



Schlafstörungen und Depression

Melatonin taktet die innere Uhr neu

DIETER KUNZ, BERLIN



PD Dr. med. Dieter Kunz,
St. Hedwig-Krankenhaus
Berlin, Deutsches
Herzzentrum Berlin und
Institut für Physiologie,
Charité – Universitäts-
medizin Berlin

■ Melatonin ist kein Schlafmittel! Zum richtigen Zeitpunkt gegeben, stärkt Melatonin die durch das zirkadiane System vorgegebene nächtliche Schlafbereitschaft mit der Folge eines qualitativ gut ausgeprägten Schlafes ausreichender Länge. Damit unterstützt Melatonin die Funktionen von Schlaf. Die Wirkung von Melatonin ist zeitabhängig. Eingesetzt am späten Abend (21 bis 23 Uhr bei Schichtarbeitersyndrom) stärkt es die Amplitude zirkadianer Rhythmen, eingesetzt am frühen Abend (18 bis 19 Uhr bei Spättypen) verschiebt es die Phase des zirkadianen Systems nach vorn, eingesetzt in den Morgenstunden verschiebt es die Phase nach hinten. Dementsprechend dürfen melatonerge Substanzen nicht vor dem Tagschlaf nach einer Nachtschicht eingenommen werden.

Zirkadiane Rhythmusstörungen sind als isolierte Erkrankungen in Schlafmedizin und Psychiatrie operationalisiert. Mit hoher Wahrscheinlichkeit stellen sie begleitende sowie ursächliche Phänomene schlafbezogener wie affektiver Störungen dar. Eine Optimierung der Funktionsweisen des zirkadianen Systems erscheint gewinnbringend für unterschiedliche psychiatrische Erkrankungen. Melatonin allein besitzt keine antidepressive Wirkung. Da zirkadiane Rhythmusstörungen aber häufig mit affektiven Störungen assoziiert sind, können melatonerge Substanzen diesen Teilaspekt positiv beeinflussen. Melatonerge Substanzen sind Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit Alpträumen und REM-Schlaf-Verhaltensstörung.

Historie von Melatonin

Der wichtigste Produktionsort für Melatonin ist die Epiphyse. Die Glandula pinealis ist eine der zuerst identifizierten, zerebralen Strukturen. Sie wurde schriftlich erstmalig erwähnt bei von Galen (130 bis 200 nach Christi Geburt). Griechische Philosophen hielten die Pinealis für den Sitz der Seele; eine Idee, die fälschlicherweise häufig dem französischen Philosophen Descartes zugeschrieben wird. Die Initialzündung für die moderne Melatoninforschung war seine Strukturbeschreibung 1958 durch den Dermatologen Aaron Lerner. Der Anstoß zur Erforschung des Einflusses von Melatonin auf den Schlaf kam ebenfalls von Lerner. Nach einem Selbstversuch mit 100 mg Melatonin berichtete er, dass er keinerlei Nebenwirkungen bemerkt habe, außer dass er müde geworden sei. 1963 berichtete Richard Wurtman, dass Melatonin ausschließlich während der Dunkelheit in den Kreislauf sezerniert wird und zwar unabhängig davon, ob das Säugetier nacht-

oder tagaktiv ist. Während diese Erkenntnis für physiologische Abläufe beim Tier Bedeutung hatte, glaubte man, dass der Mensch unabhängig sei vom äußeren Hell-Dunkel Rhythmus und seine zirkadianen Rhythmen durch soziale Zeitgeber synchronisiert würden. Daher stellte 1981 die Entdeckung von Alfred Lewy, dass während der dunklen Nacht appliziertes helles Licht endogenes Melatonin auch beim Menschen unterdrückt, einen Meilenstein in der Chronobiologie und Melatoninforschung dar. Erstmals war gezeigt worden, dass auch die menschliche Physiologie vom Zeitpunkt und von der Dauer der Einwirkung des (natürlichen) Lichtes beeinflusst wird.

Anfang der 1990er-Jahre des vergangenen Jahrhunderts wuchs das Interesse an Melatonin sprunghaft an. Die Forschung ergab Hinweise dafür, dass Melatonin so unterschiedliche Prozesse wie Immunmodulation, Tumorstoffwechsel, Sauerstoffradikalfang und Kalziumstoffwechsel beeinflusst. 1995 erschien das Buch „The Melatonin Miracle“, in dem Melatonin wahre Wunderwirkungen zugeschrieben wurden. Das Buch wurde zum Bestseller und am Ende des Jahres 1995 nahmen geschätzte 60 Millionen US-Amerikaner täglich Melatonin ein. Ein den Hypothesen des oben genannten Buches zugrunde liegendes Basisexperiment wurde kurz darauf als nicht replizierbar eingeschätzt. Seither wurden neue Ergebnisse aus der Melatoninforschung skeptisch betrachtet.

Zirkadiane Rhythmusstörung, Schlaf und Depression

In den vergangenen 15 Jahren wurde eine Vielzahl an Studien zur Beeinflussung von Melatonin auf den menschlichen Schlaf durchgeführt. Melatonin wurde hier als klassisches Hypnotikum bei Patienten und Gesunden eingesetzt. Zielvariablen waren zumeist verkürzte Einschlafzeit, verlängerte Gesamtschlafzeit, erhöhte Schlaffeffizienz sowie verringerte Wachzeiten nach dem Einschlafen. Die postulierte Wirkungsweise war eine akut hypnotische, sodass mit einer Ausnahme in sämtlichen Studien ein Crossover-Design gewählt wurde. Wie unten gezeigt wird, besitzt Melatonin aber nur eine indirekte Wirkung auf den Schlaf. Der Effekt entsteht über Tage und überdauert die Zeit der Einnahme zum Teil über Wochen. Damit können in einem Crossover-Design die Effekte von Melatonin auf den Schlaf noch nicht bewiesen werden. Darüber hinaus besitzt Melatonin nur eine sehr geringe akuthypnotische Wirkung. Zum richtigen Zeitpunkt gegeben wirkt Me-

Melatonin ist kein Hypnotikum, sondern besitzt eine indirekte Wirkung auf den Schlaf.

latonin normalisierend. Schlaf beim Gesunden ist nicht optimierbar und wird dementsprechend auch durch Melatonin nicht verändert.

Syndrom der verzögerten Schlafphase

Das Syndrom der verzögerten Schlafphase ist keine Störung im eigentlichen Sinn. Das zirkadiane System gibt den Zeitrahmen eines qualitativ optimalen Schlafes vor, der bei der Mehrheit der Bevölkerung im Mittel zwischen 22 Uhr und 23 Uhr abends beziehungsweise sechs und sieben Uhr morgens liegt. Bei rund 20% der Normalbevölkerung ist diese Phase in die frühen Morgenstunden verschoben, bei rund 10% in den frühen Abend. Falls die jeweiligen Personen zu dem für sie durch das zirkadiane System vorgegebenen Zeitpunkt schlafen, ist der Schlaf ausreichend lang und qualitativ gut ausgeprägt. Leistungseinbußen am Tage treten nicht auf. Aus sozialen Gründen ist dies aber nur bei wenigen der betroffenen Personen möglich, sodass zum Beispiel ein Spättyp, der gegen sechs bis sieben Uhr morgens aufstehen muss, gegen 23 Uhr zu Bett geht; ein Zeitpunkt, zu dem ihn sein zirkadianes System wachhält. Umgekehrt wird er vom Wecker zu einem Zeitpunkt geweckt, an dem er noch nicht ausgeschlafen hat und sein zirkadianes System maximale Schlafbereitschaft unterstützt. Die Konsequenz ist „Morgenschläfrigkeit“, die eine biologische Grundlage besitzt. Die Personen sind schläfrig, dysthym, haben keinen Hunger und erreichen ihre normale Leistungsfähigkeit nicht.

Lange wurde davon ausgegangen, dass das zirkadiane System beim Menschen im Wesentlichen durch soziale Zeitgeber wie zum Beispiel Schlafen und Wachsein, Mahlzeiten und motorische Aktivität getaktet wird. Während Essen eine Sonderrolle in dem Sinne einzunehmen scheint, dass der optimale Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme vom Rest der zirkadianen Rhythmik entkoppelt werden kann, sind auch beim Menschen die überragenden Zeitgeber Licht und Dunkelheit. Blinde, die ausschließlich sozialen Zeitgebern ausgesetzt sind, haben zu mindestens einem Drittel der Betroffenen einen freilaufenden Rhythmus, das heißt ihr endogener zirkadianer Rhythmus synchronisiert sich nicht mit dem äußeren 24-Stunden-Tag. Damit ist ein Umstellen des zirkadianen Systems bei Früh- und Spättypen, zum Beispiel durch Disziplin, kaum vorstellbar. Diesbezügliche Versuche führen regelhaft zu Verkürzung des Nachtschlafes, was zu einer Abnahme des Einflusses des zirkadianen Systems auf die Schlaf-Wach-Regulation führt. Schlaf wird dann überwiegend homöostatisch reguliert, was zu einer Verkürzung führt. Es ist zu erwarten, dass hieraus Störungen aus jedem Bereich der Medizin die Folge sein können. In erster Linie sind hier die für Schlafdeprivation beziehungsweise Schichtarbeit bekannte erhöhte Vulnerabilität in Bezug auf depressive Störungen, Abhängigkeitserkrankungen, metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen sowie Tumorerkrankungen zu nennen.

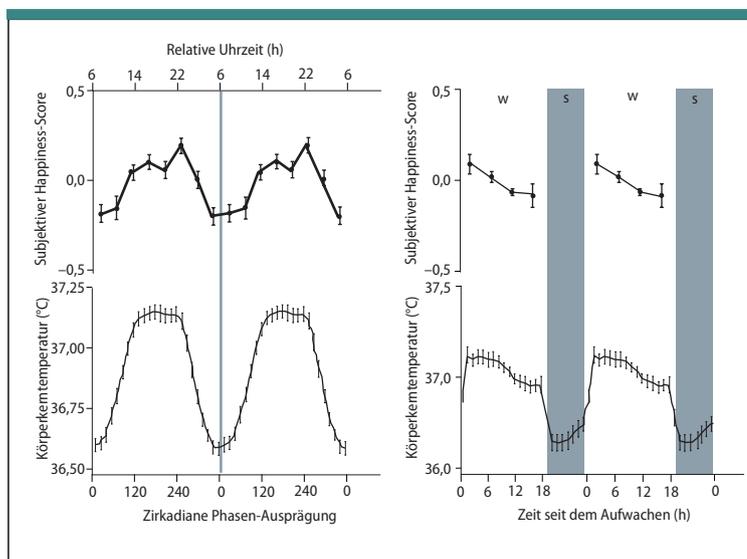


Abb 1: Einfluss der Zeit vorherigen Wachseins (rechts) sowie des zirkadianen Systems (links) auf „subjective happiness“. Die Untersuchungen stammen aus Zeitisolationsstudien, in denen entweder ein 28- oder 30-Stunden-Tag für mindestens 30 Tage eingehalten wurde (Boivin et al. Arch Gen Psychiatry 1997).

Charakteristische Merkmale der Depression sind ein „Morgentief“ und ein „Abendhoch“. Dieses erscheint einfach erklärt durch die zirkadiane Variation auf der Verhaltensebene. In Zeitisolationsstudien wurde bei gesunden Probanden ein ausgeprägtes „Morgentief“ zwischen drei und fünf Uhr morgens festgestellt. Während eine entsprechende Verifizierung bei depressiv erkrankten Patienten noch nicht erfolgte, ist es naheliegend zu folgern, dass „Morgentief“ und „Abendhoch“ Ausdruck einer verzögerten Phase des zirkadianen Systems sind.

Eine Anpassung des endogenen Rhythmus an die äußere Umgebung ist durch den Einsatz von Licht und Dunkelheit einfach möglich. Licht am Morgen sowie Dunkelheit beziehungsweise Melatonin am späten Nachmittag ziehen die zirkadiane Phase vor, während Licht am Abend die Phase verzögert. Es liegt also eine zeitabhängig differenzielle Wirkung des gleichen Agens vor. Diese Wirkung ist bei Früh- und Spättypen sowie bei Patienten mit Jetlag eindeutig nachgewiesen.

Eine ältere Arbeit zeigte bei therapieresistenten depressiven Patienten ein positives Ansprechen auf eine morgendliche Lichttherapie, die zur Verschiebung des zirkadianen Systems eingesetzt wurde. Dementsprechend sollte eine Melatoninbehandlung bei depressiven Patienten mit ausgeprägtem „Morgentief“ zwischen 18 und 20 Uhr durchgeführt werden.

Schichtarbeitersyndrom

Dem Schichtarbeitersyndrom liegt ein durch häufiges Verschieben des zirkadianen Systems bzw. zu geringem Einbringen von effektiven Zeitgebern bedingte Reduktion der 24-Stunden-Variation zirkadianer Rhythmen

„Morgentief“ und „Abendhoch“ sind Ausdruck einer verzögerten Phase des zirkadianen Systems.

Beim Schichtarbeitersyndrom ist die 24-Stunden-Variation zirkadianer Rhythmen reduziert.

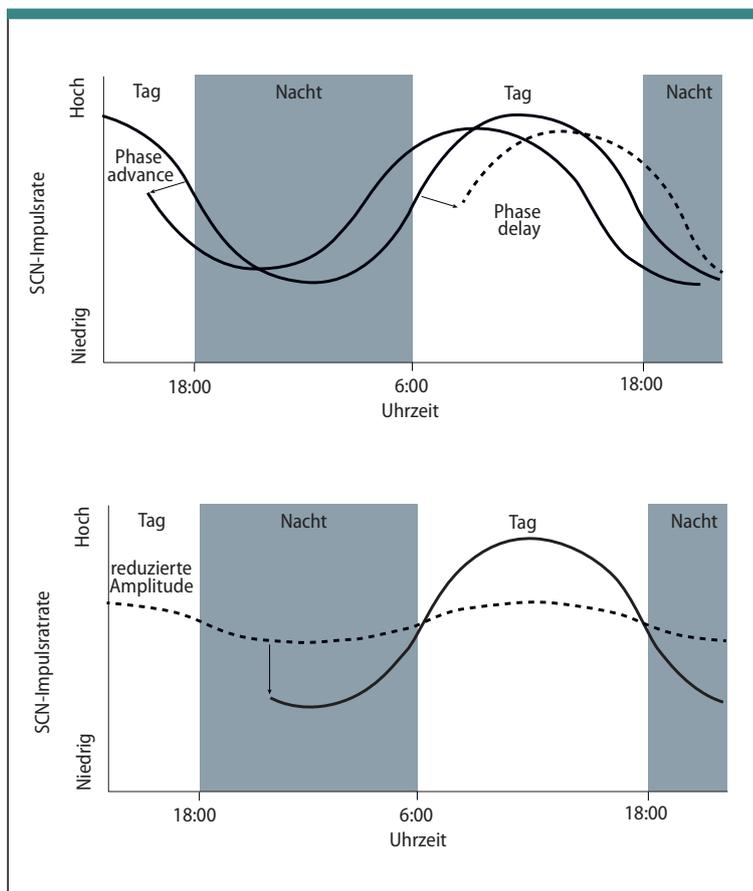


Abb 2: Oben: Am Anfang der Nacht bedingt Melatonin eine Phasenvorverlagerung, am Ende der Nacht eine Phasentrückverlagerung über jeweils MT2-Rezeptoren; zu beachten ist die akute Amplitudenreduktion durch Phasenverschiebung. Unten: während der frühen Nacht bewirkt Melatonin bei reduzierter Amplitude eine Resynchronisation der SCN-Neurone und eine Stärkung der Amplitude ohne Einfluss auf die Phase vermittelt über MT1-Rezeptoren (Kunz und Mahlberg 2004).

Die optimale Uhrzeit für die Gabe von Melatonin zur Stärkung des zirkadianen Systems liegt zwischen 20 und 23 Uhr.

zugrunde. Kurzfristige diesbezügliche und vorübergehende Auswirkungen sind im Zusammenhang mit Transkontinentalflügen gut bekannt. Der unspezifische Symptomkomplex mit zum Beispiel Schlafstörung, Müdigkeit, Verdauungsstörung, Schwindel und Kopfschmerz wird „Jetlag“ genannt und dauert in der Regel wenige Tage bis zu zwei Wochen. Bereits bei einer Zeitumstellung von nur einer Stunde von Winter- auf Sommerzeit klagen viele Menschen über Leistungs- und Befindlichkeitseinbußen. Als Langzeitfolgen, zum Beispiel bei Schichtarbeitern, sind chronische Schlafstörungen sowie eine erhöhte Morbidität und Mortalität für kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolisches Syndrom und insbesondere Tumorerkrankungen nachgewiesen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifizierte Nachtschichtarbeit als wahrscheinlich karzinogen, da ausreichend Nachweis für die Assoziation von Nachtschicht mit einer Vielzahl von Tumorerkrankungen bestand.

Eine Abnahme der Amplitude ist für eine Vielzahl von Gesundheitsstörungen gezeigt worden, insbesondere auch für affektive Erkrankungen. Es ist heute nicht klar, ob es sich hierbei um einen State- oder Trade-Marker handelt. Eine Wiederherstellung der zirkadianen Amplitude erscheint möglich, da das System nicht strukturell zerstört, sondern nur funktionell inaktiv ist. Hierbei ist der Zeitpunkt der Zeitgeber-Applikation von Licht beziehungsweise Dunkelheit oder Melatonin von entscheidender Bedeutung. Da es sich um ein oszillierendes System handelt, sollte der Zeitgeber Licht in den Morgenstunden (dem ansteigenden Teil der Kurve) und Dunkelheit beziehungsweise Melatonin am frühen Abend (dem absteigenden Teil der Kurve) appliziert werden. Dementsprechend liegt die optimale Zeit zur Applikation von Melatonin zur Stärkung des zirkadianen Systems im Bereich von 20 bis 23 Uhr. Hierbei ist es von entscheidender Bedeutung, dass der Einnahmezeitpunkt zwischen den Nächten konstant gehalten wird. Wechselnde Einnahmezeitpunkte führen zu Phasenverschiebungen und damit zu einer Abnahme der Amplitude, also zu einer gegenteiligen Wirkung. Dementsprechend sollte Melatonin an solchen Abenden weggelassen werden, an denen der entsprechende Einnahmezeitpunkt nicht eingehalten werden kann. Ein Absetzphänomen tritt nicht auf. Der optimale Einnahmezeitpunkt variiert zwischen den Individuen und muss im klinischen Alltag gefunden werden.

Der intuitiv naheliegende Nachweis der Restitution der zirkadianen Amplitude durch Melatonin am frühen Abend ist bislang nur selten versucht worden. Es liegt nur eine Studie an Ratten sowie eine eigene Studie beim Menschen vor. Hierzu komplementär gibt es eine neue Arbeit zu Licht bei älteren Menschen mit non-saisonalen depressiver Störung. Hier konnte gezeigt werden, dass eine depressive Symptomatik durch eine dreiwöchige Lichtapplikation signifikant verbessert und der assoziierte Hyperkortisolismus reduziert wurde. Weitere Studien zu Licht bei non-saisonalen Depression stehen aus.

Melatonin und REM-Schlaf

Von allen Schlafstadien erfährt REM-Schlaf den stärksten Einfluss durch das zirkadiane System: Die Menge an REM-Schlaf pro Nacht, die REM-Latenz, die Verteilung der REM-Schlaf-Episodenlänge über die Nacht, die REM-Dichte sowie die Qualität von REM-Schlaf sind wesentlich durch das zirkadiane System beeinflusst.

Lange Zeit wurde die REM-Schlaf-Unterdrückung als notwendige Bedingung der Wirksamkeit von Antidepressiva angesehen. Dieses Dogma ist durch die Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva, die keine REM-Schlaf-Suppression induzieren, widerlegt. Unter dem Aspekt der Funktionen von REM-Schlaf, der wesentlich an Gedächtniskonsolidierung und Lernvorgängen beteiligt ist, muss umgekehrt eine Verhaltenstoxizität durch REM-Schlaf-unterdrückende Antidepressiva pos-

tuliert werden. Dieser Aspekt ist allerdings bislang nicht hinreichend untersucht.

Betablocker reduzieren die Ausschüttung von Melatonin. Einige lipophile Betablocker, am Abend gegeben, führen zu einem vollständigen Sistieren der Melatoninsekretion. Die einmalige Unterdrückung der Melatoninsekretion durch Betablocker führt zu mehrschichtigen Störungen des Nachtschlafs, die bei einer gleichzeitigen Melatoningabe aufgehoben wurden. Frühe Berichte zur Gabe von Melatonin in hohen Dosierungen beim gesunden Menschen beinhalten das häufige Auftreten von lebhaftem Traumerleben. Umgekehrt ist Melatonin gut wirksam in der Behandlung der REM-Schlafverhaltensstörung, bei der die REM-Schlaf assoziierte Muskelatonie teilweise aufgehoben ist mit konsekutivem Erleben und Ausagieren von Träumen. Dieser Widerspruch ist einfach durch die übergeordnet regulierende Wirkung von Melatonin über das zirkadiane System auf REM-Schlaf zu erklären. Eine Vielzahl von Weckungsexperimenten hat gezeigt, dass gesunde Probanden in fast jeder REM-Schlaf-Episode lebhaft träumen. Wenn REM-Schlaf qualitativ gut ausgeprägt ist, wird das Traumerleben nicht bewusst und am nächsten Morgen nicht erinnert. Erst, wenn gleichzeitig mit dem REM-Schlaf Wachanteile im Gehirn vorliegen, werden Träume erlebt.

Die Gabe von Melatonin zum „falschen Zeitpunkt“, das heißt nicht zum Zeitpunkt des endogenen Melatoninanstieges, bewirkt eine Phasenverschiebung des zirkadianen Systems, die ähnlich einem Jetlag zu einer kurzzeitigen Dysorganisation zirkadianer Rhythmen, der sogenannten „internen Desynchronisation“, führt. In einem solchen Fall werden Träume erinnert. Bei Melatoningabe zum „richtigen Zeitpunkt“ werden die verschiedenen endogenen 24-Stunden-Variationen miteinander synchronisiert, der REM-Schlaf wird qualitativ verbessert, das Traumbewusstsein und das Erinnern werden reduziert. Das Gleiche gilt für eine Wiederherstellung der REM-Schlaf-assoziierten Muskelatonie, die sich beim Einsatz von Melatonin bei der REM-Schlafverhaltensstörung nach einigen Tagen bis Wochen einstellt.

Alpträume sind ein häufig berichtetes Phänomen von depressiven Patienten unter antidepressiver Medikation. Nur wenige Antidepressiva, zumeist solche mit starker anticholinergischer Wirkung, unterdrücken REM-Schlaf vollständig. Antidepressiva mit im Wesentlichen serotonerger und noradrenerger Wirkungsweise beeinträchtigen dahingegen die Qualität von REM-Schlaf, ohne die Basismechanismen von REM-Schlaf zu unterdrücken. Hierdurch entsteht qualitativ beeinträchtigter REM-Schlaf mit lebhaftem Traumerleben bis hin zum Ausagieren von Traumerleben aufgrund beeinträchtigter Muskelatonie. Dieses ist ein Aspekt, der von hoher klinischer Relevanz, jedoch in der Vergangenheit sicher zu wenig berücksichtigt wurde. In Fällen von belastenden Alpträumen und/oder dem Ausagieren von

Hinweise für die Praxis

- Melatonin hat nur geringe akut-hypnotische Wirkung. Der Effekt von Melatonin auf Schlaf entwickelt sich im Verlauf von Tagen und Wochen, der Effekt hält über die Zeit der Einnahme an, Absetzeffekte treten nicht auf.
- Die Wirkung von Melatonin auf Schlaf ist in hohem Maße zeitabhängig. Der Einnahmezeitpunkt muss zwischen den Tagen konstant gehalten werden. Niemals dürfen melatonerge Substanzen zu wechselnden Zeiten eingenommen werden. Falls einmal die Einnahme nicht möglich ist (vergessen oder zu spät ins Bett), sollte die Dosis ausgelassen werden.
- Bei Patienten mit dem Syndrom der verzögerten Schlafphase beziehungsweise bei depressiven Patienten mit ausgeprägtem „Morgentief“ und Einschlafstörungen sollten melatonerge Substanzen am frühen Abend (18 bis 20 Uhr) eingesetzt werden.
- Bei allen anderen Patienten sollte Melatonin innerhalb von 30 Minuten vor dem Zubettgehen in der Zeit zwischen 21 und 23 Uhr eingenommen werden. Melatonerge Antidepressiva können eine Stunde früher eingenommen werden.
- Niemals sollten melatonerge Substanzen vor dem Tagschlaf, zum Beispiel nach einer Nachtschicht eingenommen werden. An solchen Tagen sollte entweder die Substanz weggelassen werden (Absetzeffekte treten nicht auf) oder aber der ursprüngliche Zeitpunkt am Abend beibehalten werden.

Traumerleben sollte das Umsetzen der antidepressiven Medikation auf eine nicht-REM-Schlaf-unterdrückende Substanz oder aber ein Antidepressivum mit zusätzlich melatonerger Wirkung erwogen werden.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Dieter Kunz
 Chefarzt Abteilung Schlafmedizin – St. Hedwig-Krankenhaus
 Berlin, Leiter Arbeitsgruppe Schlaflforschung & Klinische
 Chronobiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin und Institut
 für Physiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Große Hamburger Str. 5–11, 10115 Berlin
 Tel.: 030/2311-2900,
 E-Mail: dieter.kunz@charite.de

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Kasuistik

Gibt es sehende Blinde?

■ Ein 50-jähriger, derzeit nicht arbeitstätiger, getrennt lebender Vater von zwei erwachsenen Kindern berichtet, schon als Schüler ein ausgeprägter Spättyp gewesen zu sein. Mit Studium, Arbeit als Taxifahrer und der damit einhergehenden Selbständigkeit habe er sich lange Jahre damit arrangieren können. Vor zehn Jahren schloss er sein Studium als Diplom-Volkswirt ab. Allerdings konnte er aufgrund von insbesondere morgendlichen Antriebsstörungen und Unausgeschlafenheit keine regelmäßige Arbeit aufnehmen. Vor acht Jahren erfolgte die Trennung von der Ehefrau mit konsekutivem Kontaktabbruch zur Tochter. Beide Kinder studieren zurzeit Medizin.

Der Patient stellte sich in der Ambulanz vor, da er seit einigen Jahren bemerkt habe, dass sein Schlaf-Wach-Rhythmus sich täglich verändere. Einige Tage schlafe er gut ein und durch, an solchen Tagen gehe es ihm einigermaßen gut. Er wisse aber auch, dass nach maximal fünf Tagen gutem Schlaf zumeist sofort sehr schlechter Schlaf mit entsprechenden Leistungs- und Stimmungseinbußen am Tag auftrete.

Bei der Vorstellung ist der Patient herabgestimmt. Er schildert eine deutliche Antriebsminderung, Interessenlosigkeit, zeitweisen sozialen Rückzug sowie wechselnde Ein- und Durchschlafstörungen. Eine über vier Wochen durchgeführte Aktometrie (Bewegungsmesser am

Handgelenk) zeigt ein regelmäßiges Ruhe-Aktivitätsmuster mit etwa neun Stunden motorischer Inaktivität (am ehesten Schlaf), gefolgt von 16 Stunden motorischer Aktivität (am ehesten Wach). Der Ablauf verschiebt sich also jeden Tag um eine Stunde nach vorn, nach 24 Tagen ist die Schlafepisode zum gleichen Zeitpunkt zu erkennen wie am ersten Tag der Messung.

Beurteilung, Therapie und Verlauf

Wir diagnostizierten eine Recurrent Brief Depression bei Nicht-24-Stunden-Rhythmus des zirkadianen Systems. Die Störung ist bei Blinden gut bekannt: Rund ein Drittel aller Blinden zeigt dieses Muster der Schlaf-Wach-Regulation. Auch bei Nichtblinden ist das Syndrom in Kasuistiken beschrieben; es tritt gehäuft bei Spättypen auf.

Wir behandelten mit Melatonin (2 mg), gegeben um 22.30 Uhr. Hierunter stabilisierte sich der Schlaf-Wach-Rhythmus mit einem Zubettgehzeitpunkt um 24.00 Uhr und schnellem Einschlafen sowie Erwachen zwischen acht und neun Uhr. Der Patient fühlte sich insgesamt besser; die depressive Symptomatik war leicht gebessert. Der Patient war erleichtert durch die regelmäßigen Schlafenszeiten, wodurch seine sozialen Aktivitäten vereinfacht seien. Eine darüber hinausgehende antidepressive Behandlung hielt er für nicht notwendig.



CME-Fragen

Die folgenden Multiple-Choice-Fragen beziehen sich auf die vorausgehende Übersicht. Sie wurden von zwei unabhängigen Fachgutachtern begutachtet. Wenn Sie 100% der Fragen richtig beantwortet haben, erhalten Sie von unserem Kooperationspartner, der Bayerischen Landesärztekammer, drei Punkte, bei 70% richtig beantworteten Fragen zwei Punkte. Diese Bescheinigung können Sie bei Ihrer Landesärztekammer einreichen. Die CME-Fortbildungspunkte gibt es im Internet unter www.cme-punkt.de. Es ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend.

1. Warum schläft der Mensch nachts?

- A Weil nachts die Geschäfte zu haben.
- B Weil ein System an „Inneren Uhren“ beim Menschen nachts die gesamte Physiologie von Wachen auf Schlafen umstellt.
- C Weil er nachts schlechter sieht als tagsüber.
- D Die Frage ist unsinnig, weil viele Menschen nachts arbeiten.
- E Weil dieses Verhalten der Konvention entspricht.

2. Welches ist der stärkste Zeitgeber beim Menschen?

- A Soziale Interaktionen
- B Der Schlaf-Wach-Rhythmus
- C Der Hell-Dunkel-Wechsel
- D Der Zeitpunkt der Mahlzeiten
- E Die Körperliche Aktivität

3. Welche Aussage zu den Funktionen von Schlaf trifft *nicht* zu?

- A Schlaf ist wesentlich an Gedächtniskonsolidierung und Lernprozessen beteiligt.
- B Bereits kurzzeitiger teilweiser Schlafentzug führt zu einer Symptomkonstellation, die sämtliche Risikofaktoren für das metabolische Syndrom beinhaltet.
- C Schlaf ist wesentlich an der Integrität des Immunsystems beteiligt.
- D Schlaf ist wesentlich an der Maturation des Gehirns beteiligt.
- E Die Schlafqualität hat keinen Einfluss auf körperliche Prozesse.

4. Welche Aussage zu der evolutionären Anpassung der menschlichen Physiologie an die Erdrotation trifft *nicht* zu?

- A Die Temperaturvariation über den 24-Stunden-Tag wird von der Physiologie durch innere Uhren antizipiert.
- B Das zirkadiane System des Menschen steuert oder moduliert die 24-Stunden-Variation sämtlicher physiologischer und psychologischer Prozesse.
- C Molekulare Mechanismen sind nicht durch das zirkadiane System beeinflusst.
- D Aufgrund der Variation von Rezeptorsensitivität über 24 Stunden bedingt der Einnahmezeitpunkt von Psychopharmaka unterschiedliche Wirkungen.
- E Der tägliche Hell-Dunkel-Zyklus ist beim Menschen ein sehr viel stärkerer Zeitgeber als soziale Faktoren wie Aktivität, Nahrungsaufnahme und Schlaf.

5. Welche Aussage zu Melatonin ist richtig?

- A Melatonin hat eine sehr stark ausgeprägte akuthypnotische Wirkung.
- B Das Absetzen von Melatonin hat starke körperliche Entzugssymptome zur Folge.
- C Der Effekt von Melatonin auf Schlaf hält über die Zeit der Einnahme an.
- D Die schlaffördernde Wirkung von Melatonin ist innerhalb weniger Minuten spürbar.
- E Melatonin ist eines der wirksamsten bekannten Schlafmittel.

6. Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- A Die Wirkung von Melatonin auf Schlaf ist in hohem Maße zeitabhängig.
- B Der Einnahmezeitpunkt muss zwischen den Tagen konstant gehalten werden.
- C Bei melatonergen Substanzen muss der Einnahmezeitpunkt täglich gewechselt werden.

- D Falls einmal die Einnahme nicht möglich ist, sollte die Dosis ausgelassen werden.
- E Melatonin ist kein Schlafmittel.

7. Welche Aussage zum Einnahmezeitpunkt melatonerger Substanzen trifft *nicht* zu?

- A Bei depressiven Patienten mit ausgeprägtem „Morgentief“ und Einschlafstörungen sollten melatonerge Substanzen am frühen Abend (18 bis 20 Uhr) eingesetzt werden.
- B Im Allgemeinen sollte Melatonin innerhalb von 30 Minuten vor dem Zubettgehen in der Zeit zwischen 21 und 23 Uhr eingenommen werden.
- C Nach einer Nachtschicht sollten melatonerge Substanzen vor dem Tagschlaf eingenommen werden.
- D Nach einer Nachtschicht sollten melatonerge Substanzen weggelassen werden.
- E Nach einer Nachtschicht kann der ursprüngliche Einnahmezeitpunkt am Abend beibehalten werden.

8. Welche Aussage ist richtig? Die Einnahme von Melatonin zum falschen Zeitpunkt ...

- A ... bewirkt eine Phasensynchronisierung des zirkadianen Systems.
- B ... führt ähnlich wie bei einem Jetlag zu einer kurzzeitigen Dysorganisation zirkadianer Rhythmen.
- C ... führt zur sogenannten „internen Synchronisation“.
- D ... hilft dabei, Träume zu vergessen.
- E ... hat keinen Einfluss auf den REM-Schlaf.

9. Welchen Effekt hat die Melatoningabe zum richtigen Zeitpunkt *nicht*?

- A Die verschiedenen endogenen 24-Stunden-Variationen werden miteinander synchronisiert.
- B Der REM-Schlaf wird qualitativ verbessert.
- C Das Traumbewusstsein und das Erinnern werden reduziert.
- D Die REM-Schlaf-assoziierte Muskelatonie wird wieder hergestellt.
- E Träume werden erinnert.

10. Welche Aussage trifft *nicht* zu? Das zirkadiane System beeinflusst ...

- A ... alle Schlafstadien außer REM-Schlaf.
- B ... die Menge an REM-Schlaf pro Nacht.
- C ... die REM-Latenz.
- D ... die Verteilung der REM-Schlaf-Episodenlänge über die Nacht.
- E ... die REM-Dichte.



**In Zusammenarbeit
mit der Bayerischen
Landesärztekammer**

Die CME-Punkte werden von der gemeinsamen CME-Kommission der DGPPN sowie des BVDN anerkannt.