

Der Schlafentzug

Eine klinische, psychophysiologische und biochemische Untersuchung

M. SCHMOCKER, P. BAUMANN, F. REYERO und H. HEIMANN

Universitäts-Nervenklinik, D-7400 Tübingen,
Osianderstr. 22, Bundesrepublik Deutschland
Clinique psychiatrique universitaire de Lausanne
(Prof. Ch. Müller)

Eingegangen am 29. Oktober 1975

SLEEP DEPRIVATION

Clinical Ratings, Psychophysiological and Biochemical Measures

SUMMARY. Clinical ratings, psychophysiological and biochemical measures were taken from 30 depressive patients before and after sleep deprivation of one night. Most patients improved after sleep deprivation. We found signs of activation and stress, without correlation with clinical improvement. The biochemical changes did not correlate with clinical improvement either.

KEY WORDS: Sleep Deprivation - Depression - Activation - Tryptophan - Tyrosine.

ZUSAMMENFASSUNG. 30 depressive Patienten wurden vor und nach Schlafentzug klinisch, psychophysiologisch und biochemisch untersucht. Klinisch fand sich bei den meisten Patienten eine Besserung nach Schlafentzug. Daneben fanden wir Zeichen von Aktivierung und Stress, aber ohne Korrelation mit der klinischen Besserung. Ebenso korrelierten auch die biochemischen Veränderungen nicht mit der klinischen Besserung.

SCHLÜSSELWÖRTER: Schlafentzug - Depression - Aktivierung - Tryptophan - Tyrosin.

EINLEITUNG

Seit 6 Jahren wird der Schlafentzug als therapeutische Maßnahme bei depressiven Patienten eingesetzt. In den meisten Fällen bessert sich der Zustand der Patienten am nächsten Tag erheblich; häufig kommt am übernächsten Tag ein Rückfall (B. Pflug, W. van den Burg, S. Bhanji).

Es ist noch ungeklärt, welcher Mechanismus der therapeutischen Wirkung des Schlafentzuges zugrundeliegt. Diskutiert werden: allgemeine Stresswirkung, Aktivierung des ergotropen Systems, spezifische biochemische Veränderungen in den Neurotransmittersystemen, psychotherapeutische Wirkung der intensiven Betreuung während der schlaflosen Nacht, und schließlich Resynchronisierung der in der Depression als gestört betrachteten zirkadianen Rhythmen. Unsere Untersuchung liefert einen Beitrag zu den drei erstgenannten Punkten. Die psychophysiologischen Meßgrößen EEG, Puls- und Atemfrequenz sowie Hautwiderstand geben Hinweise auf das Aktivierungssystem, die freien Fettsäuren im Plasma können als Stressindikator dienen und die Variablen totales und freies Tryptophan sowie Tyrosin als Vorläufer der biogenen Amine lassen Wirkungen gemäß den spezifischen biochemischen Depressions-Hypothesen beurteilen (Coppens, Birkmayer). Um die Frage des Rückfalles am übernächsten Tag nach Schlafentzug zu klären, haben wir die Untersuchungen an diesem Tage nochmals wiederholt. Da bei allen Meßgrößen der Zusammenhang mit der klinischen Besserung entscheidend wichtig ist, haben wir versucht, die klinische Seite mit Hilfe von Selbst- und Fremdbeurteilung (Arzt, Pflegepersonal) möglichst genau zu erfassen.

UNTERSUCHUNG

a) Patienten

Es handelte sich um 30 Patienten mit depressiven Syndromen und mit folgender Alters- und Geschlechtsverteilung (Tabelle 1).

Tabelle 1.

	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70	Total
Frauen	1	0	3	4	7	3	18
Männer	2	2	4	2	2	0	12

Wie ersichtlich, handelt es sich zu einem großen Teil um ältere Patienten. Auf eine nosologische Unterteilung haben wir verzichtet, da die Gruppen zu klein würden. Patienten wurden meist nach ungünstigen Kriterien ausgesucht, das heißt, eine vorangehende antidepressive Therapie hatte nicht den gewünschten Erfolg gebracht. Aus klinischen Gründen war es auch nicht möglich, die medikamentöse Therapie abzusetzen, deshalb standen alle Patienten mit einer Ausnahme unter antidepressiver Therapie, meist kombiniert mit einem sedierenden Neuroleptikum oder einem Tranquillizer als Nachtmedikation - welche natürlich am Abend vor Schlafentzug nicht gegeben wurden.

Die meisten Patienten waren nicht zum ersten Mal depressiv erkrankt, und die aktuelle Erkrankung dauerte außer in fünf Fällen schon länger als einen Monat.

Tabelle 2. Untersuchungsplan

	Tag vor Schlafentzug	Tag nach Schlafentzug	Übernächster Tag nach Schlafentzug
Selbstbeurteilung: Befindlichkeitsskala v. Zerssen Beck-Pichot Arzt: Hamilton, AMP	morgens bs	abends bs'	morgens bs morgens im Laufe des Tages
Pflegepersonal-Befragungsblatt		im Laufe des Tages	im Laufe des Tages
Psychophysiologische Untersuchung	morgens	morgens	
Blutentnahme für biochemische Bestimmungen		vor dem Frühstück	vor dem Frühstück

b) Vorgehen

Der Untersuchungsplan ist auf Tabelle 2 dargestellt.

Für die Schlafentzugs-Nacht kamen die Patienten auf eine dafür bestimmte Station, wo meistens eine Zusatz-Nachtwache angestellt war, um sich ganz dem Wachhalten dieser Patienten widmen zu können.

c) Meßmethodik

1. Rating-Scales. Die Patienten füllten die Befindlichkeits-Skala von v. Zerssen aus. Diese liegt in zwei Parallel-Formen vor, so daß die Patienten morgens die eine und abends die andere Form ausfüllten. Zusätzlich wurde versucht, die Skala von Beck-Pichot zu verwenden. Sie erwies sich jedoch für viele Patienten als zu kompliziert und nicht ohne fremde Hilfe ausfüllbar.

Der Arzt (R.) sah die Patienten vor und nach dem Schlafentzug und beurteilte ihren Zustand mit Hilfe der Depressionsskala von Hamilton (mit Ausnahme einiger Items, welche Schlaf und Gewicht betreffen) und des AMP-Bogens Nr. 3.

Für das Pflegepersonal wurde ein spezieller Fragebogen zusammengestellt, welcher aber nicht für eine quantitative Auswertung gedacht war, sondern lediglich dazu dienen sollte, die Beobachtungen von einem Tag zum anderen und von einem Patienten zum anderen vergleichbar zu machen.

2. Psychophysiologische Untersuchung. Registriert wurden EEG (eine frontale und eine occipitale bipolare Abteilung), photoplethysmographischer Fingerpuls, Atmung (mit Thermistor) und Hautwiderstand (gesinterte Siemens-Elektroden an Daumen- und Kleinfingerballen, hautisotonische Paste nach Venables, Strom 10 µA). Zuerst wurde bei offenen und geschlossenen Augen je drei Minuten in Ruhe registriert, anschließend folgte eine Reihe von Tönen (1000 Hz, ca. 2 Sek. Dauer) in steigender Lautstärke (60-96 db). Eigentlich war ein Habituationstest mit Tönen von 60 db vorgesehen. Da sich aber bald herausstellte, daß depressive Patienten bei dieser Lautstärke oft gar keine psychogalvanische Reaktion zeigten, erhöhten wir sukzessive die Lautstärke bis auf 96 db, und wenn da auch noch keine Reaktion eintrat, wurde der Patient als nicht reaktiv (siehe Ergebnisse) eingestuft. Dazu kamen ein paar Reize, welche normalerweise eine psychogalvanische Reaktion auslösen, wie Anrede, Husten, Rechenaufgabe. Sie wurden auch zur Diskriminierung reaktiv - nicht reaktiv herangezogen. Außer diesen Reaktionen wurde das Niveau des Hautwiderstandes und die Anzahl der spontanen Fluktuationen in Ruhe gemessen.

An die psychophysiologische Untersuchung schloß sich ein kurzer psychomotorischer Test an (Tapping): die Patienten wurden aufgefordert, eine Minute lang mit einem Stift in frei gewähltem Tempo auf eine Platte zu klopfen, danach, ebenfalls eine Minute lang, so schnell wie möglich.

3. Biochemische Untersuchungen. Die unveresterten Fettsäuren wurden kolorimetrisch nach der Methode von Duncombe [9] (Bestimmungssatz von Boehringer Mannheim) im heparinisierten Plasma bestimmt. Tyrosin und Tryptophan wurden nach der Methode von Waalkes [16] resp. Denckla [8] fluorimetrisch gemessen. Routinemäßig wurde der Albumingehalt [13] des Blutplasmas geprüft.

Das freie Tryptophan wurde durch Ultrafiltration des Blutplasmas mit Hilfe von Centriflo®-Membranfilter (Amicon) nach einer Modifikation [2] der früher beschriebenen Methode [1] erhalten.

ERGEBNISSE

1. Klinischer Zustand

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß sich in jeder Rating-Scale eine signifikante Besserung nach Schlafentzug findet. In der Selbstbeurteilung der Patienten bildet sich die Besserung weniger stark ab als in der Beurteilung des Arztes, was der Erfahrung entspricht, daß der depressive Patient oft am Beginn eine Besserung selber nicht recht wahrnimmt. Die Beurteilung durch das Pflegepersonal liegt in der Mitte: nach seinen Angaben waren 19 von 29 Patienten nach dem Schlafentzug eindeutig gebessert, wobei dem Pflegepersonal vor allem die Zunahme von Aktivität und Interesse auffiel.

Wach zu bleiben fiel den einzelnen Patienten ganz verschieden schwer; im allgemeinen viel leichter, als man vermutet hätte. Die subjektive Anstrengung, wach zu bleiben, stand in keinem Zusammenhang mit der klinischen Besserung. Nur außerordentlich mühsame Nächte blieben meist ohne Erfolg.

Bei Wiederholung des Schlafentzuges mit zwei oder mehr Erholungs nächten dazwischen, reagierte ein Patient manchmal von Mal zu Mal verschieden, sowohl in bezug auf subjektive Anstrengung wie auch in bezug auf den Erfolg.

Wie von anderen Autoren auch berichtet, trat bei etwa der Hälfte der Patienten am übernächsten Tag ein Rückfall ein. Umgekehrt gab es einige Patienten, welche am übernächsten Tag noch deutlicher gebessert waren als am Tag unmittelbar nach Schlafentzug.

2. Psychophysiologische Messungen

Die Ergebnisse sind auf Tabelle 4 dargestellt.

Pulsfrequenz: die Frequenz ist signifikant erhöht nach Schlafentzug für beide Ruhebedingungen.

Atmung: wird für die eine Ruhebedingung signifikant schneller nach Schlaf entzug.

Klopftest: das frei gewählte Tempo liegt nach Schlafentzug signifikant höher. Es liegen allerdings nicht von allen Patienten Meßwerte vor, da etliche gar nicht imstande waren, eine Minute lang ohne Unterbruch zu klopfen.

Hautwiderstand: die Kerngrößen des Hautwiderstandes, Niveau, spontane Fluktuationen und Reaktionen auf Außenreize waren in dieser Patientengruppe bimodal verteilt: das Niveau entweder im Normbereich (zwischen 50 und 400 $k\Omega$) oder dann sehr stark erhöht (über 500 $k\Omega$). Spontane Fluktuationen

Tabelle 3. Mittelwerte und Streuung vor und nach Schlafentzug

Rating-Scale	vorher	nachher	n	Signifikanz	Abfall > 33%
Hamilton (Gesamtscore)	$\bar{x} = 23,17$ $s = 7,09$	9,83 6,89	30	$2p < .01$	25 von 30 Pat.
AMP-Faktor 8	9,60 3,76	3,83 3,09	30	.01	27 von 30 Pat.
Beck-Pichot	1. Teil 10,10	13,79 10,60	24	.01	9 von 24 Pat.
	2. Teil 5,48	9,50 5,70	24	.05	7 von 24 Pat.
bs morgens	35,65 12,85	25,57 15,27	23	.01	8 von 23 Pat.
bs' abends	31,65 14,13	24,22 14,74	23	.05	9 von 23 Pat.

Tabelle 4. Psychophysiologische Meßwerte

		vor	nach	n	t-Test für verbund. Stichpr. Signifikanz
Puls Augen offen	\bar{x}	83.67	87.50	24	2p < .05
Frequenz/Min	s	12.42	9.73		
Puls Augen zu		82.39	86.17	23	.05
Frequenz/Min		13.14	9.96		
Atmung Augen offen		3.64	3.39	24	.05
Länge eines Atem-		0.58	0.52		
zugs in sec					
Atmung Augen zu		3.75	3.56	24	n. s.
Länge eines Atem-		0.60	0.55		
zugs in sec					
Tapping frei 30"		56.93	86.27	15	.05
		27.54	38.35		
60"		131.68	173.05	19	
		62.87	71.98		

entweder vorhanden oder nicht vorhanden und Reaktionen auf Töne von 60-80 db auch entweder vorhanden oder nicht vorhanden.

So ließen sich die Patienten recht klar in zwei Gruppen trennen: die eine, kurz "reaktive" genannt, hat ein normales Niveau des Hautwiderstandes, zeigt Reaktionen auf die vorgegebenen Reize und hat auch spontane Fluktuationen; die andere, kurz "nicht-reaktive" genannt, hat meistens ein sehr hohes Niveau des Hautwiderstandes, zeigt gar keine oder minimale Reaktionen und hat meist auch keine spontanen Fluktuationen.

Durch den Schlafentzug wurde nichts Wesentliches an dieser Unterteilung geändert, reaktive blieben reaktiv, nicht-reaktive blieben nicht-reaktiv, ganz unabhängig davon, wie sich der klinische Zustand verändert hatte. Bei beiden Gruppen fanden sich gebesserte und ungebesserte Patienten. EEG: es war vor allem als Kontrolle der Vigilanzlage der Patienten gedacht. Man würde erwarten, daß am Morgen nach Schlafentzug eine starke Einschlafendenz vorhanden sei. Auf Tabelle 5 sind die Vigilanzverhältnisse auf Grund der visuellen Inspektion der EEG-Ableitung dargestellt. Bei einigen Patienten ist tatsächlich eine Einschlafendenz vorhanden am Tag nach Schlafentzug, aber bei auffallend wenigen, und diese Vigilanzverschiebung korreliert in keiner Weise mit der Veränderung des klinischen Zustandes.

Tabelle 5

	vor Schlafentzug	nach Schlafentzug
während ganzer Ableitung wach	17	13
leichter Vigilanz-abfall	7	6
Schlafanzeichen	0	5

3. Biochemische Bestimmungen

Auf Tabelle 6 und 7 sind die Ergebnisse dargestellt. Diese lassen sich wie folgt beschreiben und interpretieren: Betrachtet man die Gesamt-Gruppe, findet sich einzig ein Anstieg des freien Tryptophans nach Schlafentzug und ein Abfall des Tyrosins nach der Erholungsnacht.

Trennt man die Gesamtgruppe nach den Hautwiderstandskriterien in eine reaktive und nicht-reaktive, so fällt auf, daß sich der Anstieg des freien Tryptophan nur bei der reaktiven Gruppe findet, der Anstieg über die Gesamt-Gruppe geht also vor allem auf das Konto dieser Untergruppe. Diese weist zudem noch einen Anstieg der freien Fettsäuren auf nach Schlafentzug, was die Frage aufwirft, ob der Anstieg des freien Tryptophans eine sekundäre Folge des Anstiegs der freien Fettsäuren sei, da bekanntlich letztere das Tryptophan aus seiner Albumin-Bindung verdrängen. Allerdings findet sich keine Korrelation zwischen Fettsäure- und freiem Tryptophan-Anstieg. Von Stelmasiak & Curzon wurde nach Elektroschock-Therapie ebenfalls sowohl ein Anstieg in den freien Fettsäuren wie im freien Tryptophan gefunden. Ob dort wie auch hier beim Schlafentzug eine unspezifische Stressreaktion dafür verantwortlich sein könnte, oder ob es eine spezifisch mit der Depression zusammenhängende Veränderung ist, muß offen bleiben. Sicher bestand bei unserer Untersuchung kein Zusammenhang zwischen diesem Doppel-Anstieg und der klinischen Besserung.

Die reaktive und die nicht-reaktive Gruppe unterscheiden sich auch in bezug auf die Veränderungen im Tyrosin-Spiegel. Dieser wird bei Erhöhung von Cortisol gesenkt (Benkert). Man würde also eventuell als Stresswirkung bei der reaktiven Gruppe eine Senkung des Tyrosins erwarten; daß diese nicht eintritt, könnte auf den Einfluß von Nahrung und Licht während der Schlafentzugsnacht zurückzuführen sein. Diese zwei Faktoren erhöhen den Tyrosin-Spiegel (Birkmayer). Bei der nicht-reaktiven Gruppe findet sich ein signifikanter Anstieg des Tyrosins nach Schlafentzug. Man könnte annehmen, daß bei ihnen der stressbedingte Cortisol-Anstieg ausbleibt (wie ja auch der Fettsäure-Anstieg ausbleibt), also kein tyrosinsenkender Faktor

Tabelle 6. Mittelwerte und Streuung der biochemischen Messwerte

Totales Tryptophan (µg/ml)						Freies Tryptophan (µg/ml)					
Ges. Gruppe			nicht-reakтив			Ges. Gruppe			nicht-reakтив		
\bar{x}	8.83	n	8.97	n	8.77	n	1.094	n	1.140	n	1.051
s	2.77	26	2.42	13	3.19	12	0.742	26	0.842	13	0.649
9.34		9.16		9.82		Tag vor Schlafentzug	1.179		1.185		1.174
2.58	26	2.68	13	2.32	12	Tag nach Schlafentzug	0.666	26	0.645	13	0.714
8.98		8.43		9.64		übernächster Tag nach Schlaf- entzug	1.174		1.199		1.145
1.86	22	1.48	12	2.05	10	Tag nach Schlaf- entzug	0.734	22	0.780	12	0.672
Tyrosin (µg/ml)						Freie Fettsäuren (meg/l)					
Ges. Gruppe			nicht-reakтив			Ges. Gruppe			nicht-reakтив		
8.72	n	8.49	n	9.05	n	Tag vor Schlafentzug	0.437	n	0.439	n	0.418
2.35	27	2.96	14	1.40	12	Tag nach Schlafentzug	0.174	27	0.173	14	0.172
9.03		9.32		8.85		übernächster Tag nach Schlaf- entzug	0.479		0.447		0.507
1.91	27	2.23	14	1.41	12	Tag nach Schlafentzug	0.153	27	0.145	14	0.159
8.30		8.07		8.62		übernächster Tag nach Schlaf- entzug	0.415		0.394		0.443
1.63	23	1.76	13	1.38	10	Tag nach Schlaf- entzug	0.169	23	0.153	13	0.185

Tabelle 7. Veränderungen der biochemischen Messwerte

	Gesamtgruppe		reaktive Gruppe		nicht reaktive Gruppe	
	vor - nach	nach - 3. Tag	vor - nach	nach - 3. Tag	vor - nach	nach - 3. Tag
Tyrosin	n. s.	↓	n. s.	n. s.	↑	↓
Tryptophan tot.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Tryptophan frei	↑	n. s.	↑↑	n. s.	n. s.	n. s.
freie Fettsäuren	n. s.	n. s.	↑↑	n. s.	n. s.	n. s.

wirksam ist und nur die tyrosinerhöhenden Einflüsse von Licht und Nahrung wirksam werden. Diese fallen in der Erholungsnacht wieder weg. Damit ließe sich der Abfall des Tyrosin-Spiegels nach der Erholungsnacht (zurück auf Ausgangswert vor Schlafentzug) erklären.

Offen bleibt natürlich die Frage, ob den Tyrosinveränderungen nach Schlafentzug eine Verschiebung im zirkadianen Rhythmus des Tyrosin-Spiegels (bedingt durch den Schlafentzug) zugrunde liegt.

DISKUSSION

Wenn man einen bestimmten Wirkungsmechanismus des Schlafentzuges annimmt, dann müßte sich dieser bei jedem gebesserten Patienten nachweisen lassen. Auf Grund dieses Kriteriums fallen allgemeine Aktivierung und Stress als ursächliche Wirkungsmechanismen weg; beide sind wohl bei einem Teil der Patienten nach Schlafentzug nachzuweisen, aber diese finden sich sowohl in den Reihen der gebesserten wie der ungebesserten Fälle.

Ebenso kann kein spezifisch-biochemischer Wirkungsmechanismus über Erhöhung von freiem Tryptophan postuliert werden, denn auch diese Erhöhung war nicht bei jedem gebesserten Patienten vorhanden, sondern im Gegenteil auch bei einigen ungebesserten.

Über die psychotherapeutische Hypothese läßt sich kaum etwas aussagen, höchstens dies, daß auch Patienten, welche sich die ganze Nacht allein abseits hielten, morgens besser wurden.

Da wir von keiner Variablen Tagesprofile vor und nach Schlafentzug messen konnten, läßt sich auch über zirkadiane Rhythmusverschiebungen nichts aussagen; in weiteren Untersuchungen wäre nun vor allem der von Pflug aufgestellten Hypothese, wonach der Schlafentzug einen resynchronisierenden Einfluß auf die gestörten zirkadianen Rhythmen der depressiven Patienten habe, nachzugehen.

LITERATUR

1. Baumann, P., Duruz, E., Heimann, H.: Determination of free and bound tryptophan by ultrafiltration. Clin. Chim. Acta 51, 35-40 (1974)
2. Baumann, P., Schmocke, M., Reyero, F., Heimann, H.: Free and bound tryptophan in the blood of depressives. Acta Vit. Enzym. (1975) (im Druck)
3. Benkert, O., Matussek, N.: Peripherie Einflüsse auf den zentralen Tyrosin-Stoffwechsel. Arzneim.-Forsch. 20, 905-906 (1970)
4. Bhanji, S., Roy, G.A.: The Treatment of Psychotic Depression by Sleep Deprivation: A Replication Study. Brit. J. Psychiat. 127, 222-226 (1975)
5. Birkmayer, W., Linauer, W.: Störung des Tyrosin- und Tryptophan-metabolismus bei Depression. Arch. Psychiat. Nervenkr. 213, 377-387 (1970)
6. van den Burg, W., van den Hoofdakker, R.H.: Two nights of total sleep deprivation as an antidepressant treatment. (In preparation)
7. Coppen, A., Ecclestone, E.G., Peet, M.: Plasma Tryptophan Binding and Depression. Aus: Advances in Biochemical Psychopharmacology (Eds.: E. Costa und P. Greengard), Vol. 11, 325-333 New York: Raven Press 1974

8. Denckla, H. W., Dewey, H.K. : The determination of tryptophan in plasma, liver and urine. J. Lab. Clin. Med. 69, 160-169 (1967)
9. Duncombe, W. G. : The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma. Cli. Chim. Acta 9, 122-125 (1964)
10. Müller, C., Fialho, O. : L'agrypnie, un nouveau traitement anti-dépresseur, aus: l' Evolution psychiatrique No 3, 663-670 (1974)
11. Pflug, B., Tölle, R. : Therapie endogener Depression durch Schlafentzug: praktische und theoretische Konsequenzen. Der Nervenarzt 42, 117-124 (1971)
12. Pflug, B. : Depression und Schlafentzug. Neue theoretische und therapeutische Aspekte. Habilitationsschrift Tübingen 1973
13. Rees, V. H., Fildes, J. E., Laurence, D. : The dye-binding capacity of human plasma determined fluorometrically, and its relation to the determination of plasma albumin. J. Clin. Path. 7, 336-340 (1954)
14. Stelmasiak, Z., Curzon, G. : Effect of electroconvulsive therapy on plasma unesterified fatty acid and free tryptophan concentrations in man. J. Neurochem. 22, 603-604 (1974)
15. Voss, A., Kind, H. : Ambulante Behandlung endogener Depression durch Schlafentzug. Praxis (Bern) 63, 564-565 (1974)
16. Waalkes, T. P., Udenfriend, S. : A fluorometric method for the estimation of tyrosine in plasma and tissues. J. Lab. Clin. Med. 50, 733-736 (1957)