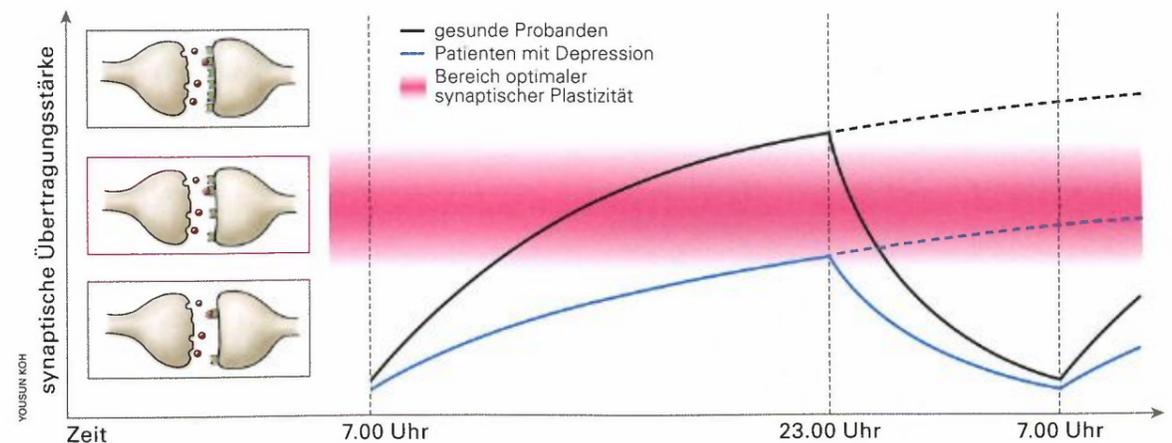
Die Symptome müssen dabei im Wesentlichen beeinflusst von äußeren Umständen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen anhalten. Je nach Anzahl und Ausprägung liegt eine leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode vor. Ärzte müssen zudem bestimmte körperliche Erkrankungen, Drogen oder Medikamente als Ursache ausschließen.

### Synaptisches Plastizitätsmodell von therapeutischem Schlafentzug bei Depression

Tagsüber speichert das Gehirn erworbenes Wissen ab, indem es neue Gedächtnisspuren anlegt. Dabei erhöhen sich die Übertragungsstärken zwischen den Neuronen stetig – unter anderem bilden sich mehr Bindungsstellen für Botenstoffe an den Nervenzellen (Bildchen links). Vermutlich existiert ein Zustand des neuronalen Systems (rosa Balken), in

welchem sich die Synapsen optimal anpassen können. Zum Tagesende beginnen die Übertragungsstärken diesen zu überschreiten. Schläft man nun, fallen diejenigen, die für irrelevante Gedächtnisinhalte codieren, wieder auf das Ursprungsniveau. Bleibt man wach, steigen sie hingegen weiter (schwarze gestrichelte Linie), und das Nervenzellennetzwerk funktioniert nur noch

eingeschränkt. Patienten mit Depression erreichen den Zustand optimaler Plastizität hingegen erst durch Schlafentzug (blaue gestrichelte Linie). Das Modell basiert auf der Annahme, dass synaptische Übertragungsstärken bei depressiven Menschen verringert sind. Hinweise darauf fand man in Tierversuchen und elektrophysiologischen Studien an Menschen.



## Der Ablauf einer Wachtherapie

Der Patient schläft eine Nacht gar nicht und verschiebt in den anschließenden Tagen seine Zubettgehzeiten jeweils um eine Stunde nach hinten. Was die Person während der schlaflosen Nacht tut, beeinflusst den Effekt der Therapie nicht. Es hat sich jedoch bewährt, im Voraus die geplanten Aktivitäten aufzuschreiben: etwa spazieren gehen, Kreuzworträtsel lösen, kochen, lesen oder fernsehen. Bereits kurze Schlafepisoden von wenigen Minu-

ten schwächen die Wirkung ab oder können sie sogar ganz aufheben. Dementsprechend sollte sich der Patient während der Wachtherapie nicht hinlegen. Nach ärztlicher Rücksprache können Betroffene die Methode auch zu Hause durchführen. Verspüren sie jedoch Symptome wie starke Unruhe oder Todesgedanken, müssen sie unmittelbar einen Arzt kontaktieren.

Die Wachtherapie eignet sich nicht für Menschen, die an einer

bipolaren affektiven Störung leiden, also depressive Episoden im Wechsel mit manischen erleben. Schlafentzug kann eine Manie begünstigen. Auch Patienten mit Epilepsie sollten auf die Therapie verzichten, da ein Schlafdefizit ihre Krampfschwelle senkt. Selbstmordgefährdete oder psychotische Personen müssen ebenfalls von der Methode absehen. In diesen Konstellationen ist die Behandlung noch nicht ausreichend erforscht.

Wie erwartet, klappte das auch – zumindest bei den gesunden Versuchsteilnehmern. Das zeigte sich daran, dass ihr Handmuskel letztlich stärker auf die TMS reagierte als zu Beginn. Bei den Patienten mit Depression war dieser Befund hingegen deutlich schwächer ausgeprägt, was auf eine verminderte synaptische Plastizität hindeutet. Klang die akute depressive Episode ab, normalisierte sich auch die Beeinträchtigung wieder. Wir schließen daraus, dass es sich nicht etwa um eine unveränderbare Eigenschaft handelt, sondern um einen möglichen neuronalen Mechanismus der depressiven Symptomatik.

Nun stellten wir uns die Frage, wie der Schlafentzug dem entgegenwirken kann. Gemäß der »Synaptischen Homöostase-Hypothese« erhöhen sich die Übertragungsstärken zwischen den neuronalen Verknüpfungen im Wachzustand, da man mit der Umwelt interagiert und fortwährend neues Wissen abspeichert. Die Nachtruhe sorgt dann dafür, dass das neuronale Netzwerk nicht überlastet wird. Nur relevante Gedächtnisspuren verfestigen sich, die übrigen synaptischen Übertragungsstärken fallen hingegen wieder auf das Ausgangsniveau.

Man kann sich das in etwa so vorstellen wie bei einem Radio, das im Tagesverlauf immer lauter wird und schließlich übersteuert. Am Ende des Tages versteht man kaum noch etwas und muss die Lautstärke deshalb schließlich wieder auf ein geeignetes Maß herunterregeln. Im Gehirn könnte das im übertragenen Sinne während der Nachtruhe geschehen (siehe »Synaptisches Plastizitätsmodell von therapeutischem Schlafentzug bei Depression«, S. 83). Genau das bestätigte auch unsere Studie indirekt: Schließen die gesunden Probanden ausreichend, funktionierte ihre synaptische Plastizität wie erwartet. Nach einer schlaflosen Nacht war dies jedoch nicht mehr der Fall – ihr neuronales Netzwerk konnte sich nicht wie gewöhnlich anpassen.

Bei Patienten mit einer Depression versetzt unserer Theorie nach erst der Schlafmangel ihr Gehirn in einen Zustand, in dem sich Nervenzellen angemessen neu vernetzen können. Ihr System muss zunächst in einen optimalen Bereich kommen. Bildlich gesprochen: Das »Radio« ist anfangs zu leise – erst die durchwachte Nacht regelt den Ton ausreichend hoch, so dass man auch etwas hört.

Es ist 7 Uhr. In den vergangenen zwei Stunden hat Magda Seifert bereits einen Spaziergang gemacht und gefrühstückt. Jetzt stehen ihr eine Reihe von Untersuchungen bevor: die transkranielle Magnetstimulation, ein Elektroenzephalogramm (EEG), das ihre Hirnströme aufzeichnet, sowie ein Aufmerksamkeits- und Gedächtnistest. Anschließend ist sie zwar müde, fühlt sich aber deutlich besser als gestern. Sie ist lebendiger, redet viel und lacht sogar hin und wieder. Zudem hat sie Hoffnung geschöpft, dass sie nicht dauerhaft krank bleibt. Damit der Effekt so lange wie möglich anhält, wird sie nun ihre Schlafphasen verschieben. Heute ist bereits um 17 Uhr Bettzeit. Eine Pflegekraft wird sie um Mitternacht wieder wecken. Wir sind zuversichtlich, dass es ihr dann immer noch so gut geht wie am Morgen davor. ★

### QUELLEN

- Kuhn, M. et al.: State-Dependent Partial Occlusion of Cortical LTP-Like Plasticity in Major Depression. *In: Neuropsychopharmacology 41, S. 1521–1529, 2016*
- Tononi, G., Cirelli, C.: Sleep Function and Synaptic Homeostasis. *In: Sleep Medicine Reviews 10, S. 49–62, 2006*
- Wolf, E. et al.: Synaptic Plasticity Model of Therapeutic Sleep Deprivation in Major Depression. *In: Sleep Medicine Reviews 30, S. 53–62, 2016*

Der Artikel im Internet:  
[www.spektrum.de/artikel/1409102](http://www.spektrum.de/artikel/1409102)