

Manipulation des gestörten Schlaf-Wach-Zyklus bei Insomnie

Gefördert durch einen unabhängigen Fortbildungszuschuss von Idorsia



Zielgruppe:

Diese Schulung richtet sich an ein Publikum aus AllgemeinmedizinerInnen, PsychiaterInnen, NeurologInnen und Krankenpflegekräften in den USA und Europa.

Zielbeschreibung:

Ziel dieser Schulung ist die Aufklärung von Ärztinnen und Ärzten, wie das Schlaf-Wach-System als therapeutisches Ziel dienen kann.

In der Schulung werden die folgenden Inhalte vermittelt:

Rolle verschiedener Neurotransmittersysteme im Schlaf-Wach-Zyklus

Neurotransmittersysteme als therapeutisches Target bei Insomnie

Dr. med. Göran Hajak, PhD, MBA

Professor für Psychiatrie

Universität Regensburg

Direktor

Abteilung für Psychiatrie, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Sozialstiftung Bamberg

Medscape
EDUCATION

Manipulation des gestörten Schlaf-Wach-Zyklus bei Insomnie

AUTOR

Dr. med. Göran Hajak, PhD, MBA

Professor für Psychiatrie

Universität Regensburg

Direktor

Abteilung für Psychiatrie, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Sozialstiftung Bamberg

Dr. med. Göran Hajak, PhD, MBA: Hallo, ich bin Göran Hajak, Professor für Psychiatrie und Direktor der Abteilung für Psychiatrie, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie an der Universität Regensburg in Deutschland. Willkommen bei dieser Schulung mit dem Titel „Manipulation des gestörten Schlaf-Wach-Zyklus bei Insomnie“.

Einführung *Schlafregulation*



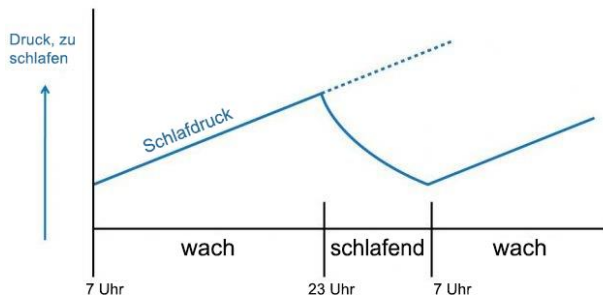
Schlaf ist ein entscheidender Zustand für Mensch und Tier

- Wenn wir schlafen, müssen wir aufwachen können
- Für einen gesunden Schlaf ist ein Zusammenspiel zwischen Erregungssystemen und schlaffördernden Systemen erforderlich.
- Bei der Behandlung von Insomnie ist es nützlich, diese Systeme und die Art und Weise des Wechsels zwischen ihnen zu verstehen.

In meinem Vortrag möchte ich die grundlegenden Mechanismen erklären, die den Schlaf-Wach-Mechanismus im menschlichen Gehirn regulieren. In diesem Zusammenhang erkläre ich auch, wie diese mit der Insomniestörung zusammenwirken, sodass Sie letztendlich verstehen, wie moderne Arzneimittel den Schlaf im menschlichen Gehirn fördern können. Es ist allgemein bekannt, dass Schlaf ein wichtiger Zustand bei allen Lebewesen ist. Es ist nicht gut, zu schlafen, ohne wach werden zu können, und umgekehrt. Man muss verstehen, wie Menschen schlafen, was falsch laufen kann und wie dies behandelt werden kann. Man muss die Hauptakteure der Schlaf-Wach-Regulation im menschlichen Gehirn verstehen. Dazu gehören zuallererst die Erregungssysteme, die den Wachzustand fördern. Auf der anderen Seite gibt es die schlaffördernden Systeme, welche für die Regulierung der richtigen Dichte unserer Schlafphase verantwortlich sind. Dieser Wechsel zwischen diesen Zuständen muss richtig funktionieren, um wirklich wach bzw. im Tiefschlaf zu sein. Hinsichtlich der Patientinnen und Patienten mit Insomnie und der verfügbaren Behandlungen sollte man wissen, wodurch der Wechsel zwischen diesen Zuständen kontrolliert wird. Zuerst werden wir uns die Hauptakteure des Schlaf-Wach-Zyklus ansehen.

Treiber von Schlaf und Erregung

Homöostatischer Schlaftrieb^[a]

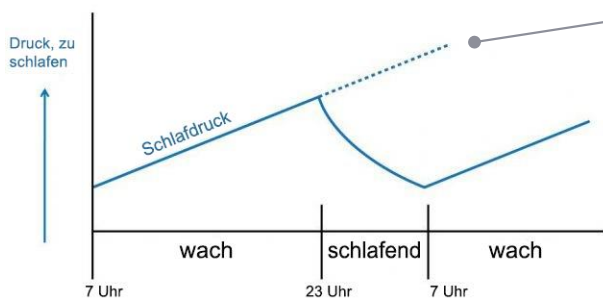


a. CDC. Zugriff am 7. Februar 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/t1.html>

Seit über 20 Jahren sind die 2 Hauptkomponenten bekannt, die für die Regulation des Wach- und Schlafzustandes verantwortlich sind. Zum einen gibt es den sogenannten homöostatischen Schlaftrieb.

Treiber von Schlaf und Erregung

Homöostatischer Schlaftrieb^[a]

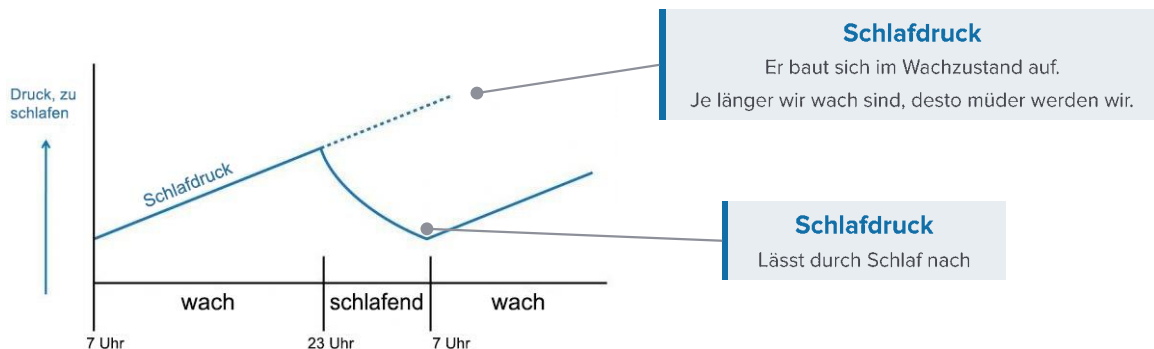


a. CDC. Zugriff am 7. Februar 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/t1.html>

Dies ist ein linearer Prozess, der während des Tages stattfindet und mit zunehmender Dauer der Wachphase zu einem immer höheren Schlafdruck führt. Der Mensch wird müde, wenn er einige Stunden länger als normal wach ist.

Treiber von Schlaf und Erregung

Homöostatischer Schlaftrieb^[a]



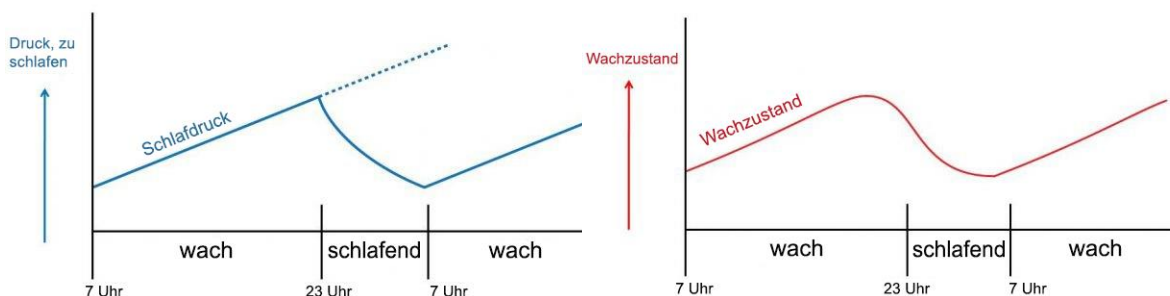
a. CDC, Zugriff am 7. Februar 2022, <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html>

Während des Schlafens fällt der Prozess auf eine niedrigere Stufe und steigt während der Wachphase wieder an.

Treiber von Schlaf und Erregung

Homöostatischer Schlaftrieb^[a]

Zirkadiane Erregung^[b]

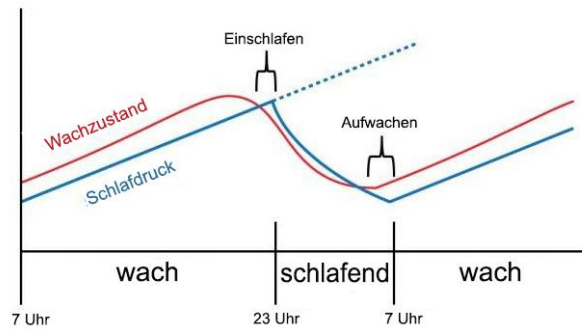


a. CDC, Zugriff am 7. Februar 2022, <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html>; b. CDC, Zugriff am 7. Februar 2022, <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/15.html>

Andererseits gibt es das zirkadiane System, das durch die innere Uhr gelenkt wird. Dieses System ist ein unabhängiger Mechanismus mit einem Zyklus, der den Wachzustand über 24 Stunden steuert. Das zirkadiane System ist gut bekannt, weil es im Fall von Jetlag oder Schichtarbeit die Fähigkeit, zu schlafen oder tagsüber wach zu sein, stört.

Treiber von Schlaf und Erregung (Forts.)

Synchronisation von homöostatischem und zirkadianem Prozess

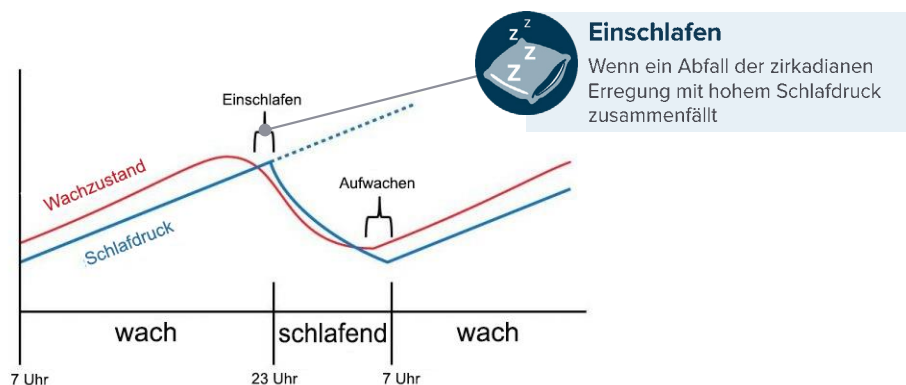


CDC. Zugriff am 7. Februar 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

Damit der Wechsel zwischen Schlaf- und Wachzustand angemessen funktioniert, muss der Organismus über ein synchronisiertes System aus beiden Prozessen, sowohl dem homöostatischen als auch dem zirkadianen Prozess, verfügen. Während einer normalen Zeitphase beim Menschen findet eine Synchronisierung statt, sodass in der Wachphase, während der Schlafdruck zunimmt, auch der Druck in Richtung Wachzustand schrittweise ansteigt. In der Schlafphase sollte der Druck des Wachzustands bzw. der Erregung abnehmen, sehr stark angetrieben durch das zirkadiane System,

Treiber von Schlaf und Erregung (Forts.)

Synchronisation von homöostatischem und zirkadianem Prozess

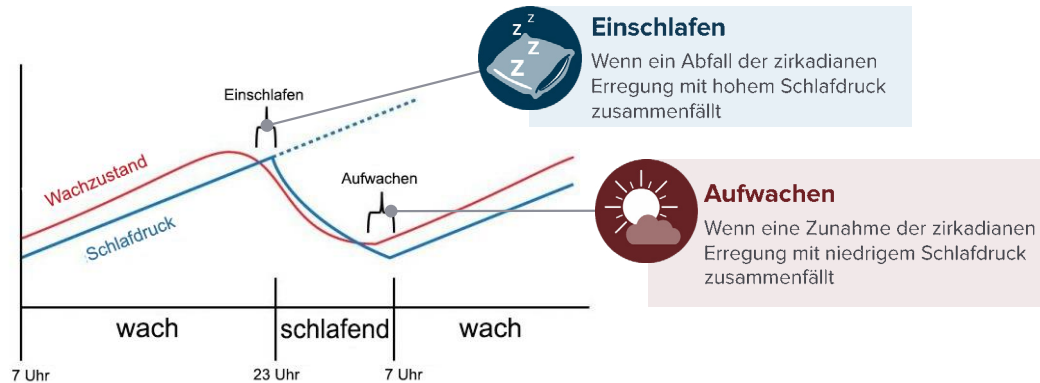


CDC. Zugriff am 7. Februar 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

während der Schlafdruck aufgrund der restaurativen Funktion des Schlafes abnimmt.

Treiber von Schlaf und Erregung (Forts.)

Synchronisation von homöostatischem und zirkadianem Prozess

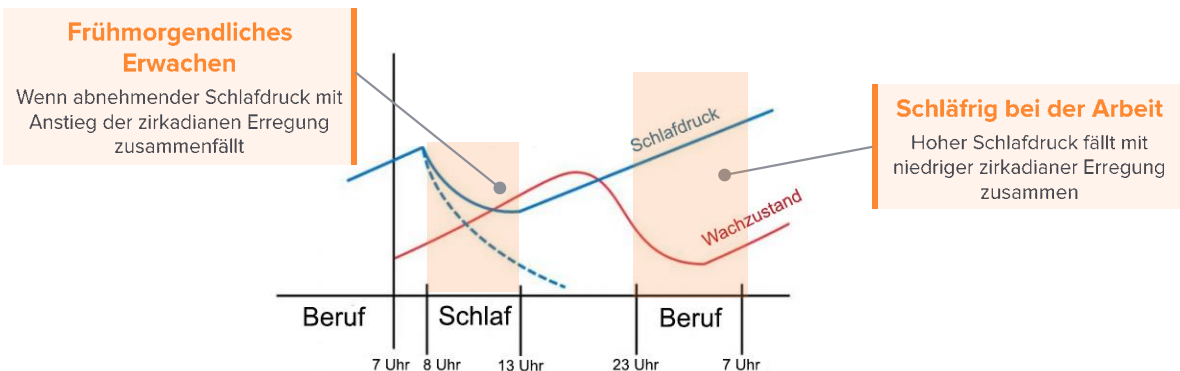


CDC. Zugriff am 7. Februar 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

Am Morgen nach dem Aufwachen steigen beide Prozesse wieder an.

Jetlag und Schichtarbeit können die Schlafprozesse desynchronisieren

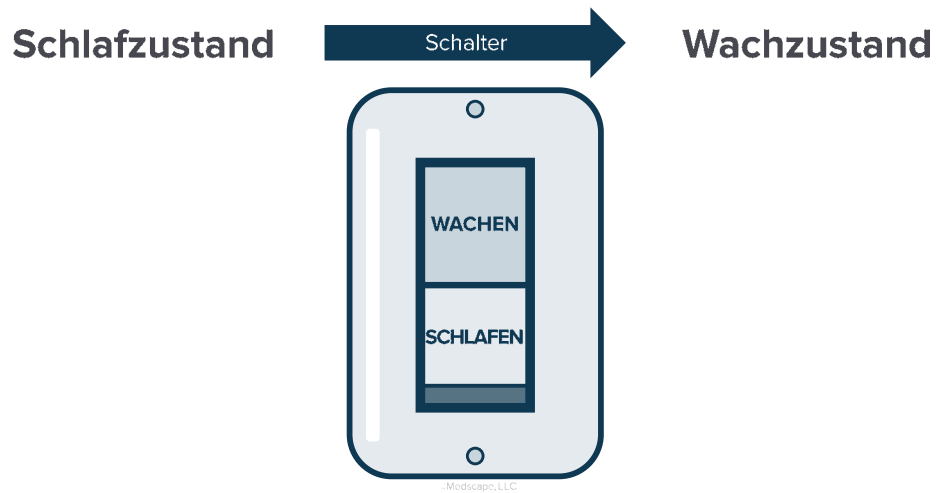
Desynchronisation von homöostatischem und zirkadianem Prozess



CDC. Zugriff am 7. Februar 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

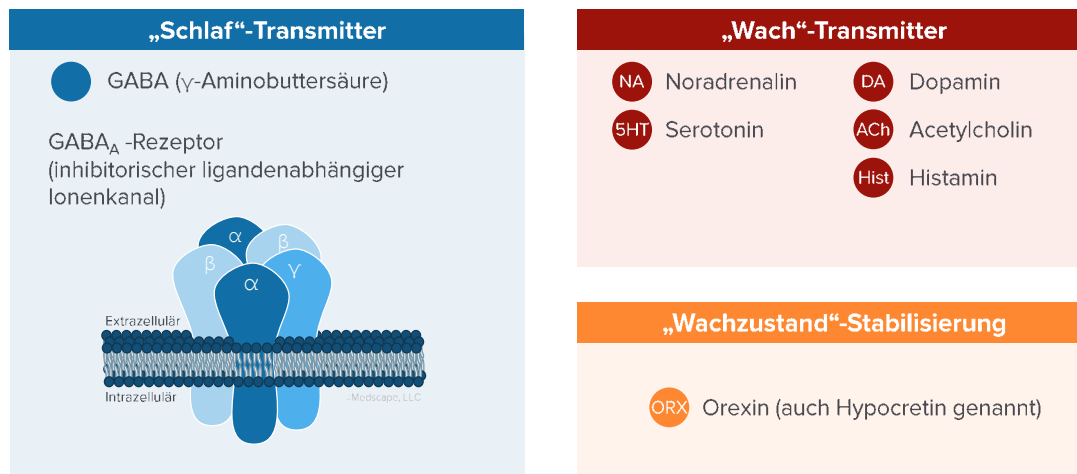
Aus dieser Abbildung geht hervor, dass bei einer Desynchronisierung zwischen beiden Prozessen – bei Jetlag oder selbst bei Schichtarbeit – die Fähigkeit, zu schlafen oder wach zu sein, gestört sein könnte.

Wie schalten wir in den Schlafzustand um?



Im klinischen Umfeld ist es wichtig, dass PatientInnen eine angemessene Schlafphase und eine angemessene Wachphase haben. Für das Umschalten zwischen den Phasen werden Mechanismen benötigt, die diesen Vorgang organisieren. Dieser Umschaltmechanismus zwischen Schlafen und Wachen wurde in den letzten 10 Jahren als wichtigster Punkt bei der Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus entdeckt. Ich möchte jetzt die Akteure erörtern, die mit diesem System interagieren.

Neurotransmitter, die am Schlaf- und Wachzustand beteiligt sind



Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Es ist seit langem bekannt, dass ein primärer inhibitorischer Neurotransmitter im Gehirn vorkommt, die sogenannte γ -Aminobuttersäure (GABA). GABA ist im Gehirn mit breit gestreuten Rezeptoren weit verbreitet. Das bedeutet, dass bei einem Eingriff in das GABA-System das gesamte Gehirn betroffen ist. Eine der wichtigsten neuronalen GABA-Gruppen im Gehirn befindet sich im Hypothalamus, das VLPO-System oder der Nucleus praeopticus ventrolateralis (VLPO). Diese Neuronen projizieren in das gesamte Gehirn hinein, aber auch nach unten in den Hirnstamm und inhibieren die Erregungssysteme. Das ist die Schlafseite des Umschaltens vom Wachzustand in den Schlafzustand.

Auf der anderen Seite gibt es wichtige Erregungssignalwege, die von den im Hirnstamm synthetisierten Monoaminen im Cortex gesteuert werden. Noradrenalin, das aus dem Locus coeruleus (LC) stammt, ist dabei ein weiterer Hauptakteur plus Serotonin aus dem medianen Raphe-Kern und Histamin aus dem Nucleus tuberomammillaris (TMN), zudem das Dopamin, das aus dem A10-Areal stammt. Alle diese Substanzen fördern den Wachzustand. Acetylcholin ist ein weiteres Element, das mit dem System interagiert. Es kommt über den Thalamus aus den pontinen Kernen und kann mit dem Umschaltsystem zwischen Wach- und Schlafzustand interagieren.

Jüngste Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass es neben all den gut bekannten Systemen noch ein weiteres gibt, das sowohl mit den zirkadianen als auch homöostatischen Komponenten der Schlafregulation interagiert, und zwar das Orexin- oder Hypocretin-System. Im lateralen Hypothalamus befinden sich Neuronen, die ein Peptid mit der Bezeichnung Orexin enthalten, was definitiv die Erregungssysteme im gesamten Cortex antreibt. Wenn das Orexin-System aktiv ist, ist der Wachzustand von Tier oder Mensch eingeschaltet, wie es aus den hier gezeigten Abbildungen klar ersichtlich ist. Wenn Orexin in hoher Konzentration vorhanden ist, ist der Wachzustand beim Menschen oder Tier natürlich länger eingeschaltet als gewünscht.

Insomnie

Fehlender Schlaftrieb oder Problem mit Hypererregung?



Man sollte daher verstehen, was Insomnie in diesem System der Schlafregulation bedeutet.

Insomnie

Fehlender Schlaftrieb oder Problem mit Hypererregung? (Forts.)

Niedriger Schlaftrieb?

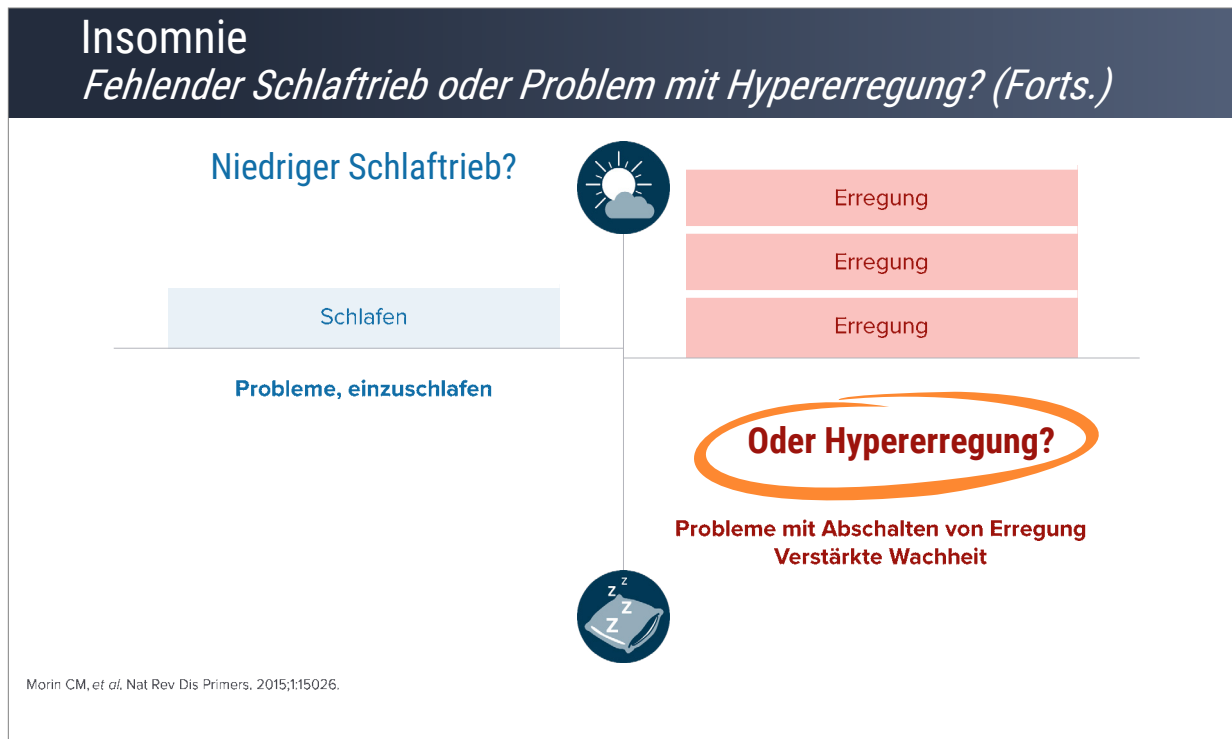


Schlafen

Probleme, einzuschlafen



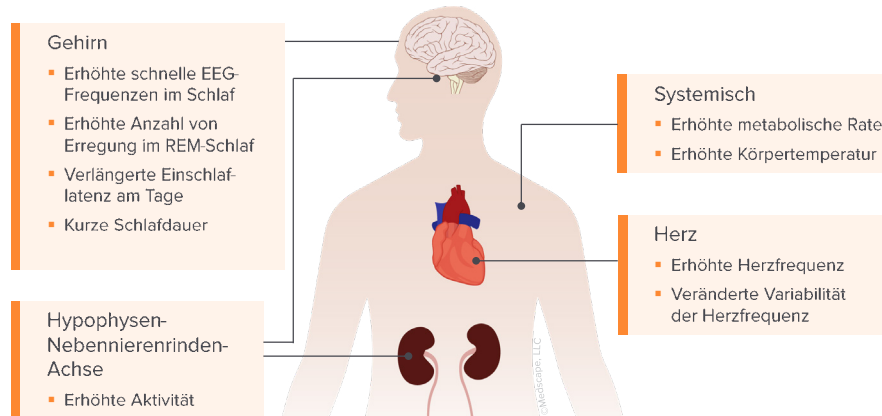
Inzwischen versteht man, dass PatientInnen mit Insomnie und großen Problemen beim Einschlafen und Durchschlafen Probleme mit dem Schlaftrieb haben. In der Neurologie und Psychiatrie dachte man, dass bei fehlendem Schlaftrieb das Timing und die Dauer des Schlafes nicht in Ordnung und beide beeinträchtigt sind.



Als man jedoch mehr über die Erregungsmechanismen des Gehirns verstand, kam man zu der Schlussfolgerung, dass Insomnie eher ein Problem von Hypererregung ist. Das bedeutet, dass die systemische Wachheit erhöht ist.

Hypererregung bei Menschen mit Insomnie

Kennzeichen von Hypererregung



EEG – Elektroenzephalografie; REM – rapid eye movement (rasche Augenbewegungen).

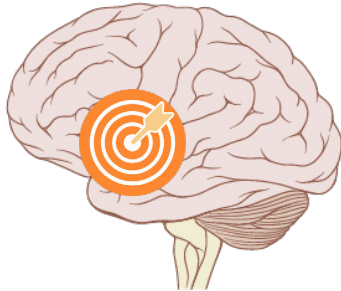
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Bestimmte klinische Symptome weisen auf diese Theorie hin. Als Erstes zeigen Patientinnen und Patienten mit Insomnie im Wachzustand starke Unterschiede zu normalen Schläfern. Einige von ihnen wiesen unterschiedliche Frequenzen auf Elektroenzephalogrammen auf, aber auch im kardialen System, mit erhöhter Herzfrequenz und veränderter Variabilität der Herzfrequenz. Patientinnen und Patienten mit Insomnie weisen auch eine erhöhte metabolische Rate, eine erhöhte Körpertemperatur oder Veränderungen im hormonellen System, Stress-System oder Cortisol-System auf. All dies führt zur Schlussfolgerung, dass Insomnie eher eine Übererregung des Körpers als ein Schlafproblem per se ist. Im Normalzustand des Schlaf-Wach-Zustands des Menschen ist der Wachzustand entscheidend für das Überleben, die Beschaffung von Nahrung und die Reproduktion. Der Grundzustand des Menschen ist jedoch der Schlafzustand. Das Hypererregungssystem indessen bewirkt, dass eine Person lebt bzw. überlebt. In einer normalen Umgebung sind daher beide Zustände erforderlich.

Medikamente gegen Insomniestörung *Expertenperspektive*

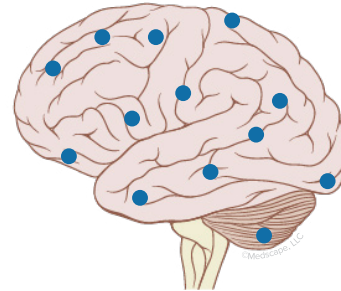
Ideale Medikation interagiert nur mit spezifischen Schlaf-/Wachsystemen, nicht anderswo im Gehirn

Zielgerichtet



Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Nichtspezifisch



Wenn Insomnie nun eine Hypererregungsstörung ist, sollte man verstehen, wie Medikamente sich in diesem System auswirken. Für die Behandlung der Insomnie stehen Medikamente zur Verfügung, mit denen versucht wird, das Gleichgewicht des Umschaltens zu verändern. Aber alle Medikamente, die auf Rezeptoren abzielen, die anderswo im Gehirn exprimiert werden, wie die GABA-Rezeptoren, verursachen Nebenwirkungen, die mit anderen nichtspezifischen Vorgängen außer Schlaf und Erregung in Beziehung stehen.

Medikamente gegen Insomniestörung *Expertenperspektive*

Ideale Medikation interagiert nur mit spezifischen Schlaf-/Wachsystemen, nicht anderswo im Gehirn

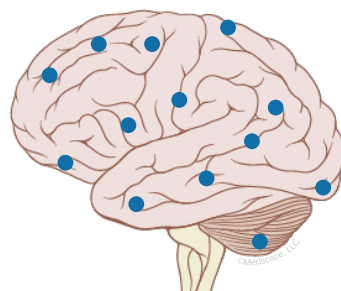
Zielgerichtet



z. B. Orexin-System als Target

Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026; Hoyer D, et al. Brit J Clin Pharmacol. 2020;86:244-249.

Nichtspezifisch



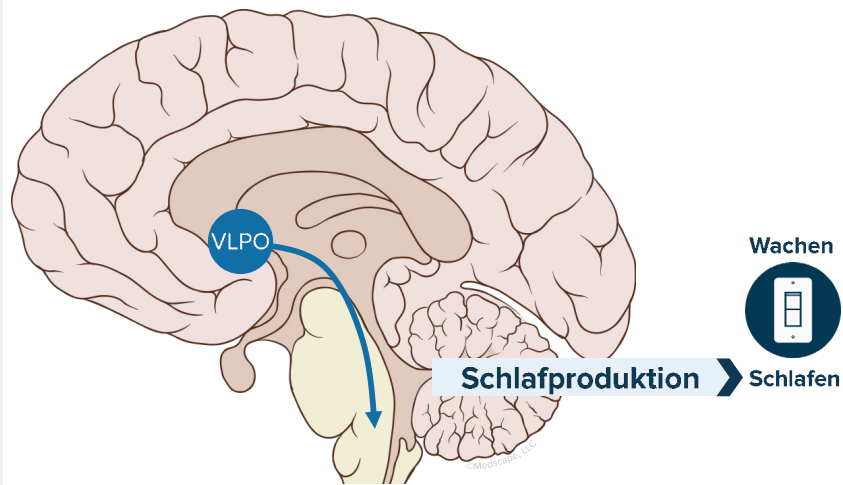
z. B. GABA_A-Rezeptoren als Target

Man braucht also ein Medikament, das die Förderung des Schlafes bei Insomnie am besten bewirkt, ein Medikament, das nicht systemisch in allen Körperbereichen wirkt, sondern nur bei den Hauptakteuren des Umschaltens zwischen Schlaf und Erregung. Das Orexin-System kann bei der Interaktion mit der Erregungsaktivität selbstverständlich das Wachsystem verstärken, es kann jedoch auch das Wachsystem herabsetzen und den Schlaf verbessern. Nicht spezifische Systeme/Rezeptoren im Gehirn wie GABA haben weitere Auswirkungen im menschlichen Gehirn und Körper.

Medikamente gegen Insomnie *GABA-System*

Schlafmedikation mit GABA als Target

- Benzodiazepine
- „Z“-Medikamente
(Benzodiazepin-
Rezeptoragonisten)
- Erhöhen Aktivität der
GABA_A-Rezeptoren
- Erhöhen Schlaf-
produktion ausgehend
vom VLPO
- Inhibition der
Erregungssysteme

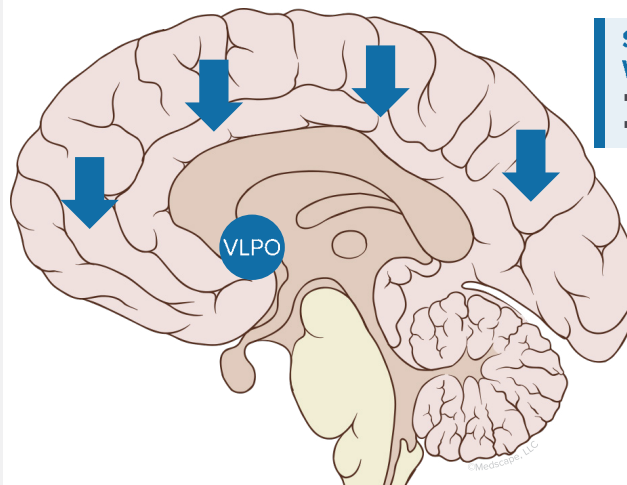


Die meisten GABA-Medikamente sind Benzodiazepine und „Z-Medikamente“. Sie erhöhen die Aktivität der GABA_A-Rezeptoren im VLPO, wodurch die schlaffördernde Produktion erhöht und die Erregungssysteme inhibiert werden, sodass Körper und Gehirn in den Schlafzustand umschalten.

Medikamente gegen Insomnie *GABA-System*

Schlafmedikation mit GABA als Target

- Benzodiazepine
- „Z“-Medikamente (Benzodiazepin-Rezeptoragonisten)
- Erhöhen Aktivität der GABA_A-Rezeptoren
- Erhöhen Schlafproduktion ausgehend vom VLPO
- Inhibition der Erregungssysteme



Sonstige ZNS-Wirkungen

- Anxiolyse
- Missbrauchsrisiko

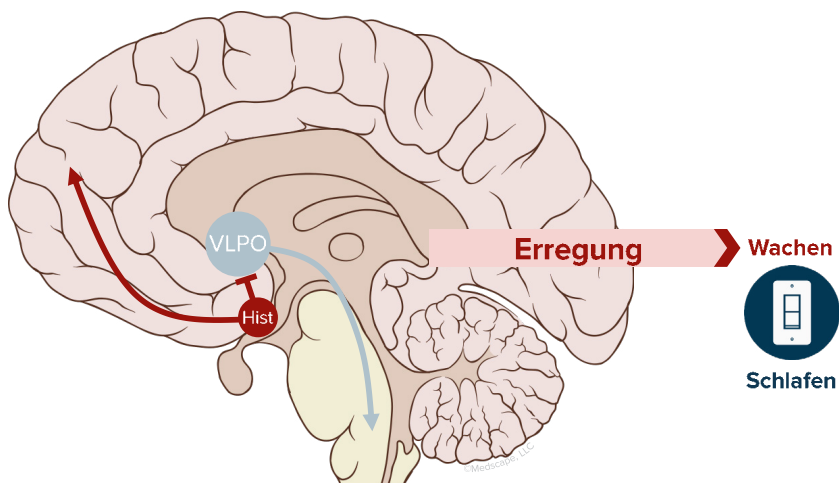
ZNS – Zentralnervensystem
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Andererseits erhöht sich die GABA_A-Rezeptoraktivität außerhalb dieses Systems an anderen Stellen im Gehirn und auch im Körper. Das kann zu allgemeiner Inhibition und Depression und sonstigen klinischen Wirkungen, z. B. anxiolytischen Wirkungen, führen, die auch nützlich sein können. Gleichzeitig kann es zu Tagessedierung und Verschlechterung der Sozialfunktion kommen und natürlich zum Missbrauchsrisiko, je nach dem Verlauf der spezifischen pharmakologischen Prozesse. Es stehen weitere, ziemlich gebräuchliche Medikamente gegen Insomnie zur Verfügung.

Medikamente gegen Insomnie *GABA-System*

Antihistamine

- Niedrig dosiertes Doxepin
- Off-Label-Antihistamine
- Histamin fördert die Erregungssignalwege und inhibiert VLPO.



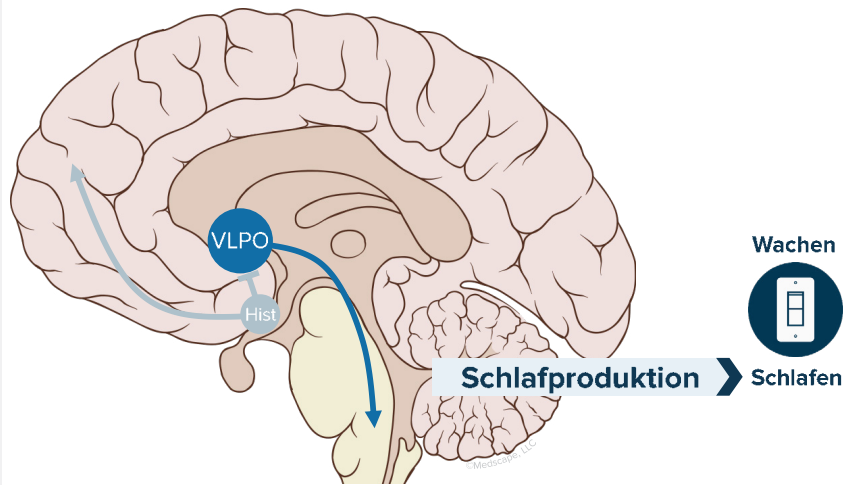
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Dies sind die Antihistamine. Histamin ist eine Substanz, die im menschlichen Gehirn vorkommt und die Erregung verstärkt.

Medikamente gegen Insomnie *GABA-System*

Antihistamine

- Niedrig dosiertes Doxepin
- Off-Label-Antihistamine
- Histamin fördert die Erregungssignalwege und inhibiert VLPO.
- Histaminrezeptor-antagonisten enthemmen VLPO-Neuronen.
- Erhöhen Schlafproduktion ausgehend vom VLPO



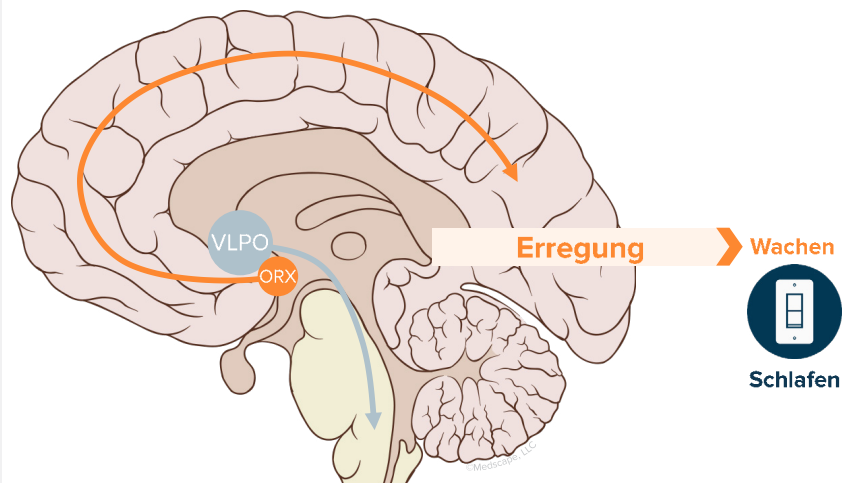
Morin CM, et al, Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Medikamente wie Antihistamine blockieren die Wirkung des Histamin-Erregungsschaltkreises, u. a. durch die Inhibition der GABA-ergen VLPO-Neuronen, wodurch ein Umschalten auf Schlaf erfolgt.

Medikamente gegen Insomnie *GABA-System*

Orexin-Rezeptor-antagonisten^[a,b]

- Orexin fördert und stabilisiert Erregung



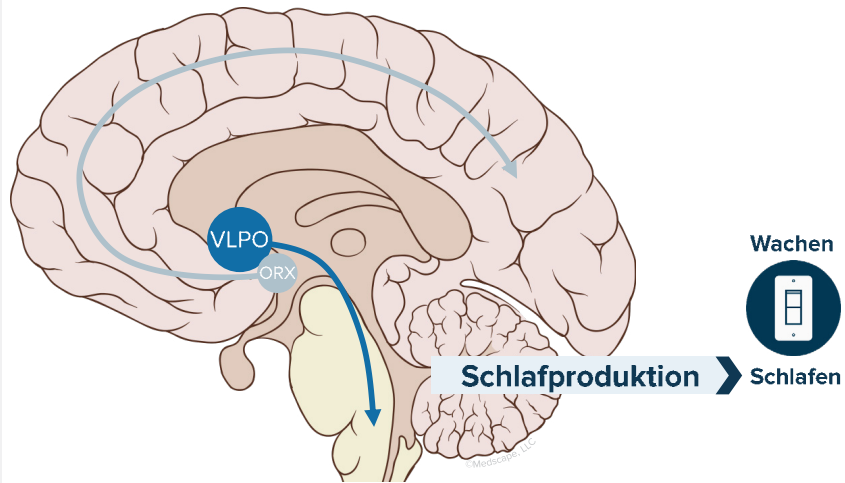
a. Morin CM, et al, Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026; b. Hoyer D, et al, Brit J Clin Pharmacol. 2020;86:244-249.

Im Gegensatz zu diesen Medikamenten interagieren Orexin-Rezeptorantagonisten mit den Orexin-Rezeptoren im Gehirn.

Medikamente gegen Insomnie *GABA-System*

Orexin-Rezeptor-antagonisten^[a,b]

- Orexin fördert und stabilisiert Erregung
- **Blockieren Orexin-Erregungssysteme**
- Stabilisieren Schlafzustand
- Schalten Erregungssysteme aus



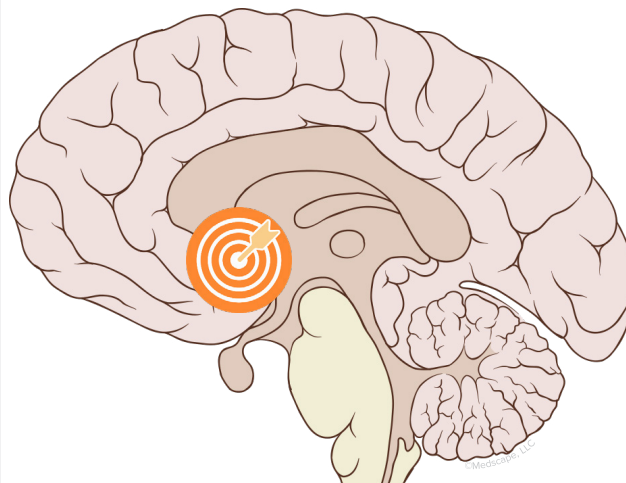
a. Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026; b. Hoyer D, et al. Brit J Clin Pharmacol. 2020;86:244-249.

Orexin-Rezeptorantagonisten blockieren selektiv die Orexin-Systeme, wobei sie den Schlafzustand nicht nur stabilisieren, sondern ihn durch Ausschaltung des Erregungssystems auch einschalten.

Medikamente gegen Insomnie *GABA-System*

Orexin-Rezeptor-antagonisten

- Selektiv für Erregungssystem
- Limitierte Wirkungen außerhalb des Erregungssystems



Hoyer D, et al. Brit J Clin Pharmacol. 2020;86:244-249.

Orexin-Rezeptorantagonisten spielen eine spezielle Rolle bei der Regulierung des Schlaf-Wach-Systems bei behandlungsbedürftigen Patienten. Weil Orexin-Rezeptoren nur in einigen Gehirnregionen, die in Verbindung mit Erregung stehen, exprimiert werden, scheint die Blockierung dieser Rezeptoren wenige Wirkungen außerhalb der Schlafstabilisierung zu haben. Eine gute Evidenz für ein geringes Potenzial einer Beeinträchtigung der Kognition oder ein vernachlässigbares Abhängigkeitspotenzial liegt vor sowie Evidenz, dass man ohne medikamentenbedingten „Kater“ aufwachen kann, der bei allen anderen Medikamenten zur Schlafförderung auftritt.

Schlussfolgerung

- Insomnie stellt eher eine **Hypererregungsstörung** dar als einen Schlafmangel.
- Das Orexin-System ist ein Hauptakteur beim Wechsel zwischen Wachen und Schlafen.
- Das Orexin-System interagiert mit dem homöostatischen Schlaftrieb und zirkadianen Komponenten.



Aus den vorgestellten Daten kann gefolgert werden, dass eine Insomniestörung per se eher als Hypererregungsstörung und nicht als Schlafmangel-Störung verstanden werden muss. Einer der Hauptakteure bei der Organisation des Umschaltens zwischen Schlafen und Wachen ist das Orexin-System. Dieses System kann alle anderen Aktivitäten im Gehirn, Neurotransmitter- und Peptidaktivitäten, aufheben, um ein Gleichgewicht zwischen einer angemessenen Phase des Wachseins und einer angemessenen Phase des Schlafs herzustellen. Es ist der Hauptakteur beim Umschalten zwischen Wachsein und Schlafen und interagiert sowohl mit den homöostatischen Komponenten als auch mit den zirkadianen Komponenten – somit kann man es als Hauptregulator des Schlaf-Wachsystems bei Tier und Mensch verstehen.

Medscape
EDUCATION

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser Schulung.

Klicken, um Text
einzufügen

Ich möchte Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit danken. Bitte fahren Sie mit der Beantwortung der Fragen fort und füllen Sie den Bewertungsbogen aus.

Haftungsausschluss

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für die reine Lektüre dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu www.medscape.org/viewarticle/956228

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CME-Schulung unter CME@medscape.net.

Wenn Sie technische Hilfe benötigen, kontaktieren Sie CME@medscape.net.

Die angebotene Schulung beinhaltet ggf. nachgestellte fallbasierte Szenarien. Die in den Szenarien beschriebenen Patienten sind erfunden. Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen, die diese Fortbildungsprogramme auf medscape.org fördern. Es werden womöglich therapeutische Produkte, die nicht von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration für die Anwendung zugelassen sind, oder die Verwendung von Produkten außerhalb der zugelassenen Indikation besprochen. Vor der Verwendung der hier besprochenen therapeutischen Produkte muss eine qualifizierte Fachkraft im Gesundheitswesen konsultiert werden. Vor der Behandlung von Patientinnen und Patienten oder der Anwendung einer der in dieser Schulungsmaßnahme beschriebenen Therapien müssen Leserinnen und Leser alle Informationen und Daten überprüfen.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC