

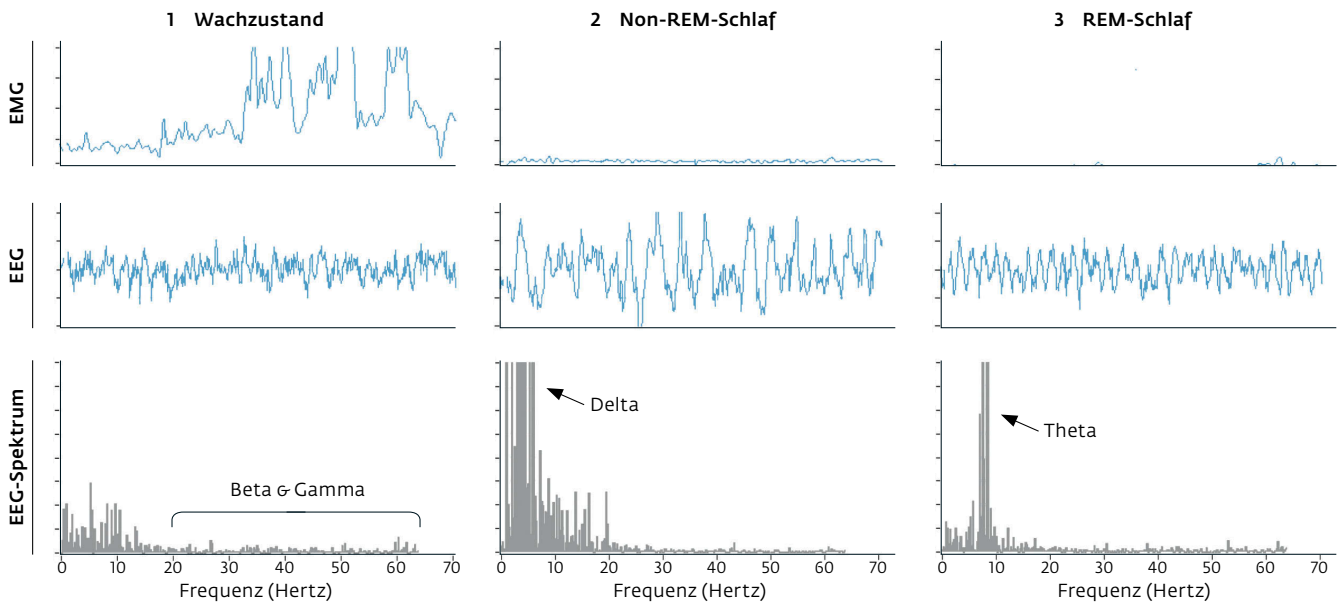
Hightech-Schlafmütze: Mit mehr als 100 Elektroden zeichnen Forscher auf der Kopfoberfläche die elektrischen Ströme während des Schlafs auf. Anhand der Gehirnaktivität lässt sich ein Schlafprofil erstellen.



Wenn das Gehirn auf Stand-by schaltet

Wer unausgeschlafen ist, für den sieht die Welt oft ziemlich trist aus. Hält die Müdigkeit über Wochen oder gar Monate an, kann die trübe Stimmung krankhaft und zu einer Depression werden. Umgekehrt gehen Depressionen auch häufig mit massiven Schlafstörungen einher. **Axel Steiger** untersucht mit seinem Team am **Max-Planck-Institut für Psychiatrie** in München den Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und Depression. Dazu misst er die menschliche Gehirnaktivität im Schlaflabor.

TEXT **CATARINA PIETSCHMANN**



Oben Vermessung des Mäuseschlafs: Wache Mäuse (Spalte 1) bewegen sich viel, die Muskeln sind deshalb häufiger aktiv, hier die elektrischen Signale aus der Nackenmuskulatur (Elektromyogramm; oben). Die Nervenzellen des Gehirns feuern in unterschiedlichen Rhythmen mit einem breiten Frequenzspektrum (Mitte und unten). Im Non-REM-Schlaf (Spalte 2) ist die Skelettmuskulatur weitgehend stillgelegt (oben). Die Gehirnaktivität oszilliert mit hohen Amplituden, aber niedriger Frequenz (Deltawellen; Mitte und unten). Während des REM-Schlafs (Spalte 3) ist die Muskulatur völlig inaktiv (oben), bei der Gehirnaktivität herrschen Theta-Rhythmen vor (Mitte und unten).

Rechte Seite Im Schlaflabor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie zeichnet Michael Czisch die Gehirnaktivität seiner Probanden in einem Kernspintomografen auf. Mit dem Gerät kann der Wissenschaftler die Aktivität des schlafenden Gehirns sichtbar machen.

Stress im Job, Beziehungsprobleme oder der Umzug in eine andere Stadt können einem Menschen buchstäblich den Schlaf rauben. Dem Robert Koch-Institut zufolge hat jeder dritte Bundesbürger schon einmal unter Schlafstörungen gelitten. Meistens verschwinden Schlafstörungen wieder von selbst, sobald der Auslöser überstanden ist. Halten sie allerdings über Wochen und Monate an, sollten die Betroffenen einen Arzt zurate ziehen.

Schlechter Schlaf kann körperliche oder psychische Ursachen haben. „Schlafstörungen können Ursache und Folge von Depressionen sein, oder anders ausgedrückt: Sie sind ein Symptom und gleichzeitig ein Risikofaktor. So erhöhen sie beispielsweise das Depressionsrisiko massiv“, erklärt Axel Steiger, Oberarzt und Leiter der Ambulanz für Schlafmedizin am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München-Schwabing.

Die traditionsreiche Klinik, deren Schwerpunkt die Folgeerkrankungen von Stress wie Depressionen, Schlaf- und Angststörungen sind, wurde 1917

als Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie von Emil Kraepelin gegründet und 1924 in die Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft eingegliedert. Sie vereint fünf Stationen mit insgesamt 120 Betten, eine Tagesklinik, diverse Spezialambulanzen und Forschungseinrichtungen unter einem Dach.

DÖSEN IM AUFTRAG DER WISSENSCHAFT

Die Patienten können freiwillig an wissenschaftlichen Studien teilnehmen – für Steiger, der seit 1991 die Forschungsgruppe Schlaf-Endokrinologie leitet, eine ideale Umgebung für seine Forschung. Der Mediziner untersucht mit seinem Team unter anderem den Zusammenhang zwischen Schlafmustern und nächtlicher Hormonausschüttung bei Depression. Während die Probanden eine Nacht im Schlaflabor verbringen, messen die Wissenschaftler die Hirn- und Muskelströme, zeichnen die Augenbewegungen auf und nehmen regelmäßig ein wenig Blut ab, um die Menge bestimmter Hormone darin zu analysieren.

Aus den Wellenmustern des Elektroenzephalogramms (EEG) schließen die Forscher zusammen mit den übrigen Messungen auf die Abfolge der verschiedenen Schlafstadien, das sogenannte Schlafprofil oder Hypnogramm. Es hat die Form einer Treppe und besteht aus mehreren Stufen: Der schlafende Mensch steigt zu Beginn der Nacht zu immer tieferem Schlaf hinab. Dabei nimmt die Amplitude der EEG-Wellen mit der Schlaftiefe zu. Im Wachzustand und im REM-Schlaf ist sie niedrig, im Tiefschlaf, der untersten Stufe der Treppe, ist sie hoch.

Auch die neueste Variante, das High-Density-EEG (HD-EEG), kommt am Institut bei der Untersuchung der Gehirnaktivität zum Einsatz. Dabei bekommt der Proband eine „Schlafmütze“ mit 118 feinen Elektroden – üblich sind normalerweise zehn – auf den Kopf gesetzt. Während er in dem schallisolierten Raum friedlich schlummert, senden Gehirn, Gesichtsmuskeln und Herz ständig Daten über feine Kabel an einen Computer. So bekommen die Forscher Einblicke in die Großhirnrinde und tiefer ge-



legene Teile wie das limbische System, den emotionalen Teil des Gehirns.

In den schematischen Darstellungen der Hypnogramme unterscheidet sich der durch schnelle Augenbewegungen (*rapid eye movement*) gekennzeichnete und oft traumreiche REM-Schlaf deutlich vom Non(Nicht)-REM-Schlaf. Er wird darin als Stufe unterhalb des Wachzustands, aber deutlich über dem Tiefschlaf dargestellt. Blutdruck und

Puls steigen dann an, die Skelettmuskulatur ist jedoch völlig entspannt. Vier, fünf, manchmal auch sechs oder mehr Zyklen von Tiefschlaf und REM-Schlaf pro Nacht sind die Regel. Tiefschlaf wiederum ist eine Komponente des Non-REM-Schlafs. Er ist bei gesunden jungen Menschen zu Beginn der Nacht am stärksten ausgeprägt, tritt dagegen am frühen Morgen nicht oder kaum mehr auf.

Direkt nach dem Einschlafen schlafen die meisten Menschen etwa 90 Minuten lang besonders tief. Dann kommt die erste REM-Phase. „Depressive Menschen fallen dagegen schneller, manchmal schon nach zehn Minuten, in den REM-Schlaf“, sagt Steiger. Außerdem ist die erste REM-Phase der Nacht bei Patienten mit Depression meist länger.

Legt man die Hormonkurven über die Schlafprofile, fällt auf, dass bei de-

LERNEN IM SCHLAF

Im Schlaf kommt der Körper nur äußerlich zur Ruhe, denn Schlaf ist ein aktiver Prozess: Der Stoffwechsel läuft auf Hochtouren, insbesondere Wachstums- und Regenerationsprozesse, Entgiftung und Wundheilung. Auch Teile des Gehirns sind jetzt hochaktiv. Sie verarbeiten die Reize, die das Gehirn am Tag aufgenommen hat, trennen die wichtigen Informationen von den belanglosen und verschieben sie vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis. Guter Schlaf fördert deshalb die Gedächtnisbildung.

Das Schlafbedürfnis nimmt im Laufe des Lebens stetig ab. Säuglinge schlafen in den ersten drei Monaten bis zu 17 Stun-

den am Tag. Dies liegt an den enormen Wachstums- und Reifungsprozessen im Gehirn während dieser Zeit. Nie wieder lernt der Mensch so viel wie in den ersten Wochen und Monaten seines Lebens. Drei- bis Fünfjährige kommen schon mit zehn bis 13 Stunden aus, und den 18- bis 78-jährigen reichen meist sieben bis acht Stunden. Auch der Schlaf-Wach-Rhythmus verändert sich. Während Erwachsene meist nur nachts und in einem Stück schlummern, verteilen Neugeborene mehrere Schlafperioden über den Tagesverlauf. Nach einem Jahr schlafen die meisten Kleinkinder nachts bereits durch, und der Tagesschlaf reduziert sich zusehends.



Axel Steiger hat fast sein gesamtes Forscherleben dem Schlaf gewidmet. Er ist unter anderem Leiter der Ambulanz für Schlafmedizin am Max-Planck-Institut für Psychiatrie. Dort werden unterschiedliche Störungen diagnostiziert und behandelt, zum Beispiel nächtliche Schlaf- und Bewegungsstörungen, ungewöhnliche Verhaltensweisen im Schlaf (etwa Schlafwandeln) sowie nächtliche Angstattacken und Alpträume.

pressiven Patienten weniger Wachstumshormon ausgeschüttet wird als bei Gesunden. Auch die Cortisolwerte unterscheiden sich: Bei vielen Patienten steigen sie vor allem in der zweiten Nachthälfte viel stärker an.

Cortisol ist ein wichtiges Stresshormon. Seine Produktion wird vom Gehirn durch das Corticotropin freisetzende Hormon (CRH) reguliert. Bei einer Infektion etwa stimuliert CRH indirekt die Cortisolausschüttung in den Nebennieren. Das Cortisol aktiviert dann das Immunsystem. Dasselbe passiert bei Prüfungsstress oder einem hitzigen Streit. Hat sich die Situation beruhigt, kommen auch die Stresshormone wieder ins Lot. Das ausgeschüttete Cortisol bremst nun die CRH-Ausschüttung und damit seine eigene Produktion.

„Wir vermuten, dass dieser Rückkopplungsmechanismus bei Patienten mit Depression nicht richtig funktioniert, wahrscheinlich weil die Cortisolrezeptoren im Gehirn gestört sind, über die bei gesunden Personen die Ausschüttung des Hormons gedrosselt wird“, erklärt Steiger. Wenn die Depression wieder abklingt, dann sinkt zunächst der Cortisolspiegel, während das Schlafmuster noch eine Weile gestört bleibt.

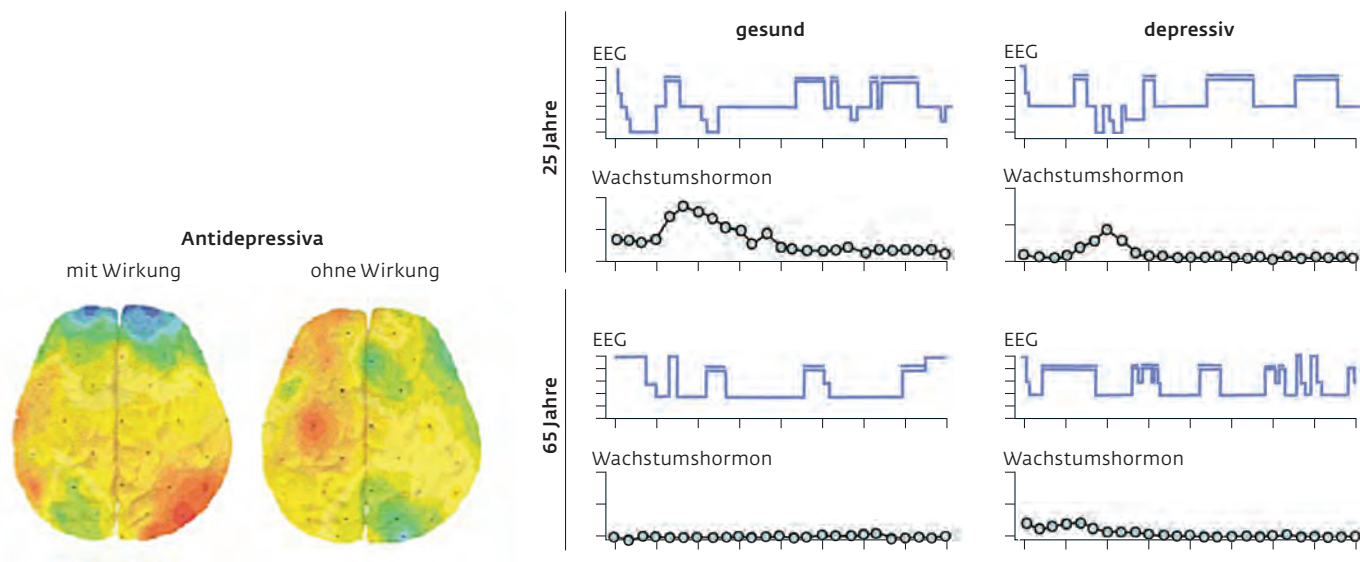
WECHSELSPIEL DER HORMONE IM FOKUS DER FORSCHER

Dieses Wechselspiel zwischen CRH und Cortisol läuft auch im Körper von Mäusen ab. Mayumi Kimura, die Leiterin der Einheit „Schlaf und Telemetrie“ am Institut, verwendet die kleinen Nagetiere, bei denen bestimmte Gene gezielt ausgeschaltet oder aktiviert wurden, um deren genaue Funktion zu studieren. Sowohl über längere Zeit gestresste als auch genetisch veränderte Mäuse, die im Gehirn mehr CRH als üblich bilden, fallen beim Schlafen schneller und öfter in den REM-Modus. Das macht sie zum idealen Tiermodell für Depression.

Aber gibt es denn wirklich depressive Mäuse? „Ob sie sich wirklich ähnlich wie menschliche Patienten fühlen, wissen wir natürlich nicht. Aber sie verhalten sich auf alle Fälle ähnlich wie depressive Patienten“, sagt Kimura. Zum Beispiel im „Forced Swim“-Test: Während gesunde Mäuse losschwimmen und länger durchzuhalten versuchen, geben „depressive“ Mäuse schneller auf. Und obwohl Mäuse generell öfter aufwachen und kaum länger als zehn Minuten am Stück schlafen, weist das REM-Schlafprofil von Mäusen mit erhöhter CRH-Ausschüttung verblüffende Ähnlichkeit mit jenem depressiver Patienten auf.

Zurück zum Menschen: Auffällig ist, dass das Schlafmuster von depressiven Patienten jenem gesunder älterer Menschen ähnelt. „Manche Depression ist tatsächlich wie frühes Altern“, bestätigt Steiger. Im Alter sind die Tiefschlafphasen seltener, ältere Menschen wachen zudem nachts öfter auf und schlafen insgesamt weniger.

Dass mehrheitlich Frauen depressiv werden, scheint auch kein Zufall zu sein: Hormonschwankungen während



Links Unterschiede in der „Cordance“: Nach der Behandlung mit den Antidepressiva Fluoxetin oder Venlafaxin zeigen depressive Patienten unterschiedliche Hirnaktivität. So ist nach einer Woche die Thetawellen-Aktivität in der präfrontalen Hirnrinde geringer bei Patienten, die auf die Wirkstoffe ansprechen (links, blau), als bei Patienten, bei denen die Substanzen keine Wirkung zeigen (rechts).

Rechts Schlafprofil und Hormonausschüttung ändern sich mit dem Alter: Während 25-Jährige nach dem Einschlafen schnell in Tiefschlaf fallen (links oben, EEG), dauert dies bei 65-Jährigen länger. Außerdem wird bei jungen Menschen nach dem Einschlafen Wachstumshormon ausgeschüttet (links, obere hellblaue Kurve), bei älteren dagegen nicht (ganz unten links). Bei jungen Menschen mit Depressionen (rechts oben) dauert es wie bei älteren Menschen länger, bis sie in Tiefschlaf fallen (EEG), ihr Gehirn schüttet zudem weniger Wachstumshormon aus (rechts, obere hellblaue Kurve).

des Zyklus, der Schwangerschaft und infolge der Menopause sind mitverantwortlich dafür, dass Frauen während ihrer fruchtbaren Phase zwei- bis dreimal häufiger an Depressionen erkranken als Männer. Auch in der Menopause gibt es ein erhöhtes Depressionsrisiko. Umgekehrt schützen die weiblichen Geschlechtshormone gegen Psychosen: Männer erkranken vermutlich aus diesem Grund früher im Leben an Schizophrenie als Frauen.

Dass neben Stress, Alter und Geschlecht auch bestimmte Gene anfällig für Depressionen machen, zeigt sich bei gesunden Personen mit erhöhtem Risiko für Depressionen. In einer früheren Studie haben Forscher am Max-Planck-Institut beobachtet, dass die Kinder und Geschwister depressiver Patienten in der ersten REM-Periode vermehrt schnelle Augenbewegungen aufwiesen, obwohl sie gesund waren. „Wir haben außerdem herausgefunden, dass gesunde Probanden auffällige Schlafmuster aufweisen können, wenn sie bestimmte Risikogene für Depression besitzen“, erklärt Axel Steiger. Für eines dieser Gene, das P2RX7, wurde in früheren Untersu-

chungen am Münchner Institut ein Zusammenhang mit unipolarer Depression gefunden.

MÄUSE MIT MENSCHLICHEM DEPRESSIONSGEN

Dass Risikogene für Depression das Schlafverhalten beeinflussen, konnten die Forscher auch an Mäusen beobachten: Mayumi Kimura und ihre Kollegen zeichneten den Schlaf der Tiere auf, die mit der menschlichen Version der P2RX7-Variante ausgestattet worden waren. Dabei stellten sie fest, dass die Mäuse deutliche Veränderungen in ihren EEG-Mustern zeigen, die denen depressiver Patienten ähneln. Mithilfe der genetisch veränderten Mäuse will Kimura nun die Wirkung neuer Antidepressiva erforschen.

Die Gene beeinflussen auch, wie gut ein Antidepressivum bei einem Patienten wirkt. Das am Institut erforschte Gen ABCB1 gibt es in zwei Varianten, die darüber entscheiden, wie effizient bestimmte Wirkstoffe die Blut-Hirnschranke überwinden. Inzwischen gibt es einen DNA-Test, mit dem der Arzt

vor Therapiebeginn testen kann, welche Wirkstoffklasse für seinen Patienten geeignet ist.

Es gibt also verschiedene Gene, die das Risiko erhöhen, an einer Depression zu erkranken. Deshalb vermuten die Forscher, dass je nach Gen auch unterschiedliche Formen der Depression existieren. Die psychiatrische Klassifikation von Depressionen basiert bisher auf den jeweils auftretenden Symptomen. Unterschiedliche Erkrankungen können aber dieselben Symptome auslösen. „Schlafprofile könnten bei einer Einteilung der Depressionstypen helfen. Den genauen Zusammenhang zwischen Schlafmustern und Genen bei Patienten kennen wir aber noch nicht“, sagt Steiger.

Schlaf kann jedoch nicht nur bei der Diagnose, sondern auch bei der Therapie eine Rolle spielen. So hat sich kurzzeitiger Schlafentzug vor allem in der zweiten Nachthälfte in der Psychiatrie als Segen erwiesen, denn er wirkt sehr schnell antidepressiv. „Wir praktizieren das an der Klinik mit Patientengruppen zweimal pro Woche. Die Teilnehmer stehen um halb drei in der Früh auf und gehen in Begleitung von Studenten spa-



Tommi Bauer wertet Blutproben von Probanden und Patienten aus. Die Hormonwerte im Blut liefern ihm Hinweise auf die Vorgänge in unserem Körper, während wir schlafen.

zieren. Dabei unterhalten sie sich oder verbringen die Zeit bis zum Morgen mit Gesellschaftsspielen“, schildert Steiger. Am folgenden Abend dürfen sie wieder wie gewohnt ins Bett.

Während einer durchwachten Nacht bildet der Körper mehr stimmungsaufhellende Stoffe wie Serotonin und Tryptophan als im Schlaf. Schlafstörungen sind also ein zweiseitiges Schwert: Einerseits sind sie ein Risikofaktor für Depressionen, andererseits wirkt Schlafentzug aber antidepressiv. „Für die Patienten ist es jedoch ein Lichtblick, weil wir ihnen so zeigen können, dass ihr Zustand keineswegs so hoffnungslos ist, wie sie denken“, erklärt Steiger. „Sie spüren: Mein Gehirn ist nicht unwiderföhrlich defekt.“

Schlafprofile liefern also Hinweise auf Depressionen und andere psychische Erkrankungen. Steiger hofft, dass Mediziner damit auch fröh erkennen können, ob ein Patient auf ein Antidepressivum ansprechen wird. „Bislang dauerte es vier bis fünf Wochen, bis wir wussten, ob der Patient auf ein Medikament anspricht oder nicht. Nun können wir bereits nach einwöchiger Therapie aus einem während des REM-Schlafs gewonnenen Parameter für die lokale Hirnaktivität („Cordance“)

einen Hinweis erhalten, ob es wirkt“, sagt Steiger.

Seit 30 Jahren hat es keinen neuen Durchbruch mehr bei der Behandlung von Depressionen mit Medikamenten gegeben. Eine genaue Klassifizierung

der verschiedenen Depressionsformen wird es einem Therapeuten aber vielleicht eines Tages ermöglichen, schneller das geeignete Medikament für seinen Patienten zu finden. Ein Schlüssel dafür liegt auch im Schlaf. ◀

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- **Schlafstörungen können Ursache und Folge einer Depression sein. Auffallende Schlafprofile können daher Hinweise auf Depressionen geben.**
- **Wissenschaftler wollen Schlafprofile heranziehen, um damit unterschiedliche Formen von Depressionen zu klassifizieren.**
- **Die Hormonausschüttung im Schlaf ist bei gesunden und depressiven Menschen verschieden. So steigen bei einer Depression die Cortisolwerte während der zweiten Nachthälfte stärker an – vermutlich weil die Rezeptormoleküle defekt sind, die bei gesunden Personen die Bildung des Hormons drosseln.**

GLOSSAR

ABCB1-Gen: Das Gen ist in Zellen auf der Innenseite kleiner Blutgefäße im Gehirn aktiv. Es transportiert bestimmte Substanzen aktiv zurück ins Blut und verhindert so, dass diese ins Gehirn gelangen. Dazu gehören unter anderem verschiedene Antidepressiva. Die zwei existierenden Varianten des ABCB1-Gens erfüllen diese Aufgabe unterschiedlich effektiv. Mithilfe eines Tests kann bestimmt werden, welche Variante ein Patient besitzt und wie er föhrlich auf ein Antidepressivum ansprechen würde.

P2RX7-Gen: Das Gen enthält die Information für einen Calciumkanal in der Membran von Nerven- und Gliazellen verschiedener Hirnregionen. Es beeinflusst die Signalübertragung zwischen den Zellen und damit im Gehirn. Es gibt Hinweise, dass sowohl die unipolare als auch die bipolare Depression unter anderem auf Veränderungen in diesem Gen beruhen.