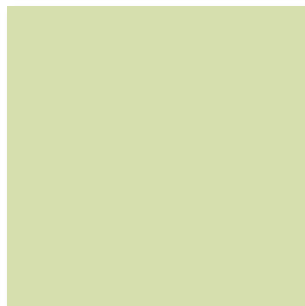


CHRONOTHERAPIEN FÜR DIE PSYCHIATRIE

Lena Katharina Keller - KJP München

***Curriculum Entwicklungspsychopharmakologie
in Ulm am 04.11.2014***



VORBEMERKUNG

Die Internet-Version dieser Präsentation ist stark gekürzt. Da die Originalversion v.a. auf Grafiken beruht und diese aus Copyright-Gründen entfernt werden mussten sind die Kernbotschaften in Textform kurz beschrieben.

Wenn Sie weitere Fragen oder Interesse an ausführlicherer Literatur zu den Themen Chronobiologie und Chronotherapie haben wenden Sie sich gerne per Email an mich (lana.keller@med.uni-muenchen.de).



DER ANDECHSER BUNKER: FREILAUF UND SYNCHRONISATION

Im Andechser Bunker lebten Versuchspersonen ohne zeitliche Hinweisreize, d.h. ohne externen Licht-Dunkel- Wechsel, Uhren, Wecker, etc.

Hier zeigte sich, dass die **endogene circadiane Periode** (die Tagesdauer, die die innere Uhr generiert, wenn sie „freiläuft“) bei den meisten Menschen **länger als 24 Stunden** ist (deswegen auch circadian = ungefähr ein Tag). Allerdings gibt es individuelle Unterschiede in der Dauer der endogenen Periode (Aschoff, 1979).



(FAST) ALLES UNTER CIRCADIANER KONTROLLE

Alle Vorgänge im Körper, für die eine **systematische Veränderung** des Metabolismus und des Verhaltens **im Zeitraum Tag** wichtig sind, unterliegen der Kontrolle der circadianen Uhr.

Diese **Regulationsprozesse** reichen vom Ein- und Ausschalten von Genen über die Konzentration von Transmittern und Hormonen bis hin zu kognitiven Prozessen.



DAS CIRCADIANE SYSTEM

Das Basis-Modell des circadianen Systems nach Eskin (1979) besteht aus einem **Zeitgeber** wie Sonnenlicht (= Input), einem Input pathway, über den die **Synchronisation** (= Entrainment) stattfindet, der inneren Uhr selbst (= **Rhythmusgenerator**) und mehreren **Outputs**, wie z.B. Schlaf-Wach-Verhalten.

Die „Haupt-Uhr“ hat ihren Sitz im **Nucleus suprachiasmatics (SCN)** über dem Chiasma opticum im Gehirn. Sie erhält ihren Input von u.a. **melanopsin-haltigen Ganglienzellen der Retina** über den Tractus retinohypothalamicus und synchronisiert zahlreiche Uhren im gesamten Körper. Aber auch unabhängig vom SCN besitzt jede einzelne Körperzelle eine innere Uhr.

INNERE UHR UND SCHLAFREGULATION

Nach dem **Zwei-Prozess-Modell** von Borbély wird Schlafbeginn und –ende vor allem durch zwei Komponenten reguliert:

Der **Schlafdruck**, der auch als homöostatischer **Prozess S** bezeichnet wird, steigt – je länger wir wach sind - kontinuierlich an und sinkt während des Schlafes ab. Der Prozess S kann also durch **Wachtherapie** beeinflusst werden (Aufbau von Schlafdruck).

Der **Prozess C** (für „circadian“) ist von der inneren Uhr kontrolliert, verläuft ähnlich einer Sinuskurve und ist unabhängig davon, wie lange wir schon wach sind (Daan, Beersma, & Borbély, 1984). Er lässt sich durch Lichtexposition (also auch durch **Lichttherapie**) beeinflussen.

PHASENVERSCHIEBUNG: WIE FUNKTIONIERTS?

Als Faustformel gilt:

Licht am **Morgen** (Innenzeit!) macht den inneren Tag **kürzer**, Licht am **Abend** (Innenzeit!) macht den inneren Tag **länger**.

Roenneberg, Hut, Daan and Merrow (2010). Entrainment concepts revisited. *J. Biol. Rhythms* 25, 329-339.

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE, PSYCHOSOMATIK UND PSYCHOTHERAPIE



LICHTTHERAPIE

Traditionell zur Behandlung von „**Winterdepressionen**“ eingesetzt

→ „**with seasonal pattern**“ als **Specifier affektiver Störungen** nach **DSM-5** klassifizierbar, d.h. zeitlicher Zusammenhang zwischen sowohl Onset als auch Remission depressiver Episode mit einer bestimmten Jahreszeit, mindestens in den letzten 2 Jahren)

Mittlerweile **Evidenz** für **weitere Indikationen**.

Biologische, aber **non-pharmakologische** Therapieoption!

EVIDENZ BEI ERWACHSENEN MIT DEPRESSIVEN STÖRUNGEN

[Intervention Review]

Light therapy for non-seasonal depression



Arja Tuunainen¹, Daniel F Kripke², Takuro Endo³

¹Department of Psychiatry, University of Helsinki, Hus, Finland. ²Scripps Clinic Sleep Center, La Jolla, CA, USA. ³Aoki Hospital, Tokyo, Japan

Contact address: Arja Tuunainen, Department of Psychiatry, University of Helsinki, Lapinlahdentie, P.O.Box 320, Hus, FIN 00029, Finland. arja.tuunainen@helsinki.fi.

Main results

Twenty studies (49 reports) were included in the review. Most of the studies applied bright light as adjunctive treatment to drug therapy, sleep deprivation, or both. In general, the quality of reporting was poor, and many reviews did not report adverse effects systematically. The treatment response in the bright light group was better than in the control treatment group, but did not reach statistical significance. The result was mainly based on studies of less than 8 days of treatment. **The response to bright light was significantly better than to control treatment in high-quality studies (standardized mean difference (SMD) -0.90, 95% confidence interval (CI) -1.50 to -0.31), in studies applying morning light treatment (SMD -0.38, CI -0.62 to -0.14), and in sleep deprivation responders (SMD -1.02, CI -1.60 to -0.45).** Hypomania was more common in the bright light group compared to the control treatment group (risk ratio 4.91, CI 1.66 to 14.46, number needed to harm 8, CI 5 to 20).

Tuunainen et al. (2004)

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE, PSYCHOSOMATIK UND PSYCHOTHERAPIE

EVIDENZ BEI ERWACHSENEN MIT DEPRESSIVEN STÖRUNGEN

Antidepressiver Effekt von Lichttherapie bei Erwachsenen am höchsten bei **Lichtexposition 7.5 - 9.5 Stunden nach DLMO** (Dim Light Melatonin Onset; Terman, Terman, Lo & Cooper, 2001)



EVIDENZ BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT DEPRESSIVEN STÖRUNGEN

Evidenz, dass Lichttherapie auch bei Kindern und Jugendlichen wirksam ist, jedoch **wenige Studien** (RCT von Sonis, 1987 und Swedo, 1997; Review von Jorm, 2000; Studien von Niederhofer, 2011, Fallstudien von Meesters, 1998; Mghir, 1991; Saha, 2000)

Aktuell Studien zu Lichttherapie bei Kindern und Jugendlichen mit depressiver Symptomatik in KJP München



NEUROANATOMISCHE GRUNDLAGEN

Licht (Zeitgeber) trifft auf die **Retina** und wird von **melanopsin-haltigen retinalen Ganglienzellen** über den Tractus retinohypothalamicus an den **Nucleus suprachiasmaticus (SCN)** weitergeleitet. Der SCN steht u.a. in Verbindung mit der **Epiphyse**, der **Hypophyse** und den **Raphé-Kernen**.

Wirz-Justice, Benedetti, Terman (2009)

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE, PSYCHOSOMATIK UND PSYCHOTHERAPIE



LICHT, SEROTONIN UND SSRI

Serotonin-Umsatz im ZNS zeigt **jahreszeitenabhängige Rhythmizität** (am niedrigsten im Winter) und kann durch **Lichtexposition stimuliert** werden (Lambert et al., 2002)

Licht wirkt auf **serotonerge Systeme** in fMRI-Studien (Vandewalle, 2009)

SSRI (Fluoxetin) bewirken eine **Phasenverschiebung in SCN-Neuronen** (Sprouse, 2006)

PRAKTISCHE ANWENDUNG

Lampen: 10 000 Lux, Vollspektrum

Dauer: mindestens 2 Wochen, besser länger (>5!)

Dosis: mindestens 30, besser 60 Minuten

Zeitpunkt: Morgendliche Lichttherapie empfohlen, Lichttherapie abends kann die Schlafphase stark verzögern (UAW!)

Bzgl. Dauer und Dosis: ggf. individuelle Anpassung erforderlich!

WEITERE INDIKATIONEN

Prämenstruelle dysphorische Störung (Krasnik, 2005) und **Antepartum-Depression** (Bader, 2009)

Bulimia nervosa: Stimmungsaufhellung, bessere Kontrolle bulimischer Symptome (Lam & Tam, 2009)

BPS: kein Effekt auf Borderline-Symptome und Stimmung, aber verbesserte Aufmerksamkeit und erhöhte Hauttemperatur während des Schlafs (Bromundt, 2013)

Demenz: Effekt bei sehr langer Therapiedauer (3,5 Jahre) auf MMSE und depressive Symptome (Riemersma-van der Lek, 2008), ansonsten kaum Effekte (Forbes, 2014)

WEITERE VERFAHREN

Lichtwecker:

Kaum Evidenz (Terman, 2006), meist nur 300 Lux.

Licht im Ohr:

Keine Evidenz (Bromundt, 2014), keinerlei Lichtsensoren im Ohr nachgewiesen (!).

Neure Entwicklungen: **Lichtbrillen**, z.B. Firma Enwake, noch keine Evidenz, könnten aber prinzipiell wirksam sein.

WACHTHERAPIE

Am **schnellsten** wirksames Antidepressivum (Leibenluft, 1992)

60% Responder nach der ersten Nacht (Wirz-Justice, 1999)

Rückfall meist nach Recovery-Schlaf (Wirz-Justice, 1999)

Keine erhöhte **Suizidalität** (pers. comm. Wirz-Justice, 2014)

Kombinierbar mit Lichttherapie und Schlafphasen-Vorverlagerung, damit Effekt anhält (Wirz-Justice, Benedetti, Terman, 2009)

DUNKELTHERAPIE UND BLUE-LIGHT-BLOCKER

Wirksam gegen **akute Manie** (Barbini, 2005)

Kann **rapid cycling** im Rahmen von bipolaren Störungen unterbrechen
(Wehr, 1998, Wirz-Justice, 1999)

Blau-Licht-filternde Brillen sind auch wirksam und praktikabler (Phelps, 2008)



LICHT IST NUR INTENSITÄT

Nicht nur die **Helligkeit (Lux)** des Lichts ist entscheidend für die Synchronisation der Innen- mit der Außenzeit, sondern auch die **Lichtfarbe („Farbtemperatur“, Kelvin)**. Melanopsin-haltige retinale Ganglienzellen besitzen ihr Absorptionsmaximum im Blauspektrum.

Cave!

Smartphones und Monitore emittieren v.a. blaues Licht. Werden sie abends genutzt können sie die Schlafphase nach hinten verschieben.

Abhilfe kann das Freeware-Programm **f.lux** (<https://justgetflux.com/>) schaffen, dass die Monitorfarbe an Ort und Zeit anpasst.

WEITERLESEN?

Klinisches Handbuch zur Anwendung von Chronotherapie:

Wirz-Justice, A., Benedetti, F. & Terman, M. (2012). Chronotherapeutics for Affective Disorders. Karger Verlag.

Populärwissenschaftliche Einführung in chronotherapeutische Verfahren:

Terman, M. & McMahan, I. (2012) Chronotherapy. Avery Verlag.

Fallbasierte, unterhaltsame Einführung in die Chronobiologie:

Roenneberg, T. (2010). Wie wir ticken. Dumont Verlag.

EIGENEN CHRONOTYP ERMITTELN?

www.bioinfo.mpg.de/mctq

