

Schmerz 2014

DOI 10.1007/s00482-014-1394-6

© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.

Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg -  
all rights reserved 2014A.J. Karmann<sup>1</sup> · B. Kundermann<sup>2,3</sup> · S. Lautenbacher<sup>1</sup><sup>1</sup> Physiologische Psychologie, Otto-Friedrich-Universität Bamberg<sup>2</sup> Vitos Klinikum Gießen-Marburg, Gießen<sup>3</sup> Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Philipps-Universität Marburg

# Schlafentzug und Schmerz

## Ein Review der neuesten Literatur

Chronische Schmerzzustände treten gehäuft zusammen mit Schlafstörungen auf, z. B. mit Insomnien [14, 16]. Zudem weisen mittlerweile viele Befunde darauf hin, dass gestörter Schlaf auch zu Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung führen kann [6]. Letztere Wirkungsrichtung wurde lange vernachlässigt, ist nun aber ein zentrales Thema der Schmerzforschung. Der gestörte Schlaf nimmt häufig die Form der Schlaffragmentierung an, deren extremste Variante die Schlafdeprivation ist. Im Folgenden soll daher ein aktualisierter Überblick über die Auswirkungen der Schlafdeprivation auf das Schmerzsystem gegeben werden.

### Frühere Untersuchungen zu Schlafentzug und Schmerz

In einer früheren Übersichtsarbeit unserer Arbeitsgruppe [13] wurden bereits alle Befunde bis zum Jahr 2006 systematisch gesichtet und diskutiert. Dabei zeigte sich, dass bislang hauptsächlich zwei experimentelle Strategien des Schlafentzugs verfolgt wurden: selektive Deprivation des Tiefschlafs oder 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 Rei-

zen, 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 verhinderte 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 genauen Einfluss selektiver REM-Schlaf-Deprivation beim Menschen erfassten oder elektrophysiologische Maße der Schmerzwahrnehmung berücksichtigten. Der vorliegende Übersichtsartikel soll daher die frühere Übersichtsarbeit [13] um neue Befunde (ab 2006) ergänzen. Umgesetzt wurde dies durch eine Recherche in der Datenbank PubMed mit den MeSH-Begriffen „Schmerz“, „Schlaf“, und „Schlafdeprivation“ sowohl für Human- als auch für Tierstudien im Zeitraum von 2006 bis November 2013. Die Studien mussten ein Minimum an methodischen Anforderungen bezüglich der Stichprobengröße und -beschreibung, der Beschreibung und Kontrolle der Schlafdeprivation sowie der Qualität der Schmerzmessung und der statistischen Auswertung erfüllen, um berücksichtigt zu werden.

### Humanstudien mit gesunden Probanden

Die Ergebnisse der sechs hinzugekommenen Humanstudien an gesunden Probanden (■ **Tab. 1**) stehen im Großen und Ganzen im Einklang mit den Befunden aus früheren Studien (vor 2006). Demnach zeigen sie, dass Schlafdeprivation hyperalgetische Effekte hervorruft. Es gibt jedoch einige berichtenswerte Neuigkeiten, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Roehrs et al. [17] 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 nichtselektiven Schlafentzugs bei 13 gesunden Probanden zu vergleichen. REM-Schlafentzug führte, ähnlich wie nichtselektiver Schlafentzug, zu einer Abnahme der Schmerzschwellen für Hitzereize. 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. [21] 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 3 Nächte hinweg entweder in jeder Stunde für 20 min sowie einmal für 60 min ge-

**Tab. 1** Humanstudien mit gesunden Probanden zum Effekt von Schlafdeprivation auf die Schmerz Wahrnehmung

Autor	Versuchs- personen	„Behandlung“	Maße	Ergebnisse
Roehrs et al. [17]	n=13 (10 weiblich)	PSD (2 Nächte 8 h, 2 Nächte 4 h und 2 Nächte 0 h) vs. REM-SD (2 Nächte 8 h, 2 Nächte 2 h, 2 Nächte REM-SD und 2 Nächte Non-REM-Unterbrechung)	Schmerzschwelle thermisch (Latenz des Fingerwegziehens)	– Latenz kürzer, je weniger Schlaf bei PSD; – Latenz kürzer nach REM-SD, dieser Effekt verliert sich nach der zweiten Nacht mit REM-SD
Smith et al. [21]	n=32 (nur weiblich)	Kontrolle vs. FA (jede Stunde für 20 min und 1-mal 60 min wach gehalten; $\Sigma=280$ min Schlaf) vs. PSD (280 min Schlaf am Stück) in 3 aufeinanderfolgenden Nächten; danach 1 Nacht TSD und 1 Nacht Erholung	Schmerzschwelle mechanisch (Schulter, Wange, Arm); CPM; berichtete spontane Schmerzsymptome	– Unveränderte Schwellen (tendenziell höher in PSD); – verringerte CPM in FA-Gruppe verglichen mit PSD-Gruppe und Kontrollen (nach allen 3 Nächten); – in keinem Maß Unterschiede der Gruppen nach TSD und Erholung
Tiede et al. [22]	n=10 (2 weiblich)	Kontrollnacht vs. PSD (4 h) über 1 Nacht	Amplitude des LEP; subjektives Schmerz-Rating (VAS)	– LEP-Amplitude nach PSD verringert; – subjektiver Schmerzbericht nach PSD erhöht
Azevedo et al. [2]	n=28 (nur männlich)	Kontrolle vs. TSD über 2 Nächte vs. REM-SD über 4 Nächte; danach 1 Nacht Erholung	Schwellen: – LEP, – Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle des Laserreizes; Subjektives Schmerz-Rating (VAS)	– LEP-Schwelle nach TSD erhöht; – subjektiver Schmerzbericht nach TSD erhöht; – Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen verändern sich bei keiner Bedingung; – nach REM-SD keine Veränderung in den Maßen
Schuh-Hofer et al. [19]	n=14 (6 weiblich)	Kontrollnacht vs. TSD über 1 Nacht	Wahrnehmungsschwellen: – thermisch (kalt, warm), – mechanisch (Frey); Schmerzschwellen: – thermisch (kalt, warm), – mechanisch (Nadel, Druck); Schmerz-Rating	– Nach TSD Wahrnehmungsschwellen und spontane Schmerzbeschwerden unverändert; – nach TSD alle Schmerzschwellen niedriger (Ausnahme: Nadelreize)

CPM „Conditioned pain modulation“; FA Schlafunterbrechung; LEP laserevozierte Potenziale; PSD partielle Schlafdeprivation; REM-SD REM-Schlaf-Deprivation; TSD Gesamtschlafdeprivation; VAS visuelle Analogskala.

weckt 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. Somit scheint sich die Störung des Tiefschlafs besonders negativ auf eine intakte Schmerzhemmung auszuwirken und könnte auf diesem Wege klinische Schmerzen auslösen bzw. verstärken.

Eine neuartige Herangehensweise wählten Tiede et al. [22] sowie Azevedo et al. [2], indem sie laserevozierte Potenziale (LEP) am Tag nach der Schlafdeprivation erhoben. Eine partielle Schlafdeprivation hatte bei den 10 Probanden in der Studie von Tiede et al. [22] eine scheinbar paradoxe Wirkung, nämlich sowohl eine Reduktion der Amplitude des LEP als auch eine höhere subjektive Bewertung der schmerzhaften Laserreize. Im Einklang mit diesen Befunden

stehen die Ergebnisse von Azevedo et al. [2] 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 et al. [22] und Azevedo et al. [2] 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. [19] wurde mithilfe der quantitativen sensorischen Testung [18] 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 [12], 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 einige interessante Ergebnisse lieferten. Da die Motivation zur Durchführung dieser Studien sehr heterogen war, kann hier nur kurzfristig auf diese Hintergründe eingegangen werden (■ **Tab. 2**).

Um etwaige Nebenwirkungen mehrmaliger therapeutischer Schlafentzüge bei depressiven Patienten zu untersuchen

chen, wurde von unserer Arbeitsgruppe die Schmerzwahrnehmung von 19 depressiven Patienten untersucht [11]. Bei der Messung thermischer Schwellen zeigte sich nach Deprivation des Gesamtschlafs eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit für Hitze- und tendenziell auch für Kältestimuli; die thermischen Sensibilitätschwellen 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 [4]. 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 [10], 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 Schlafdeprivation reagierten, was sich in einer ausgeprägten Zunahme von Müdigkeit, Depressivität, Angst und Schmerz ausdrückte. Zudem verstärkten sich nach Schlafdeprivation die rheumaspezifischen Symptome.

## Tierexperimentelle Studien

Die ab dem Jahre 2006 publizierten tierexperimentellen Studien zeigen konsistent, dass Schlafentzug (bevorzugt selektiver REM-Schlafentzug, jedoch auch vollständiger und partieller Schlafentzug) zu hyperalgetischen Effekten führt, was somit auch mit den Ergebnissen älterer Studien (vor 2006) übereinstimmt.

Im Folgenden soll nur auf die berichtswürdigen Neuigkeiten eingegangen werden, wobei auf eine tabellarische Aufstellung der Studienergebnisse aus Platz-

Schmerz 2014 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00482-014-1394-6  
© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg · all rights reserved 2014

A.J. Karmann · B. Kundermann · S. Lautenbacher

## Schlafentzug und Schmerz. Ein Review der neuesten Literatur

### Zusammenfassung

Es ist mittlerweile unstrittig, dass Schlafentzug bzw. -fragmentierung zu Hyperalgesien führt, die sich nicht als allgemeine Veränderung der Somatosensorik erklären lassen. Welche Schlafphasen für die Deprivationswirkung am relevantesten sind, ist nicht ausreichend geklärt. Teilweise paradox anmutende Befunde zur Deprivationswirkung auf schmerzbezogene Hirnpotenziale einerseits und subjektives Schmerzerleben andererseits lassen komplizierte Veränderungen von Gating-Mechanismen vermuten. Da die Wirkungen auf Affekt und Schmerz dissoziieren können, ist ein gemeinsamer Wirkungsmechanismus unwahrscheinlich. Daten aus Tierstudien lassen vermuten, dass schlafentzugsbedingte Hyperalgesien bei bestehenden Neu-

ropathien besonders ausgeprägt sind. Einige tierexperimentelle Ergebnisse sowie der Befund, dass Schlafdeprivation die endogene Schmerzhemmung [“conditioned pain modulation” (CPM)] stört, führten zu der Annahme, dass das serotonerge System die Wirkung von Schlafentzug auf das Schmerzsystem vermittelt. Andere Neurotransmitter und -modulatoren müssen aber weiterhin berücksichtigt werden. Klinisch gilt es zu klären, warum bei bestimmten Personen schlafentzugsbedingte Hyperalgesien besonders leicht auftreten und länger persistieren.

### Schlüsselwörter

Schmerz · Schlafentzug · Hyperalgesie · Schlafphasen · Serotonerges System

## Sleep deprivation and pain. A review of the newest literature

### Abstract

It has now been established that sleep deprivation or fragmentation causes hyperalgesia which cannot be explained by a general change in somatosensory perception. However, it has not yet been clarified which of the sleep stages are most relevant for this effect. The seemingly paradoxical effects of sleep deprivation on pain-evoked brain potentials on the one hand and the subjective pain report on the other hand suggest complex changes in gating mechanisms. As the effects on pain and affect can be dissociated a common mechanism of action seems unlikely. Data from animal studies suggest that hyperalgesia due to sleep deprivation might be particularly strong under preexisting neuro-

pathic conditions. Together with results from animal research the finding that endogenous pain modulation (CPM) is impaired by sleep deprivation suggests that the serotonergic system mediates the effect of sleep deprivation on pain perception. However, other neurotransmitters and neuromodulators still have to be considered. The clinically relevant question arises why sleep deprivation induces hyperalgesia more easily in certain individuals than in others and why this effect then has a longer duration?

### Keywords

Pain · Sleep deprivation · Hyperalgesia · Sleep stages · Serotonergic system

gründen verzichtet werden muss. Unter der folgenden Internetadresse kann auf die Übersichtstabelle zugegriffen werden: <http://www.uni-bamberg.de/physiopsych/publikationen/downloadauswahl-von-veroeffentlichungen-sonderdrucken/>.

Neuartig waren Beiträge, die die Sensitivität der unterschiedlichen Schmerzschwellenmaße erfassten, die Effekte von Schlafentzug abbilden. So zeigte sich in einer Arbeit [26], dass nach Schlafentzug die Sensitivität für nozizeptive mechanische, nicht jedoch für thermische Stimuli erhöht war. In diesem Zusammenhang

ist auch die Studie von Harvey et al. [8] zu nennen, weil darin erstmals eine besonders stark erhöhte Sensitivität für nozizeptive Kaltstimuli nach Schlafdeprivation beschrieben wird.

Es bleibt jedoch auch bei Einbezug der neueren Studien unklar, ob hyperalgetische Effekte an den Entzug spezifischer Schlafstadien gebunden sind oder auch nach nichtselektiven Fragmentierungen des Schlafs auftreten. Leider liegt nur eine Studie [1] vor, in der zwei verschiedene Schlafentzugsmethoden (REM-Schlafentzug vs. partieller Schlafentzug) direkt miteinander verglichen wurden. Die

**Tab. 2** Humanstudien mit Patienten zum Effekt von Schlafdeprivation auf die Schmerzwahrnehmung

Autor	Versuchspersonen	„Behandlung“	Maße	Ergebnisse
Kundermann et al. [11]	n=19 (8 weiblich); „major depression“	Kontrolle vs. TSD in 6 Nächten innerhalb von 3 Wochen	Wahrnehmungsschwellen thermisch (warm, kalt); Schmerzschwellen thermisch (heiß, kalt); akute Schmerzbeschwerden; Depressivität	– Nach TSD verringerte Schmerzschwellen (für Hitze und tendenziell für Kälte); – nach TSD keine Veränderung der Wahrnehmungsschwellen; – nach TSD erhöhte Schmerzbeschwerden; – nach TSD morgens leicht verbesserte Stimmung, langfristig keine Veränderung der Stimmung
Busch et al. [4]	n=20 (14 weiblich); somatoforme Schmerzstörung	Kontrollnacht vs. TSD über 1 Nacht vs. 1 Nacht Erholung	Wahrnehmungsschwellen thermisch (warm, kalt); Schmerzschwellen thermisch (heiß, kalt); momentane Schmerzbeschwerden (VAS); Depressivität	– Nach TSD Schmerzbeschwerden erhöht; – nach TSD Schwellen unverändert, nach Erholung im Vergleich zu Baseline und TSD erhöht; – nach TSD Depressivität geringer
Irwin et al. [10]	n=54 (45 weiblich); RA; gesunde Kontrollgruppe	Kontrollnacht vs. PSD (4 h) über 1 Nacht; danach 1 Nacht Erholung	Fragebogen: Stimmung: Profile of Mood States; Schmerz: MPQ; RA-spezifisch: – Schmerzstärke – Schmerzorte	– Schmerz (MPQ) bei RA durch PSD stärker erhöht; – nach PSD Erhöhung der rheumaspezifischen Beschwerden (Schmerzstärke und Anzahl der Schmerzorte); – nach PSD Müdigkeit, Depressivität und Anspannung höher bei RA

MPQ McGill Pain Questionnaire; PSD partielle Schlafdeprivation; RA rheumatoide Arthritis; TSD Gesamtschlafdeprivation; VAS visuelle Analogskala.

Arbeit zeigte, dass partieller Schlafentzug über 3 Tage – wie REM-Schlafentzug – zu kurzfristig niedrigeren Hitzeschmerzschwellen führte. Hierbei war hervorzuheben, dass nur nach partiellem Schlafentzug – nicht aber nach REM-Schlafentzug – die Hyperalgesie für Hitzereize noch nach einer 24-stündigen Erholungsphase persistierte. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise darauf, dass sich die Hyperalgesie für Hitzereize nach Schlafentzug sehr viel stärker bei weiblichen Tieren ausbildete und somit das Geschlecht offenbar die Effektstärke moderierte.

Die meisten tierexperimentellen Arbeiten zielten jedoch auf die Aufklärung der zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen mittels Applikation verschiedener Testsubstanzen (z. B. Rezeptoragonisten und -antagonisten), Rezeptorautoradiographie oder Erfassung neuroendokriner Parameter ab. Wenngleich dem Opioidsystem eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung nozizeptiver Signale zukommt, zeigte die Studie von Nascimento et al. [15], dass REM-Schlafentzug bei nachgewiesener Hyperalgesie für Hitzereize nicht mit einer Veränderung der Ligandenbindung an den  $\mu$ -Opioid-Rezeptor einherging.

In diesem Zusammenhang interessierte Wei et al. [26] die Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen. Sie konnten zeigen, dass REM-Schlafentzug die ohnehin herabgesetzte mechanische Schmerzschwelle bei Tieren mit experimentel-

ler Nervenverletzung noch weiter reduzierte. Dieser Effekt war jedoch nach Applikation eines Stickstoffmonoxid-Synthase-Hemmers [ $N\omega$ -nitro-L-Arginin-Methylester-Hydrochlorid (L-NAME)] sowie eines Antagonisten eines metabotropen Glutamatrezeptors (MPEP) abgeschwächt, was als Hinweis für eine Überlappung der bei Schlafentzug und neuropathischem Schmerz beteiligten Mechanismen gewertet werden könnte.

Die gleiche Arbeitsgruppe [25] untersuchte das serotonerge System mit besonderem Fokus auf verschiedene 5-HT-Rezeptoren durch Applikation geeigneter Agonisten und Antagonisten. Es fanden sich Hinweise für eine Beteiligung (spinaler) 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren an der durch Schlafentzug induzierten Hyperalgesie für mechanische Stimuli. Im Widerspruch dazu steht die Studie von Damasceno et al. [5], in der keine moderierende Rolle des serotonergen Systems bezüglich einer durch REM-Schlafentzug induzierten Hyperalgesie für Hitzereize mittels der Applikation von Amitriptylin nachgewiesen werden konnte.

Aus einer weiteren Arbeit der Arbeitsgruppe um Wei [23] ging hervor, dass hyperalgetische Effekte von Schlafentzug auf mechanische Reize – ebenso wie die neuropathische Hypersensitivität – pharmakologisch durch den Gap-junction-Inhibitor Carbenoxolon, den Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter-1(NKCC1)-Blocker Bumetanid sowie den  $\gamma$ -Amino-

buttersäure-Rezeptor-A (GABA<sub>A</sub>)-Agonisten Muscimol abgeschwächt wurden, was ebenfalls als Beleg einer möglichen pathophysiologischen Überlappung zwischen der schlafentzugsinduzierten Hyperalgesie und dem neuropathischen Schmerz gesehen werden kann. Ebenso vermochte die Applikation eines TRPA1-Kanal-Antagonisten die REM-schlafentzugsinduzierte Hyperalgesie bei mechanischen Stimuli abzuschwächen [24].

Hinweise auf eine Beteiligung der dopaminergen Neurotransmission an der REM-schlafentzugsinduzierten Hyperalgesie für Hitzereize ergaben sich aus der Studie von Skinner et al. [20] insofern, als diese unter Levodopa aufgehoben werden konnte; ebenso zeigte sich die Anzahl der Thyrosin-Hydroxylase-exprimierenden Zellen im periaquäduktalen Grau unter REM-Schlafentzug deutlich vermindert.

## Diskussion

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, da 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. Schlafentzug induzierte Hyperalgesien scheinen also nicht nur bei Berücksichtigung bestimmter Nozizep-tormodalitäten feststellbar zu sein. Zudem bestätigen die neuen Befunde, dass diese Effekte nozizeptionsspezifisch 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 schlafentzug induzierten 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 [9]. Trotzdem fallen schmerzbezogene Hirnpotenziale 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.

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 [3], kann die Verschlechterung der endogenen Schmerzhemmung, die insbesondere über serotoninerge Mechanismen vermittelt wird [7], nach Schlafentzug [21] argumentativ ins Feld ge-

führt 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 den 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, 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.**

## Korrespondenzadresse

**A.J. Karmann**

Physiologische Psychologie,  
Otto-Friedrich-Universität Bamberg  
Markusplatz 3, 96045 Bamberg  
anna.karmann@uni-bamberg.de

**Danksagung.** Wir danken der Dr. Robert-Pfleger-Stiftung (Bamberg) für die Förderung dieser Arbeit.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A.J. Karmann, B. Kundermann und S. Lautenbacher geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Araujo P, Mazarro-Costa R, Tufik S, Andersen ML (2011) Impact of sex on hyperalgesia induced by sleep loss. *Horm Behav* 59:174–179
2. Azevedo E, Manzano GM, Silva A et al (2011) The effects of total and REM sleep deprivation on laser-evoked potential threshold and pain perception. *Pain* 152:2052–2058
3. Benedetti F, Smeraldi E (2009) Neuroimaging and genetics of antidepressant response to sleep deprivation: implications for drug development. *Curr Pharm Des* 15:2637–2649
4. Busch V, Haas J, Cronlein T et al (2012) Sleep deprivation in chronic somatoform pain-effects on mood and pain regulation. *Psychiatry Res* 195:134–143
5. Damasceno F, Skinner GO, Gomes A et al (2009) Systemic amitriptyline administration does not prevent the increased thermal response induced by paradoxical sleep deprivation. *Pharmacol Biochem Behav* 94:51–55
6. Edwards RR, Almeida DM, Klick B et al (2008) Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *Pain* 137:202–207
7. Granovsky Y (2013) Conditioned pain modulation: a predictor for development and treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 17:1–7
8. Harvey MT, Kline RH 4th, May ME et al (2010) Parametric analysis of thermal preference following sleep deprivation in the rat. *Neurosci Lett* 485:98–101
9. Huber R, Maki H, Rosanova M et al (2013) Human cortical excitability increases with time awake. *Cereb Cortex* 23:1–7
10. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C et al (2012) Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. *Sleep* 35:537–543
11. Kundermann B, Hemmeter-Spernal J, Huber MT et al (2008) Effects of total sleep deprivation in major depression: overnight improvement of mood is accompanied by increased pain sensitivity and augmented pain complaints. *Psychosom Med* 70:92–101
12. Kundermann B, Spernal J, Huber MT et al (2004) Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med* 66:932–937

13. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg J (2006) Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 10:357–369
14. Morin CM, Gibson D, Wade J (1998) Self-reported sleep and mood disturbance in chronic pain patients. *Clin J Pain* 14:311–314
15. Nascimento DC, Andersen ML, Hipolide DC et al (2007) Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors. *Behav Brain Res* 178:216–220
16. Ohayon MM (2005) Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *J Psychiatr Res* 39:151–159
17. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B et al (2006) Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep* 29:145–151
18. Rolke R, Baron R, Maier C et al (2006) Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123:231–243
19. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB et al (2013) One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain* 154:1613–1621
20. Skinner GO, Damasceno F, Gomes A, Almeida OM de (2011) Increased pain perception and attenuated opioid antinociception in paradoxical sleep-deprived rats are associated with reduced tyrosine hydroxylase staining in the periaqueductal gray matter and are reversed by L-dopa. *Pharmacol Biochem Behav* 99:94–99
21. Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA (2007) The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep* 30:494–505
22. Tiede W, Magerl W, Baumgartner U et al (2010) Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain* 148:36–42
23. Wei H, Hao B, Huang J et al (2010) Intrathecal administration of a gap junction decoupler, an inhibitor of Na(+)-K(+)-2Cl(-) cotransporter 1, or a GABA(A) receptor agonist attenuates mechanical pain hypersensitivity induced by REM sleep deprivation in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 97:377–383
24. Wei H, Koivisto A, Saarnilehto M et al (2011) Spinal transient receptor potential ankyrin 1 channel contributes to central pain hypersensitivity in various pathophysiological conditions in the rat. *Pain* 152:582–591
25. Wei H, Ma A, Wang Y, Pertovaara A (2008) Role of spinal 5-HT receptors in cutaneous hypersensitivity induced by REM sleep deprivation. *Pharmacol Res* 57:469–475
26. Wei H, Zhao W, Wang Y, Pertovaara A (2007) Pain-related behavior following REM sleep deprivation in the rat: influence of peripheral nerve injury, spinal glutamatergic receptors and nitric oxide. *Brain Res* 1148:105–112