

Veränderte Schlafneurophysiologie als Frühmarker für Psychose

Seit den Anfängen der modernen Psychiatrie wurden Schlafschwierigkeiten als häufige Beschwerden bei Patienten mit einer Schizophrenie beschrieben (1). Später wurden Schlafprobleme als frühes Symptom psychotischer Episoden bezeichnet (2), welche in engem Zusammenhang mit deren Beginn und Dauer stehen (3) und mit dem Schweregrad der Symptome korrelieren (4). Die Patienten selbst berichten häufig über negative Folgen der Schlafstörungen für die eigene Alltagsbewältigung (5, 6), was auf einen starken Einfluss des Schlafs auf die von den Patienten wahrgenommene Lebensqualität hinweist (7).



Andjela Markovic



Chiara E. G. Fontanellaz-Castiglione



Leila Tarokh

von Andjela Markovic¹, Chiara E. G. Fontanellaz-Castiglione¹, Leila Tarokh¹

Schlafmessung

O bwohl die subjektive Wahrnehmung vieles über den Schlaf und die damit verbundene psychische Belastung der Patienten verrät, erlaubt sie nicht, Rückschlüsse auf die Architektur und die Physiologie des Schlafs zu ziehen. Für eine objektive Schlafmessung eignet sich die Polysomnografie (PSG), welche den Goldstandard der Schlafforschung darstellt. Die PSG beinhaltet ein Elektroenzephalogramm (EEG) für die Messung der Hirnströme, ein Elektrookulogramm (EOG) für die Messung der Augenbewegungen, ein Elektromyogramm (EMG) für die Messung der Kinnmuskulaturaktivität und ein Elektrokardiogramm (EKG) für die Messung der Herzaktivität.

Mit der PSG können Informationen bezüglich der Schlafarchitektur gewonnen werden. Unter der Schlafarchitektur wird die Verteilung der Schlafphasen im Verlauf einer Nacht verstanden. Zwei Stadien, REM-Schlaf (rapid eye movement) und Non-REM-Schlaf (non-rapid eye movement), lassen sich deutlich unterteilen. Während des REM-Schlafs zeigt das EEG eine Aktivität von geringer Amplitude, welche derjenigen des Wachzustands ähnelt. Die Muskelaktivität ist jedoch im Normalfall stark reduziert, und im EOG sind die namensgebenden schnellen Augenbewegungen zu sehen. Der Non-REM-Schlaf hingegen ist von langsamen Wellen mit grosser Amplitude (den sogenannten slow waves; SW) und transienten Oszillationen mit einer Frequenz zwischen 12 und 16 Hz (den sogenannten Schlafspindeln) geprägt. Im ersten Teil der Nacht dominiert der

Non-REM-Schlaf mit ausgeprägter SW-Aktivität, welche im Verlauf der Nacht immer mehr abnimmt und somit Raum für den REM-Schlaf schafft.

Veränderte Schlafarchitektur bei Schizophrenie

Bei Patienten mit Schizophrenie wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Abweichungen in der Architektur des Schlafs beobachtet. Die Patienten weisen eine längere Einschlaf latenz, eine geringere Schlaffeffizienz (d. h. prozentualer Anteil der Schlafdauer zur gesamten Bettliegezeit), eine erhöhte Dichte des REM-Schlafs (4) und eine geringere REM-Schlaf-Latenz (8) auf. Weiter wurde eine reduzierte Dauer des SW-Schlafs gemessen, welche soziale Funktionen im Zeitraum von 6 Jahren voraussagen konnte (9).

Neurophysiologie des Schlafs bei Schizophrenie

Neben den Veränderungen in der Schlafarchitektur wurden bei Patienten mit Schizophrenie auch Abweichungen in der Intensität der EEG-Aktivität für spezifische Frequenzbereiche wie eine Abnahme der SW-Aktivität beobachtet (4, 10, 11). Keshavan und Kollegen (11) haben SW-Defizite in der ersten Episode der Erkrankung bei Patienten beobachtet, welche noch nie Antipsychotika eingenommen hatten, und schlugen deshalb vor, dass die SW-Defizite primäre Charakteristiken der Pathophysiologie und keine Epiphänomene der Erkrankung darstellen. In einer neueren Studie wurde eine reduzierte SW-Aktivität während der ersten psychotischen Episode beobachtet, sie war mit der Schwere der Symptome negativ korreliert (12). Weitere Studien haben eine negative Korrelation der SW-Aktivität bei Patienten mit Schizophrenie mit negativen Symptomen (13) und insbesondere kognitiven Symptomen (4) gezeigt. In einem Vergleich zwischen Patienten mit Schizophrenie

¹ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universität Bern

und depressiven Patienten mit psychotischen Symptomen wurden stärkere SW-Defizite bei depressiven Patienten mit psychotischen Symptomen festgestellt (14). Dieser Befund weist möglicherweise darauf hin, dass psychotische Symptome bei einer Depression und nicht nur die Diagnose einer Schizophrenie den SW-Defiziten zugrunde liegen. Die Befunde bezüglich der SW-Aktivität sind zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht schlüssig, da einige Studien keine Defizite in diesem Frequenzbereich feststellen konnten (8, 15–17). Zusammen mit der Dauer der Erkrankung könnte die Medikation ein wichtiger Faktor sein, welcher zur Diskrepanz zwischen den Befunden beiträgt, da Medikamente die oszillatorische EEG-Aktivität beeinflussen können. Castelnovo und Kollegen (18) haben die bisher bekannten Auswirkungen der Medikamente auf das Schlaf-EEG zusammengefasst, wobei sich gezeigt hat, dass Antipsychotika den Anteil des SW-Schlafs steigern (19–21) und somit die Schlafqualität im Allgemeinen verbessern können. Da SW-Defizite jedoch auch bei unmedizierten Patienten beobachtet wurden, widerspiegeln diese möglicherweise die Pathophysiologie der Erkrankung und weniger die Einflüsse der Medikation.

Reduzierte Schlafspindelaktivität (transiente Schlaf-EEG-Oszillationen zwischen 12 und 16 Hz) gehört zu den meist replizierten Befunden bei Patienten mit Schizophrenie (15–17, 22, 23). Sie steht in Zusammenhang mit positiven Symptomen und insbesondere mit Halluzinationen (17, 22, 23). Die Schlafspindeldefizite wurden auch bei nicht betroffenen Verwandten der Patienten nachgewiesen (23) und stellen deshalb potenzielle Vulnerabilitätsmarker dar (23, 24). Kürzlich wurde auch bei Patienten in der ersten psychotischen Episode reduzierte Schlafspindelaktivität gemessen, welche die negativen Symptome der Patienten voraussagen konnte (25). Das deutet darauf hin, dass die Schlafspindeldefizite bereits zu Beginn der Psychose vorzufinden sind und möglicherweise zur Symptomatik beitragen können (25). Ein signifikanter Einfluss der Medikation auf diese Befunde ist unwahrscheinlich, da Schlafspindeldefizite auch bei Patienten beobachtet wurden, welche keine Medikamente einnehmen (17).

Die Defizite in SW- und Schlafspindelaktivität können dazu beitragen, die Pathophysiologie der Schizophrenie zu verstehen, da diese Oszillationen die Integrität des thalamokortikalen Netzwerks widerspiegeln. Das thalamokortikale Netzwerk spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Synchronisierung der SW- sowie auch bei der Schlafspindelaktivität. Befunde aus der bisherigen Psychose- und Schizophrenieforschung implizieren eine Dysfunktion in diesem Netzwerk, welche möglicherweise einen Marker der Erkrankung darstellen (15, 26, 27). Das wurde in einer neueren Studie bestätigt, welche eine Reduktion in der neuronalen Population des Nucleus reticularis im Thalamus bei Patienten mit Schizophrenie nachweisen konnte (28). Diese Reduktion wurde weder von der Dauer der Erkrankung noch vom Alter bei deren Beginn beeinflusst (28).

Neben den Defiziten in der SW- und der Schlafspindelaktivität, welche Hauptmerkmale des Non-REM-Schlafs sind, wurden auch während des REM-Schlafs Veränderungen der EEG-Aktivität bei Patienten mit Schizophrenie beobachtet. Der REM-Schlaf unterscheidet sich neurobiologisch vom Non-REM-Schlaf, so wie sich auch

die Mechanismen unterscheiden, welche der oszillatorischen EEG-Aktivität der beiden Schlafstadien zugrunde liegen. Bei Patienten wurde während des REM-Schlafs hauptsächlich eine reduzierte Aktivität im höheren Frequenzbereich (29) beobachtet. Da hohe Frequenzen möglicherweise die Inhibition durch GABA-Interneurone widerspiegeln (30), wurde ein Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Signalen im Gehirn als möglicher neuronaler Mechanismus für solche Defizite bei Schizophrenie vorgeschlagen (31). Diese Hypothese steht im Einklang mit den bei Schizophrenie beobachteten Veränderungen der GABA-Transmission (32).

Bedeutung der Schlafneurophysiologie

Wie bereits beschrieben, besteht ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Schlafphysiologie und den klinischen Symptomen, was auf eine funktionale Bedeutung des Schlafs bei Schizophrenie und Psychose hindeutet. Die genannten Veränderungen wurden auch bei nicht betroffenen Verwandten ersten Grades festgestellt (33, 34), was impliziert, dass diese keine Epiphänome der Erkrankung sind, sondern möglicherweise einen Endophänotyp darstellen. Unter einem Endophänotyp sind neurobiologische Marker einer Erkrankung zu verstehen, welche genetisch geprägt sind und als Korrelate der Erkrankung agieren, um die Ätiologie in ihrer Komplexität zu reduzieren und aufzuschlüsseln (35). Bisherige Befunde unterstreichen die Eignung der Schlaf-EEG-Parameter als Vulnerabilitätsmarker sowie potenzielle Endophänotypen für Schizophrenie und Psychose. Möglicherweise kann mit Kombinationen von Schlaf-EEG-Markern eine noch höhere Spezifität und Sensitivität erreicht werden (36), was jedoch durch weitere Studien bestätigt werden muss.

Therapeutische Bedeutung der Schlafmarker

Schlafprobleme haben negative Auswirkungen auf die Symptomatik (4) und den klinischen Ausgang der Erkrankung (37) sowie auf die Lebensqualität der Betroffenen (7). Aus diesem Grund ist es notwendig, die Schlafstörung im Rahmen der Therapie ebenfalls zu behandeln, was zu einer allgemeinen Besserung der Symptome führen kann (38). Die klinische Relevanz des Schlafs geht jedoch möglicherweise weit darüber hinaus. In neueren Studien wurde die Stimulation der Hirnaktivität mit transkranieller Magnet- und Gleichstromstimulation auf therapeutische Wirkung in klinischem Kontext getestet und in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wie die Depression bestätigt (39). In Bezug auf die Schizophrenie und die Psychose wurde die Stimulation des thalamokortikalen Netzwerks, welches möglicherweise in halluzinatorischen Phänomenen impliziert ist, vorgeschlagen (40). Neue Technologien erlauben es, die SW- und die Schlafspindelaktivität zu stimulieren und dadurch im Schlaf Netzwerke zu aktivieren, welche im Wachzustand nur schwer zu beeinflussen sind (41–44). Solche Methoden während des Schlafs gezielt einzusetzen, könnte nicht nur auf die Schlafstörungen allgemein, sondern auch auf die zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen, welche mit der Erkrankung geteilt werden, eine positive Auswirkung haben. Dieser Ansatz bildet eine Grundlage

Merkpunkte:

- Bei Patienten mit Schizophrenie wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Abweichungen in der Architektur und der Physiologie des Schlafs beobachtet.
- Die Schlafprobleme haben negative Auswirkungen auf die Symptomatik und den klinischen Ausgang der Erkrankung sowie auf die Lebensqualität der Betroffenen.
- Die Schlafstörung ist im Rahmen der Therapie deshalb zu behandeln.

für zukünftige Studien mit dem Ziel, neue therapeutische Interventionen zu entwickeln (24, 45, 46). ●

Korrespondenzadresse:

Leila Tarokh, PhD

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und

Psychotherapie

University of Bern

Bolligenstrasse 111

Haus A

3000 Bern

E-Mail: leila.tarokh@upd.unibe.ch

Literatur:

1. Kraepelin E: Dementia praecox and paraphrenia. Edinburgh, Scotland: E. S. Livingston; 1919.
2. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P et al.: Prediction of Psychosis in Adolescents and Young Adults at High Risk: Results From the Prospective European Prediction of Psychosis Study. Arch Gen Psychiatry. 2010 Mar 1; 67(3): 241–251.
3. Herz MI: Recognizing and Preventing Relapse in Patients With Schizophrenia. Psychiatr Serv. 1984 Apr 1; 35(4): 344–349.
4. Yang C, Winkelman JW: Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. Schizophr Res. 2006 Feb 28; 82(2–3): 251–260.
5. Hofstetter JR, Lysaker PH, Mayeda AR: Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. BMC Psychiatry. 2005 Mar 3; 5(1): 13.
6. Chiu VW, Ree M, Janca A, Waters F: Sleep in Schizophrenia: Exploring Subjective Experiences of Sleep Problems, and Implications for Treatment. Psychiatr Q. 2016 Dec 1; 87(4): 633–648.
7. Ritsner M, Kurs R, Ponizovsky A, Hadjez J: Perceived quality of life in schizophrenia: Relationships to sleep quality. Qual Life Res. 2004 May 1; 13(4): 783–791.
8. Tandon R, Shipley JE, Taylor S, Greden JF, Eiser A, DeQuardo J et al.: Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. Arch Gen Psychiatry. 1992 Mar; 49(3): 185–194.
9. Drews HJ, Wiesner CD, Bethke-Jaenicke C, Weinhold SL, Baier PC, Göder R: Slow-wave sleep predicts long-term social functioning in severe mental illness. PLOS ONE. 2018 Aug 29; 13(8): e0202198.
10. Hiatt JF, Floyd TC, Katz PH, Feinberg I: Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1985 Aug; 42(8): 797–802.
11. Keshavan MS, Reynolds CF, Miewald MJ, Montrose DM, Sweeney JA, Vasko RC et al.: Delta sleep deficits in schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data. Arch Gen Psychiatry. 1998 May; 55(5): 443–448.
12. Kaskie RE, Gill KM, Ferrarelli F: Reduced frontal slow wave density during sleep in first-episode psychosis. Schizophr Res. 2019; 206: 318–324.
13. Sekimoto M, Kato M, Watanabe T, Kajimura N, Takahashi K: Cortical regional differences of delta waves during all-night sleep in schizophrenia. Schizophr Res. 2011 Mar; 126(1–3): 284–90.
14. Ganguli R, Reynolds CF, Kupfer DJ: Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics. A comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. Arch Gen Psychiatry. 1987 Jan; 44(1): 36–44.
15. Ferrarelli F, Huber R, Peterson MJ, Massimini M, Murphy M, Riedner BA et al.: Reduced Sleep Spindle Activity in Schizophrenia Patients. Am J Psychiatry. 2007 Mar 1; 164(3): 483–492.
16. Manoach DS, Thakkar KN, Stroynowski E, Ely A, McKinley SK, Wamsley E et al.: Reduced overnight consolidation of procedural learning in chronic medicated schizophrenia is related to specific sleep stages. J Psychiatr Res. 2010 Jan; 44(2): 112.
17. Ferrarelli F, Peterson MJ, Sarasso S, Riedner BA, Murphy MJ, Benca RM et al.: Thalamic dysfunction in schizophrenia suggested by whole-night deficits in slow and fast spindles. Am J Psychiatry. 2010 Nov; 167(11): 1339–1348.

18. Castelnovo A, Graziano B, Ferrarelli F, D'Agostino A: Sleep spindles and slow waves in Schizophrenia and related disorders: main findings, challenges, and future perspectives. Eur J Neurosci. 2017 Dec 27; 48(8): 2738–2758.
19. Knott V, Labelle A, Jones B, Mahoney C: Quantitative EEG in schizophrenia and in response to acute and chronic clozapine treatment. Schizophr Res. 2001 May 30; 50(1): 41–53.
20. Lindberg N, Virkkunen M, Tani P, Appelberg B, Virkkala J, Rimón R et al.: Effect of a single-dose of olanzapine on sleep in healthy females and males. Int Clin Psychopharmacol. 2002 Jul; 17(4): 177–184.
21. Hyun J, Baik MJ, Kang UG: Effects of Psychotropic Drugs on Quantitative EEG among Patients with Schizophrenia-spectrum Disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2011 Aug; 9(2): 78–85.
22. Wamsley EJ, Tucker MA, Shinn AK, Ono KE, McKinley SK, Ely AV et al.: Reduced Sleep Spindles and Spindle Coherence in Schizophrenia: Mechanisms of Impaired Memory Consolidation? Biol Psychiatry. 2012 Jan; 71(2): 154–161.
23. Manoach DS, Demanuele C, Wamsley EJ, Vangel M, Montrose DM, Miewald J et al.: Sleep spindle deficits in antipsychotic-naïve early course schizophrenia and in non-psychotic first-degree relatives. Front Hum Neurosci. 2014; 8: 762.
24. Manoach DS, Pan JQ, Purcell SM, Stickgold R: Reduced Sleep Spindles in Schizophrenia: A Treatable Endophenotype That Links Risk Genes to Impaired Cognition? Biol Psychiatry. 2016 15; 80(8): 599–608.
25. Kaskie RE, Graziano B, Ferrarelli F: Topographic deficits in sleep spindle density and duration point to frontal thalamo-cortical dysfunctions in first-episode psychosis. J Psychiatr Res. 2019; 113: 39–44.
26. Ferrarelli F, Tononi G: The Thalamic Reticular Nucleus and Schizophrenia. Schizophr Bull. 2011 Mar 1; 37(2): 306–315.
27. Ferrarelli F, Tononi G: Reduced sleep spindle activity point to a TRN-MD thalamus-PFC circuit dysfunction in schizophrenia. Schizophr Res. 2017; 180: 36–43.
28. Steullet P, Cabungcal J-H, Bukhari SA, Ardeli M, Pantazopoulos H, Hamati F et al.: The thalamic reticular nucleus in schizophrenia and bipolar disorder: role of parvalbumin-expressing neuron networks and oxidative stress. Mol Psychiatry. 2017 Nov 28;
29. Poulin J, Stip E, Godbout R: REM sleep EEG spectral analysis in patients with first-episode schizophrenia. J Psychiatr Res. 2008 Oct; 42(13): 1086–1093.
30. Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, Buhl EH: Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. Int J Psychophysiol. 2000 Dec 1; 38(3): 315–336.
31. Monti JM, Monti D: Sleep disturbance in schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 2005 Aug 1; 17(4): 247–253.
32. Jonge JC de, Vinkers CH, Hulshoff Pol HE, Marsman A: GABAergic Mechanisms in Schizophrenia: Linking Postmortem and In Vivo Studies. Front Psychiatry. 2017 Aug 11; 8: 118.
33. Lauer CJ, Schreiber W, Holsboer F, Kriegl JC: In quest of identifying vulnerability markers for psychiatric disorders by all-night polysomnography. Arch Gen Psychiatry. 1995 Feb; 52(2): 145–153.
34. D'Agostino A, Castelnovo A, Cavallotti S, Casetta C, Marcatili M, Gambini O et al.: Sleep endophenotypes of schizophrenia: slow waves and sleep spindles in unaffected first-degree relatives. NPJ Schizophr. 2018 Feb 9; 4(1): 2.
35. Gottesman II, Gould TD: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry. 2003 Apr; 160(4): 636–645.
36. Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C et al.: Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. Psychol Bull. 2016; 142(9): 969–990.
37. Robertson I, Cheung A, Fan X: Insomnia in patients with schizophrenia: current understanding and treatment options. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019 Jun 8; 92: 235–242.
38. Waite F, Myers E, Harvey AG, Espie CA, Startup H, Sheaves B et al.: Treating Sleep Problems in Patients with Schizophrenia. Behav Cogn Psychother. 2016 May; 44(3): 273–287.
39. Brunoni AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, Aparício LV, Gordon P, Klein I et al.: Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz. 2019 Feb; 41(1): 70–81.
40. Pinault D: A Neurophysiological Perspective on a Preventive Treatment against Schizophrenia Using Transcranial Electric Stimulation of the Corticothalamic Pathway. Brain Sci. 2017 Mar 28; 7(4): 34.
41. Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J: Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. Nature. 2006 Nov 30; 444(7119): 610–3.
42. Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, Riedner BA, Huber R, Murphy M et al.: Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. Proc Natl Acad Sci USA. 2007 May 15; 104(20): 8496–8501.
43. Kim A, Latchoumane C, Lee S, Kim GB, Cheong E, Augustine GJ et al.: Optogenetically induced sleep spindle rhythms alter sleep architectures in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 109(50): 20673–20678.
44. Henin S, Borges H, Shankar A, Sarac C, Melloni L, Friedman D et al.: Closed-Loop Acoustic Stimulation Enhances Sleep Oscillations But Not Memory Performance. eNeuro [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Jan 30]; 6(6). Available from: https://www.eneuro.org/content/6/6/ENEURO.0306-19.2019
45. Gottesmann C, Gottesman I: The neurobiological characteristics of rapid eye movement (REM) sleep are candidate endophenotypes of depression, schizophrenia, mental retardation and dementia. Prog Neurobiol. 2007 Mar; 81(4): 237–250.
46. Mander BA, Winer JR, Jagust WJ, Walker MP: Sleep: A novel mechanistic pathway, biomarker, and treatment target in the pathology of Alzheimer's disease? Trends Neurosci. 2016 Aug; 39(8): 552–566.