

Chronische Schmerzzustände treten gehäuft zusammen mit Schlafstörungen auf.



Weniger Nacht, mehr Schmerz

Neue Daten zu Schlafentzug und Schmerz bestätigen deren enge Beziehung. Von A. Karmann, B. Kundermann und S. Lautenbacher

Chronische Schmerzzustände treten gehäuft zusammen mit Schlafstörungen auf, beispielsweise mit Insomnien. Zudem weisen mittlerweile viele Befunde darauf hin, dass Schlafmangel auch zu Veränderungen in der Schmerz Wahrnehmung führen kann. Der gestörte Schlaf nimmt häufig die Form der Schlaf fragmentierung an, deren extremste Variante der Schlafentzug (Deprivation) ist.

Bislang wurden vor allem zwei experimentelle Strategien des Schlafentzugs verfolgt: der selektive Entzug (Deprivation) des Tiefschlafs oder die vollständige Schlafdeprivation. Die Effekte der vollständigen Schlafdeprivation waren heterogen. So wurde sowohl eine Reduktion mechanischer und thermischer Schmerzschwellen als auch keine Veränderung experimenteller Schmerzparameter beschrieben. Einheitlicher waren dagegen die Ergebnisse aus Studien, in denen eine selektive Deprivation des Tiefschlafs erfolgte. Mit einer Ausnahme fand sich nach selektiver Deprivation des Tiefschlafs immer eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber schmerzhaften Reizen, die sich v.a. in reduzierten Druckschmerzschwellen äußerte. Klinisch waren diese Veränderungen interessanterweise in einigen Studien von einer Zunahme körperlicher Schmerzbeschwerden begleitet. Erkenntnisse über die Auswirkungen von selektiver Deprivation des Rapid-eye-movement (REM)-Schlafs stammten hingegen vorwiegend aus der Tierforschung und zeigten, dass eine selektive REM-Schlaf-Deprivation ganz überwiegend ebenfalls zu hyperalgetischen Veränderungen führt. Zudem verminderte die selektive REM-Schlaf-Deprivation die antinozizeptive Wirkung von Opiaten.

Trotz dieser vielversprechenden Datenlage blieben einige Fragen ungeklärt. So gab es beispielsweise bis dahin keine Studien, die den genau-

en Einfluss selektiver REM-Schlaf-Deprivation beim Menschen erfassen oder elektrophysiologische Maße der Schmerz Wahrnehmung berücksichtigten. Der vorliegende Übersichtsartikel will das tun.

Humanstudien mit Gesunden

Die Ergebnisse von sechs neuen Humanstudien an gesunden Probanden stehen im Großen und Ganzen im Einklang mit den Befunden aus früheren Studien (vor 2006). Demnach zeigen sie, dass Schlafdeprivation hyperalgetische Effekte

Der Schlafentzug verstärkte in Studien rheumaspezifische Symptome.

hervorrufft. Es gibt jedoch einige beachtenswerte Neuigkeiten, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Roehrs et al. nahmen den bisherigen Mangel an Befunden zu selektiver REM-Schlaf-Deprivation im Humanbereich zum Anlass, in einer Studie die Effekte dieser Schlafdeprivation mit denen eines zeitlich ähnlich ausgedehnten, aber nicht-selektiven Schlafentzugs bei 13 gesunden Probanden zu vergleichen. REM-Schlafentzug führte, ähnlich wie nicht-selektiver Schlafentzug, zu einer Abnahme der Schmerzschwellen für Hitze Reize. Dieser Effekt der REM-Deprivation verlor sich jedoch nach der zweiten Nacht. REM-Entzug scheint daher die thermische Schmerzempfindlichkeit auch, aber nur vorübergehend zu beeinträchtigen, weil offenbar adaptive Mechanismen schnell greifen.

Mit einem aufwendigen Längsschnittdesign erfassten Smith et al. den Effekt von experimentell gestörtem Schlaf auf mechanische Schmerzschwellen, die Schmerzhemmung („conditioned pain modulation“, CPM) und das Auftreten

schmerzhafter Beschwerden. Dabei wurden 32 weibliche Versuchsteilnehmer über drei Nächte hinweg entweder in jeder Stunde für 20 Minuten sowie einmal für 60 Minuten geweckt oder bis 3:30 Uhr nachts durchgehend wach gehalten, oder sie schliefen ungestört. Sowohl wiederholtes Wecken als auch die partielle Schlafdeprivation der ersten Nachthälfte ließ die mechanischen Schmerzschwellen unverändert. Dagegen verringerte wiederholtes Wecken, das in der ersten Nacht zu etwas weniger Tiefschlaf (Stadium 3) führte, die Schmerzhemmung (CPM) und löste Schmerzbeschwerden aus. Eine Störung des Tiefschlafs scheint sich besonders negativ auf eine intakte Schmerzhemmung auszuwirken und könnte so klinische Schmerzen auslösen bzw. verstärken.

Scheinbar paradoxe Wirkung

Eine neuartige Herangehensweise wählten Tiede et al. sowie Azevedo et al., indem sie laserevozierte Potenziale (LEP) am Tag nach der Schlafdeprivation erhoben. Eine partielle Schlafdeprivation hatte bei den zehn Probanden in der Studie von Tiede eine scheinbar paradoxe Wirkung, nämlich sowohl eine Reduktion der Amplitude des LEP als auch eine höhere subjektive Bewertung der schmerzhaften Laserreize.

Es scheint sich die Störung des Tiefschlafs besonders negativ auf die intakte Schmerzhemmung auszuwirken und könnte so klinische Schmerzen auslösen bzw. verstärken.

Schlafstörungen sollten bei der Planung von Schmerztherapien unbedingt berücksichtigt werden.

Im Einklang mit diesen Befunden stehen die Ergebnisse der Gruppe rund um Azevedo an 28 männlichen Probanden. So rief auch in dieser Studie ein Entzug des Gesamtschlafs einerseits höhere Bewertungen der schmerzhaften Laserreize und andererseits eine erhöhte Schwelle des LEP hervor. Im Gegensatz dazu ergaben sich in einer Untersuchungsgruppe, in der selektiv REM-Schlaf depriviert wurde, weder Veränderungen in der Schmerzbewertung noch in der Schwelle des LEP. Die Studien von Tiede und Azevedo legen somit nahe, dass nach Schlafentzug die kortikale Aktivierung bei thermischer noxischer Stimulation abnimmt und gleichzeitig das subjektive Schmerzempfinden ansteigt.

In einer Arbeit von Schuh-Hofer et al. wurde mithilfe der quantitativen sensorischen Testung das gesamte Spektrum der somatosensorischen Modalitäten nach einer Nacht Gesamtschlafdeprivation an 14 gesunden Probanden untersucht. Die Sensibilitätsschwellen, sowohl thermisch als auch mechanisch, die zeitliche Summation bei wiederholter noxischer Stimulation sowie die spontanen Schmerzbeschwerden veränderten sich dabei nicht. Alle Schmerzschwellenmaße zeigten hingegen hyperalgetische Veränderungen an, sodass in dieser Studie erstmals auch eine statistisch bedeutsame Hyperalgesie für Kältereize nach Schlafentzug nachgewiesen werden konnte. Diese Ergebnisse bestätigten zudem frühere Befunde, die ebenfalls eine nozizeptive Spezifität des Schlafentzugs im Vergleich zur nichtnozizeptiven Somatosensorik nahelegten.

Humanstudien mit Patienten

Seit 2006 sind auch erste Studien an Patienten zur Dokumentation der Wirkung des Schlafentzugs auf das Schmerzsystem durchgeführt worden, die interessante Ergebnisse lieferten. Da die Motivation zur Durchführung dieser Studien sehr heterogen war, kann hier nur kurzrassisch auf diese Hintergründe eingegangen werden.

Um etwaige Nebenwirkungen mehrmaliger therapeutischer Schlafentzüge bei depressiven Patienten zu untersuchen, wurde von unserer Arbeitsgruppe die Schmerz Wahrnehmung von 19 depressiven Patienten untersucht. Bei der Messung thermischer Schwellen zeigte sich nach Deprivation des Gesamtschlafs eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit für Hitze- und tendenziell auch für Kältestimuli; die thermischen Sensibilitätsschwellen blieben jedoch unverändert. Die Schlafdeprivation führte außerdem zu mehr und unangenehmeren Schmerzbeschwerden, obgleich sich der depressive Affekt - wie zu erwarten war - sogar verbesserte. Man kann hier also durchaus von einer relevanten Nebenwirkung der Schlafentzugsbehandlung sprechen.

Die gleiche bemerkenswerte Diskrepanz zwischen den Effekten von Schlafdeprivation auf affektive und Schmerzparameter findet sich in einer Studie an 20 Patienten mit somatoformer Schmerzstörung. Nach einer Nacht mit Gesamtschlafdeprivation waren die affektiven Beschwerden gebessert, die klinischen Schmerzbeschwerden aber stärker als zuvor. Eine signifikante Veränderung thermischer Schmerzschwellen ergab sich nicht.

Eine weitere Studie, die sich mit dem Effekt von Schlafdeprivation auf Affekt und Schmerz befasste, verglich 27 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 27 gesunde Kontrollpersonen nach einer partiellen Schlafdeprivation. Dabei zeigte sich, dass die Patienten stärker auf Schlaf-

deprivation reagierten, was sich in einer ausgeprägten Zunahme von Müdigkeit, Depressivität, Angst und Schmerz ausdrückte. Zudem veränderten sich nach Schlafdeprivation die rheumaspezifischen Symptome.

Verbindung von Schlafentzug und Schmerzempfinden gesichert

Die hier gesichtete aktuelle Literatur (seit 2006) zu den Effekten von Schlafentzug auf das Schmerzsystem untermauert die Befunde früherer Publikationen. So gilt es mittlerweile als völlig gesichert, dass entzogener oder fragmentierter Schlaf das Schmerzsystem sensibilisiert, das auch in allen neueren Studien nach Schlafdeprivation entweder erniedrigte Schmerzschwellen oder stärkere subjektive Schmerzbeschwerden beschrieben wurden. Die Datenlage hat sich diesbezüglich auch bei Applikation thermischer Schmerzreize vereinheitlicht, die früher noch eher zu kontroversen Befunden geführt hat. Hyperalgesien wurden neuerdings zuverlässig sowohl für Hitze als auch für Kältestimuli berichtet. Schlafentzugsinduzierte Hyperalgesien scheinen also nicht nur bei Berücksichtigung bestimmter Nozizptormodalitäten feststellbar zu sein. Zudem bestätigen die neuen Befunde, dass diese Effekte nozizptionspezifisch und nicht auf eine allgemeine Sensibilitätsänderung zurückzuführen sind. Noch immer nicht ganz geklärt ist hingegen, welche Schlafanteile und -stadien für den Effekt verantwortlich sind. Die Beteiligung unterschiedlicher Schlafphasen an der Verursachung der schlafentzugsinduzierten Hyperalgesie scheint aber weniger nach einem Alles-oder-nichts- als eher nach einem Mehr-oder-weniger-Prinzip zu funktionieren.

Einige interessante Befunde der neueren Literatur müssen eingehender diskutiert werden. Schlafentzug scheint die kortikale Erregbarkeit eher zu erhöhen. Trotzdem fallen schmerzbezogene Hirmpotenziale geringer aus, auch wenn sie mit verstärkten Schmerzbeurteilungen verbunden sind. Dies spricht für komplizierte Veränderungen zerebraler Gating-Mechanismen durch Schlafdeprivation, die einer weiteren Analyse bedürfen.

Schlafentzug kann bei affektiv gestörten Personen zu einer Dissoziation von Affekt und Schmerz führen. Es zeigte sich demnach eine Verbesserung des Affekts, die mit verstärkten Schmerzempfindungen einherging, was auf eine bislang unterschätzte Nebenwirkung der Schlafentzugstherapie hindeutet. Klar wird hierdurch auch, dass die Hyperalgesie durch Schlafentzug nicht allein über Veränderungen des Affekts vermittelt sein kann.

Serotoninerger System im Fokus

Eine zentrale, wenn auch nicht unkomplizierte Rolle spielt, das serotoninerge System beim Zustandekommen der schlafentzugsbedingten Hyperalgesie. Neben der allgemein bekannten Tatsache, dass Schlafentzug vielfältige aktivierende und deaktivierende Wirkungen auf dieses System hat, kann die Verschlechterung der endogenen Schmerzhemmung, die insbesondere über serotoninerge Mechanismen vermittelt wird, nach Schlafentzug argumentativ ins Feld geführt werden. Dass die Beteiligung des serotoninergen Systems an der Vermittlung der Hyperalgesie nach Schlafentzug komplex sein muss, zeigen

auch die vielfältigen, teilweise widersprüchlichen Befunde aus Tierstudien. Andere pharmakologische Kandidaten der Wirkungsvermittlung sind GABAerge, glutamaterge, dopaminerge, Tryptophan-wirksame sowie opioiderge Substanzen. Die verstärkte Schlafentzugshyperalgesie bei neuropathischem Schmerz weist auf potenziell ähnliche Wirkungsmechanismen hin und sollte weiter beachtet werden.

Zukünftig muss der Identifikation der wirkungsrelevanten Schlafanteile noch mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden, weil das mangelhafte Wissen in dieser Hinsicht die Analyse der Wirkungsmechanismen bislang behindert. Zu den künftigen Aufgaben gehört auch die Untersuchung,

Rezente Studien zeigen, dass Schlafdeprivation hyperalgetische Effekte hervorruft.

wie die Hyperalgesien am folgenden Tag und v. a. in der folgenden Nacht ohne Deprivation wieder rückgängig gemacht werden. Diesbezügliche Befunde könnten klinisch relevante Einsichten ermöglichen, nämlich wie generalisierte Hyperalgesien über die Optimierung des Schlafs behandelt werden können und warum dies offenbar bei bestimmten Personen mit

erhöhtem Chronifizierungsrisiko nicht einfach ist.

Fazit für die Praxis

Schlafstörungen mit Fragmentierung des Schlafs und häufigen bzw. verlängerten Wachphasen führen zu erhöhter Schmerzsensibilität und verstärkten Schmerzbeschwerden. Besonders kritisch scheint in diesem Zusammenhang der Entzug von Tiefschlaf zu sein. Daher sollten Schlafstörungen bei der Planung von Schmerztherapien unbedingt berücksichtigt werden. Dies ist umso mehr wünschenswert, als der Entzug von Schlaf die Wirkung von Analgetika und Antidepressiva verändern kann. Bei der Schlafentzugstherapie muss

damit gerechnet werden, dass neben den gewünschten Effekten der Stimmungsaufhellung und Antriebssteigerung Schmerzbeschwerden, die bei Patienten mit Indikation für dieses Verfahren oft Symptom sind, stärker werden oder neu auftreten.

Die korrespondierende Autorin Dipl.-Psych. Anna Karmann ist an der Physiologischen Psychologie, Otto-Friedrich-Universität Bamberg tätig.

Der ungekürzte Originalartikel „Schlafentzug und Schmerz“ ist im Journal „Der Schmerz“ 2/2014, DOI 10.1007/s00482-014-1394-6, © Springer Verlag erschienen. Die Literaturangaben zu diesem Artikel finden Sie auch auf www.springermedizin.at.

PARKEMED
Das ORIGINAL!
Seit den 60ern immer dabei!

laktosefrei

PARKEMED 500
PARKEMED 250 mg
PARKEMED 125 mg
PARKEMED 500 mg

Pfizer

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
www.pfizer.at