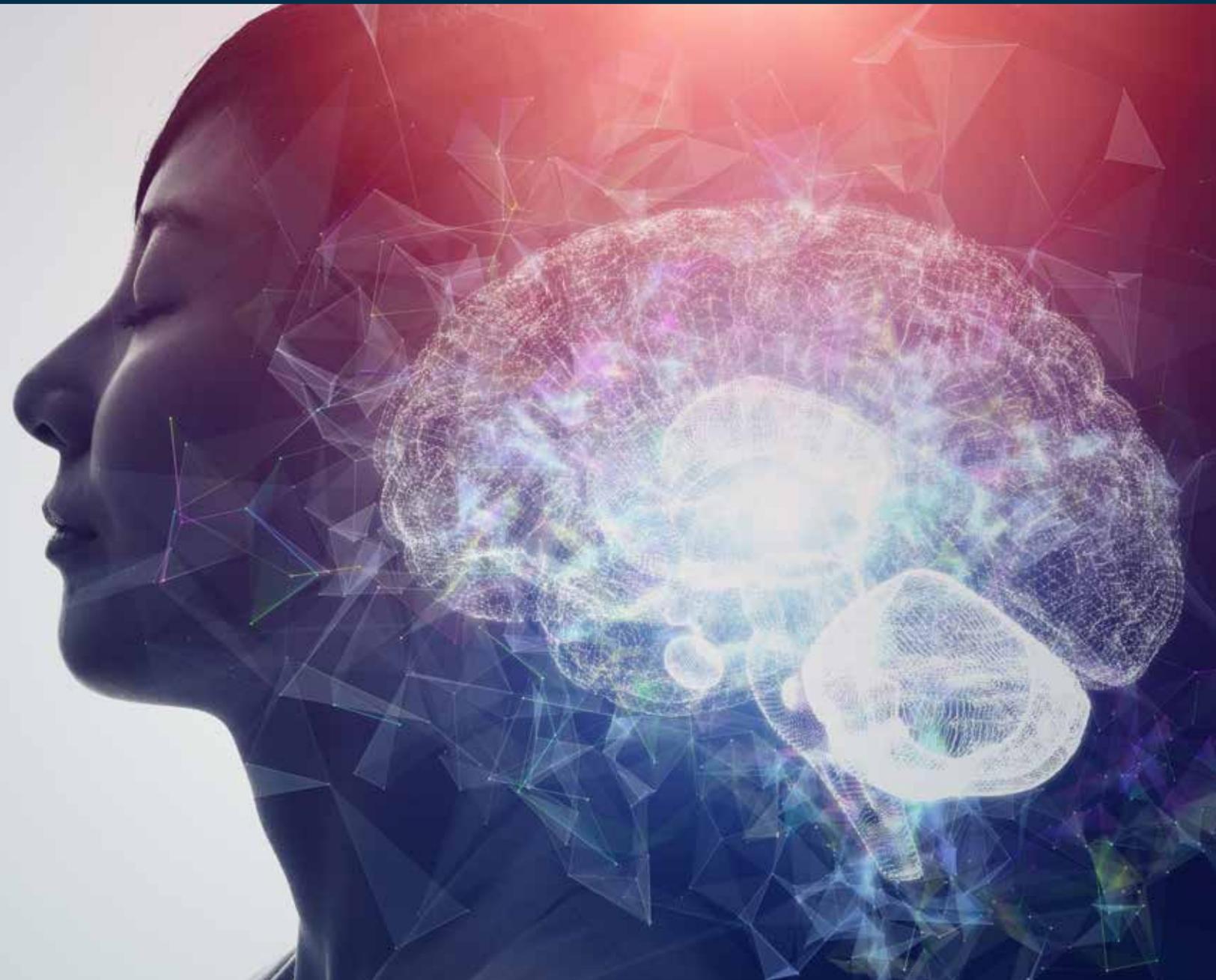


Wie wichtig ist die Schlafarchitektur für die Schlafqualität?

Unterstützt durch eine unabhängige Fortbildungsförderung von Idorsia



Diese Schulung wendet sich an AllgemeinmedizinerInnen, PsychiaterInnen, NeurologInnen und Krankenpflegekräfte in den USA und Europa.

Das Ziel dieser Schulung ist, den Teilnehmenden die Folgen einer Störung der Schlafarchitektur bei Insomnie zu vermitteln und welche Wirkung aktuelle und aufkommende Therapien haben.

In der Schulung werden die folgenden Inhalte vermittelt:

- Folgen einer gestörten Schlafarchitektur auf die Physiologie
- Wirkung von Gamma-Aminobuttersäure-(GABA-)ergen Therapien auf die Schlafarchitektur
- Wirkung von dualen Orexin-Rezeptorantagonisten (DORA) auf die Schlafarchitektur

Informationen über Autoren Fakultätsmitglieder und Offenlegungserklärungen

Als eine vom ACCME akkreditierte Organisation verlangt Medscape, LLC, von jeder Person, die an Schulungsangeboten beteiligt ist und deren Inhalt beeinflussen kann, alle finanziellen Beziehungen, die ein kommerzielles Interesse darstellen, offenzulegen. Der ACCME definiert „relevante finanzielle Beziehungen“ als das Vorhandensein finanzieller Beziehungen jeglicher Größenordnung in den vergangenen 12 Monaten, einschließlich finanzieller Beziehungen von EhegattInnen oder LebenspartnerInnen, die einen Interessenkonflikt darstellen könnten.

Medscape, LLC, fordert AutorInnen auf, Prüfpräparate oder zulassungsüberschreitende Anwendungen von Produkten, die der Regulierung durch die US Food and Drug Administration unterliegen, bei der ersten Erwähnung oder an anderen Stellen im Text, wo dies angebracht erscheint, als solche auszuweisen.

Dr. med. Geert Mayer

Privatdozent

Klinik für Neurologie

Philipps-Universität Marburg

Marburg, Deutschland

Offenlegung: Dr. med. Geert Mayer weist die folgenden relevanten finanziellen Beziehungen aus:

- Beratende Tätigkeit für: Janssen Pharma (Deutschland), Jazz Pharma (Oxford, England), NLS Pharma (Schweiz)
- Sprecher oder Mitglied eines Sprecherbüros für: Idorsia (GB), Jazz Pharma (GB)

Dr. med. PhD Göran Hajak, MBA

Professor für Psychiatrie

Universität Regensburg

Leiter

Klinik für Psychiatrie

Praxis für psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Sozialstiftung

Bamberg, Deutschland

Offenlegung: Dr. med. PhD Göran Hajak, MBA, weist die folgenden relevanten finanziellen Beziehungen aus:

- Beratende Tätigkeit für: Heel, Idorsia, Janssen-Cilag, Jazz Pharmaceuticals, Recordati S.p.A., Rovi, Sanofi, SERVIER
- Sprecher oder Mitglied eines Sprecherbüros für: Bristol-Myers Squibb Company, Gedeon Richter, H. Lundbeck A/S, Heel, Hexal, Idorsia, Janssen-Cilag, Jazz Pharmaceuticals, Inc., Medau, Medfora, Medici, Neuraxpharm, Pfizer Inc., Recordati S.p.A., Repha, Rovi, Sanofi, Schwabe Pharmaceuticals, SERVIER, Zeller
- Auftragsforscher für: CGC-Consulting

Dr. med. Thomas Scammell

Professor für Neurologie

Harvard Medical School

Boston (MA), USA

Offenlegung: Dr. med. Thomas Scammell weist die folgenden relevanten finanziellen Beziehungen aus:

- Beratende Tätigkeit für: Avadel, Idorsia, Harmony Biosciences, Jazz Pharmaceuticals, Merck & Co., Inc., Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

- Forschungsfinanzierung von: Harmony Biosciences, Jazz Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Wie wichtig ist die Schlafarchitektur für die Schlafqualität?

Normale Schlafarchitektur und die Auswirkungen von Schlafstörungen

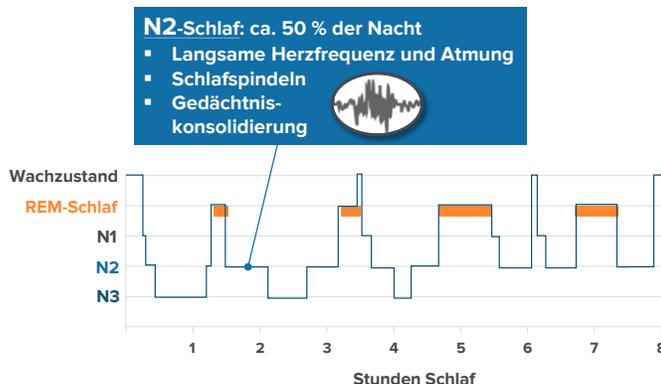
AUTOR

Dr. med. Geert Mayer
Privatdozent
Klinik für Neurologie
Philipps-Universität Marburg
Marburg, Deutschland

Hallo, ich heiße Geert Mayer und bin Privatdozent an der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität in Marburg, Deutschland. Ich begrüße Sie zur Schulung: „Wie wichtig ist die Schlafarchitektur für die Schlafqualität?“ Wir steigen gleich in das erste Thema ein: „Normale Schlafarchitektur und die Auswirkungen von Schlafstörungen.“

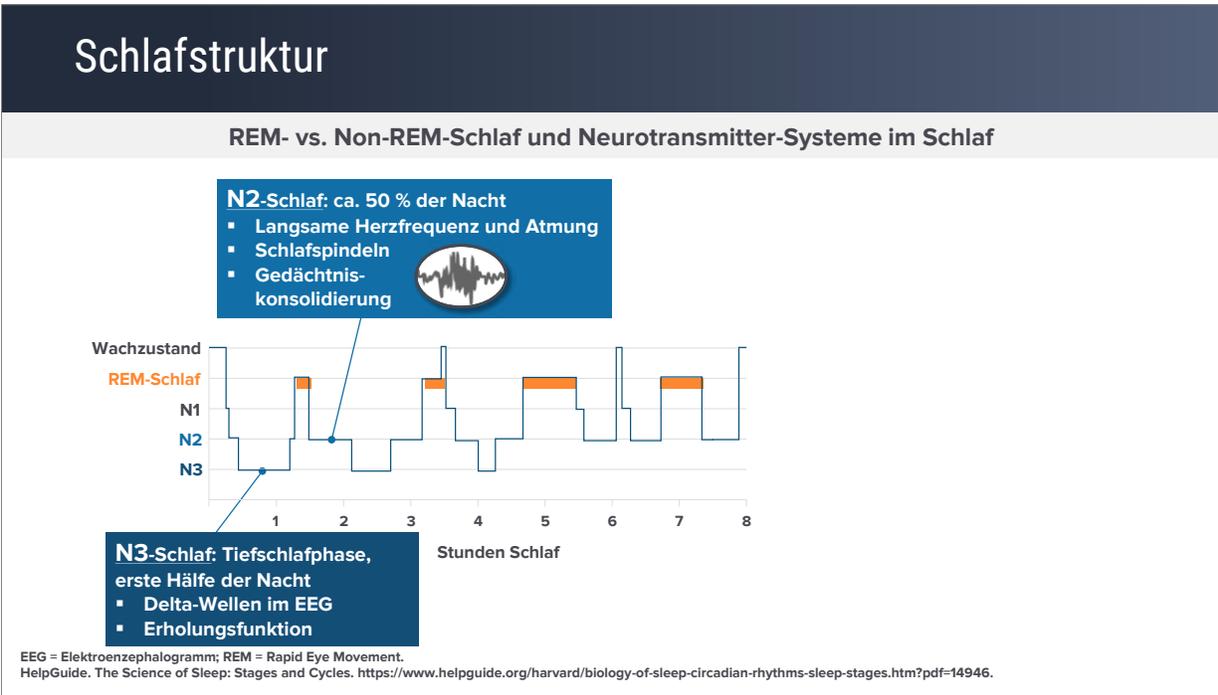
Schlafstruktur

REM- vs. Non-REM-Schlaf und Neurotransmitter-Systeme im Schlaf

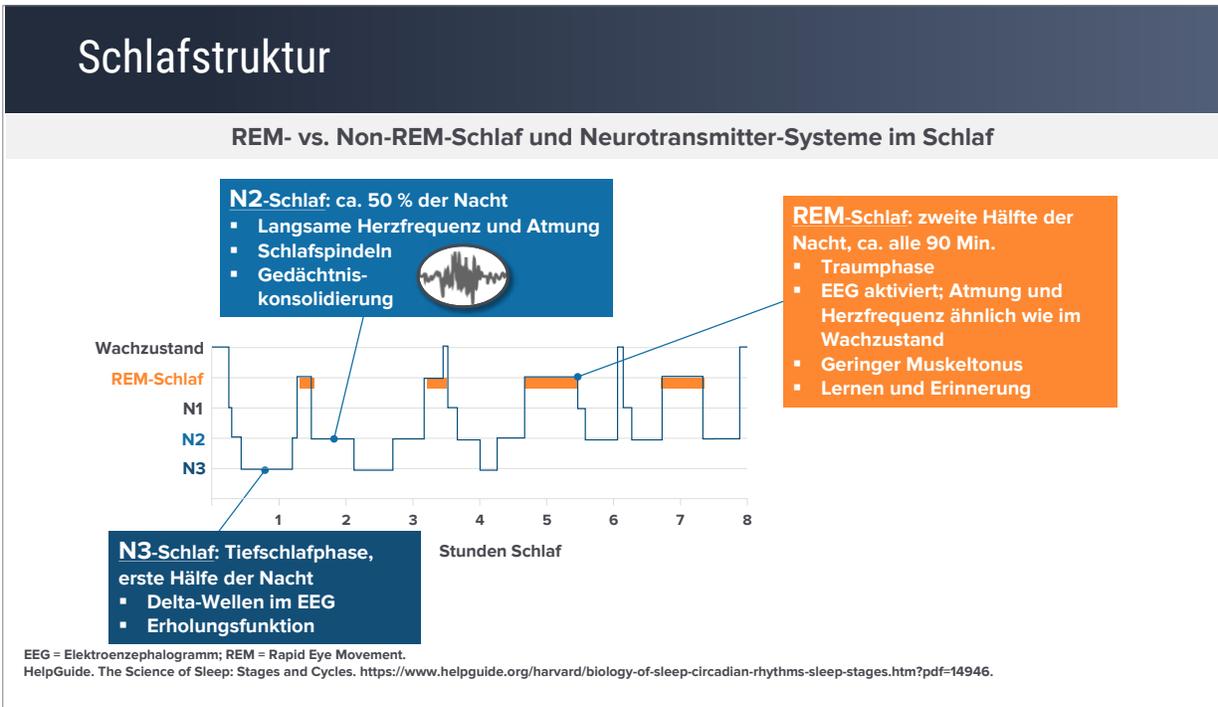


REM = Rapid Eye Movement.
HelpGuide. The Science of Sleep: Stages and Cycles. <https://www.helpguide.org/harvard/biology-of-sleep-circadian-rhythms-sleep-stages.htm?pdf=14946>.

Was muss man über die Schlafstruktur wissen? Schlaf besteht aus Non-REM- und REM-Schlaf. Wie hier dargestellt, nimmt der Non-REM-Schlaf N2 die Hälfte der Nacht ein. Herzfrequenz und Atmung sind verlangsamt. Es kommen Schlafspindeln vor, und er dient der Gedächtniskonsolidierung.

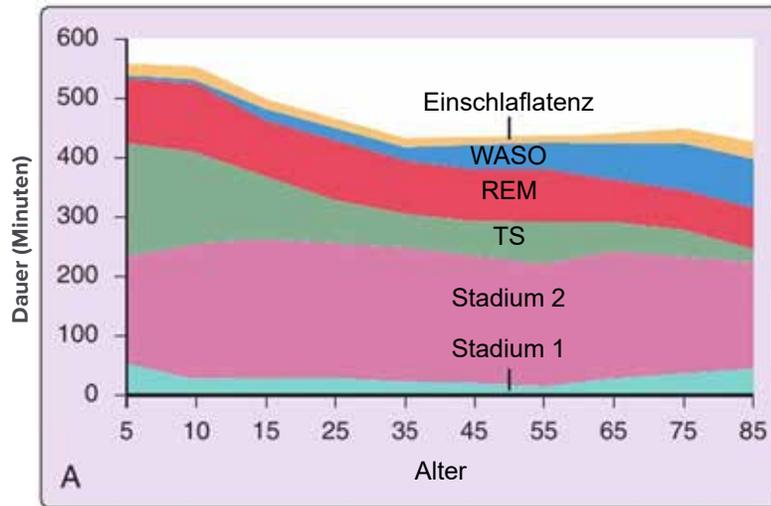


Non-REM-Schlaf N3 kommt vor allem in der ersten Hälfte der Nacht vor. Dies ist der Tiefschlaf mit langsamen Hirnwellen und Delta-Wellen im EEG, der eine Erholungsfunktion hat.



REM-Schlaf kommt somit vor allem in der zweiten Nachthälfte vor und nimmt gegen den Morgen hin zu, sodass wir aus Träumen aufwachen. Er tritt etwa alle 90 Minuten auf und ist mit Träumen und einem aktivierten EEG assoziiert. Atmung und Herzfrequenz sind ähnlich wie im Wachzustand. Es besteht nur ein geringer, manchmal auch gar kein Muskeltonus, und der Schlaf dient dem Lernen und der Erinnerung.

Veränderung der Schlafstadien im Laufe des Lebens



TS = Tiefschlaf; WASO (wake after sleep onset) = Wachzeit nach Schlafbeginn.
Ohayon, M. M., et al. Sleep. 2004; 27: 1255–1273.

Im Laufe des Lebens verändert sich die Schlafdauer und auch die Zusammensetzung des Schlafs. Wie hier zu sehen, nimmt die Wachzeit nach Schlafbeginn zwischen 5 und 85 Jahren zu. Wir haben weniger REM-Schlaf. Wir haben weniger Tiefschlaf, während der leichte Schlaf in den Stadien 1 und 2 gleich bleibt.

Messung von Schlafeigenschaften

Eigenschaft	Einheiten
Schlafbeginn	Min.
REM-Periode nach Schlafbeginn	Min.
WASO	Min.
TST	Min.
% TST im NREM-Schlaf	%
% TST im REM-Schlaf	%
Arousal-Index	Anz. Arousals/Std.
PLM-Index	Anz. PLM/Std.
Apnoe-Hypopnoe-Index	Anz. Apnoe- bzw. Hypopnoe-Episoden/Std.

NREM = Non-Rapid Eye Movement; PLM (periodic limb movement) = periodische Gliedmaßenbewegungen; TST (total sleep time) = Gesamtschlafzeit.
Berry, R. B., et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.4. 2017.

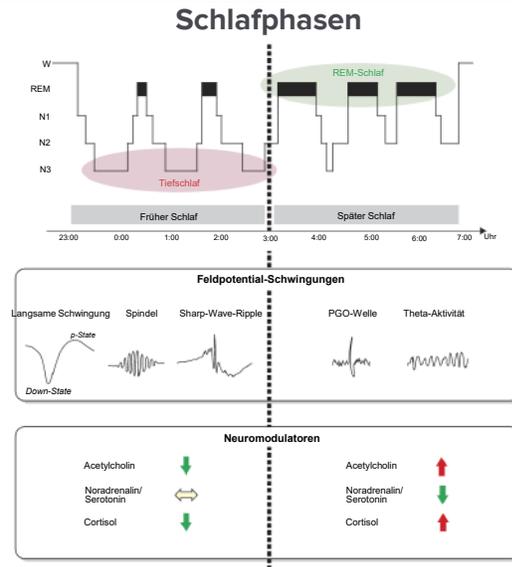
Was muss über den Schlaf aufgezeichnet werden? Wir müssen Folgendes wissen: Schlafbeginn, Beginn des REM-Schlafs, Wachzeit nach Schlafbeginn in Minuten, Gesamtschlafzeit, Anteil des Non-REM- und REM-Schlafs in der Gesamtschlafzeit, Arousal-Index, also die Veränderungen zwischen Schlaf- und Wachzuständen während der Nacht, periodische Gliedmaßenbewegungen, die vor allem bei Restless-Legs-Syndrom und periodischen Beinbewegungen festzuhalten sind, sowie Schlafapnoe- und Hypopnoe-Index, also die Störung des Nachtschlafs durch Hypopnoe oder Apnoe.

Schlaf und gedächtnisbildende Faktoren

„Schlafabhängige Gedächtnisbildung im Immun- und Zentralnervensystem weisen gemeinsame Mechanismen auf, die in beiden Bereichen in Zusammenhang mit TS zu stehen scheinen.“

„Der anschließende REM-Schlaf ist dann möglicherweise an einer Stärkung der reaktivierten und reorganisierten Ausprägungen auf molekularer und synaptischer Ebene beteiligt.“

PGO = pontogenikulookzipitale [Spikes oder Wellen im EEG/PSG].
 Rasch, B., und Born, J. *Physiol Rev.* 2013; 93: 681–766.



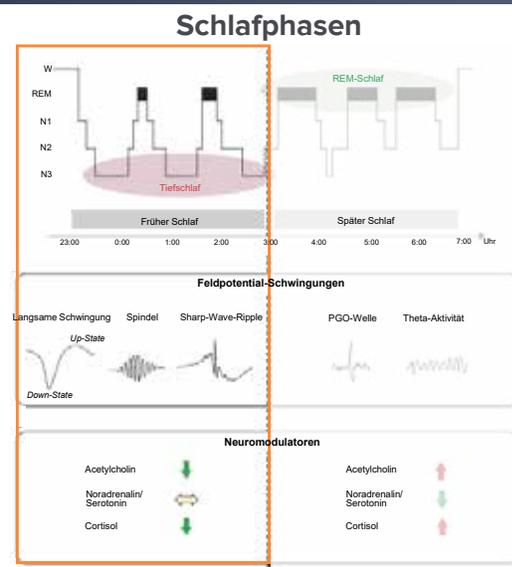
Schlaf und Erinnerungen sind, wie Sie sicher wissen, sehr wichtig für das Lernen, das Gedächtnis und die Kognition.

Schlaf und gedächtnisbildende Faktoren

„Schlafabhängige Gedächtnisbildung im Immun- und Zentralnervensystem weisen gemeinsame Mechanismen auf, die in beiden Bereichen in Zusammenhang mit TS zu stehen scheinen.“

„Der anschließende REM-Schlaf ist dann möglicherweise an einer Stärkung der reaktivierten und reorganisierten Ausprägungen auf molekularer und synaptischer Ebene beteiligt.“

PGO = pontogenikulookzipitale [Spikes oder Wellen im EEG/PSG].
 Rasch, B., und Born, J. *Physiol Rev.* 2013; 93: 681–766.



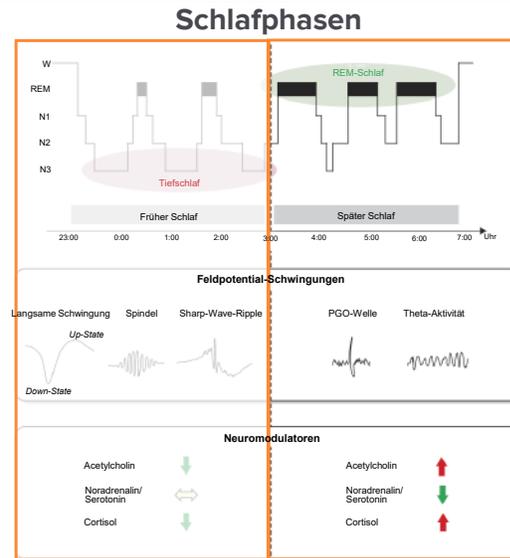
Auf der Grafik sehen Sie links den Tiefschlaf. Dieser Tiefschlaf besteht aus Spindeln und Wellen, die Erinnerungen umwandeln und während der Nacht im Gedächtnis konsolidieren. Aus Neurotransmitter-Sicht ist hierbei ein Abfall von Acetylcholin und Cortisol zu beobachten. Die schlafabhängige Gedächtnisbildung im Immun- und Zentralnervensystem weist gemeinsame Mechanismen auf, die in beiden Bereichen in Zusammenhang mit Tiefschlaf zu stehen scheinen.

Schlaf und gedächtnisbildende Faktoren

„Schlafabhängige Gedächtnisbildung im Immun- und Zentralnervensystem weisen gemeinsame Mechanismen auf, die in beiden Bereichen in Zusammenhang mit TS zu stehen scheinen.“

„Der anschließende REM-Schlaf ist dann möglicherweise an einer Stärkung der reaktivierten und reorganisierten Ausprägungen auf molekularer und synaptischer Ebene beteiligt.“

PGO = pontogenikulookzipitale [Spikes oder Wellen im EEG/PSG].
Rasch, B., und Born, J. *Physiol Rev.* 2013; 93: 681–766.



Auf der rechten Seite der Grafik sehen Sie den REM-Schlaf. Der REM-Schlaf weist ebenfalls Spindeln und PGO-Wellen auf, und Cortisol und Acetylcholin sind erhöht. Der anschließende REM-Schlaf nach dem Non-REM-Schlaf ist dann möglicherweise an einer Stärkung der reaktivierten und reorganisierten Ausprägungen auf molekularer und synaptischer Ebene beteiligt – so viel zur Kognition.

Praktische Folgen von Schlafstörungen

Gedächtniskonsolidierung erfolgt nach 3 Std. Schlaf

Die Konsolidierung ist viel besser, wenn eine ganze Nacht durchgeschlafen wurde.^[a]

- Tiefschlafphase ist verantwortlich für das deklarative Gedächtnis.^[a]
- REM-Schlaf ist verantwortlich für das prozedurale und emotionale Gedächtnis.^[b]

Eine Konsolidierung erfolgt nach 60–90 Min. Tagesschlaf.^[a]

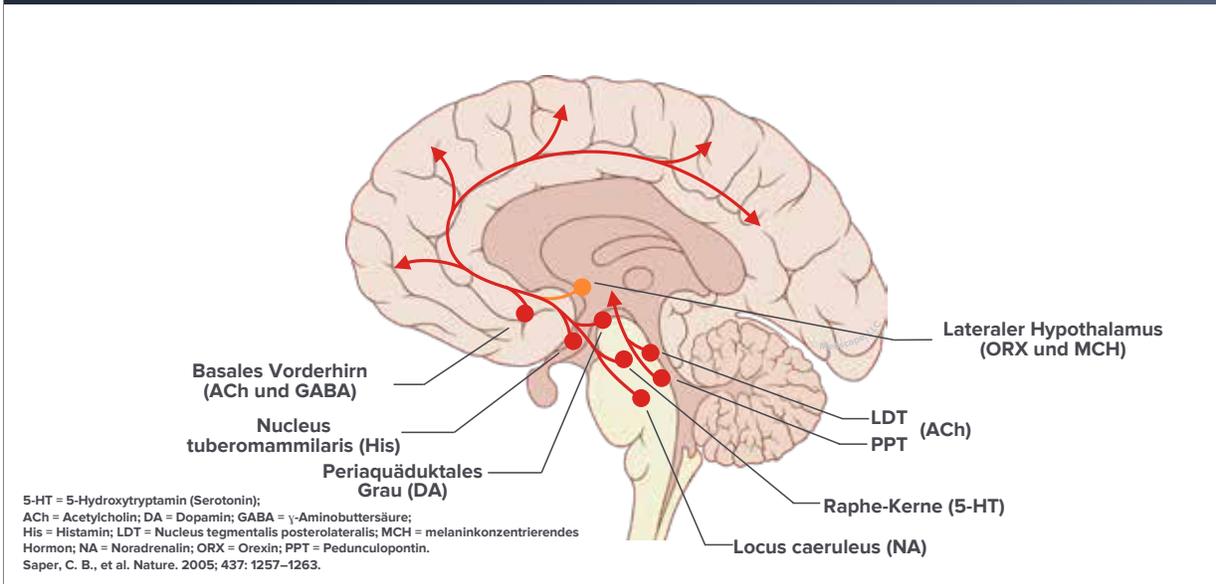
Schlafentzug führt zu einer verschlechterten Kodierung.

Alterung = weniger Tiefschlaf = langsames Lernen^[a]

a. Feld, G. B., und Diekelmann, S. *Front Psychol.* 2015; 6: 622.
b. Groch, S., et al. *Neurobiol Learn Mem.* 2015; 122: 122–130.

Wie schnell erfolgt die Gedächtniskonsolidierung? Sie beginnt nach 3 Stunden Schlaf, aber nach einer ganzen Nacht ist die Konsolidierung viel besser. Man nimmt an, dass die Schlafphasen wie folgt verantwortlich sind: der Tiefschlaf für das deklarative Gedächtnis, der REM-Schlaf für das prozedurale und emotionale Gedächtnis. Eine Gedächtniskonsolidierung ist aber auch mit einem Mittagsschlaf möglich. Der Mittagsschlaf sollte dafür mindestens 60 bis 90 Minuten dauern. Wenn Menschen unter Schlafentzug leiden, führt dies zu einer verschlechterten Kodierung. Hinzu kommt: Ein höheres Alter geht mit weniger Tiefschlaf und langsamerem Lernen einher.

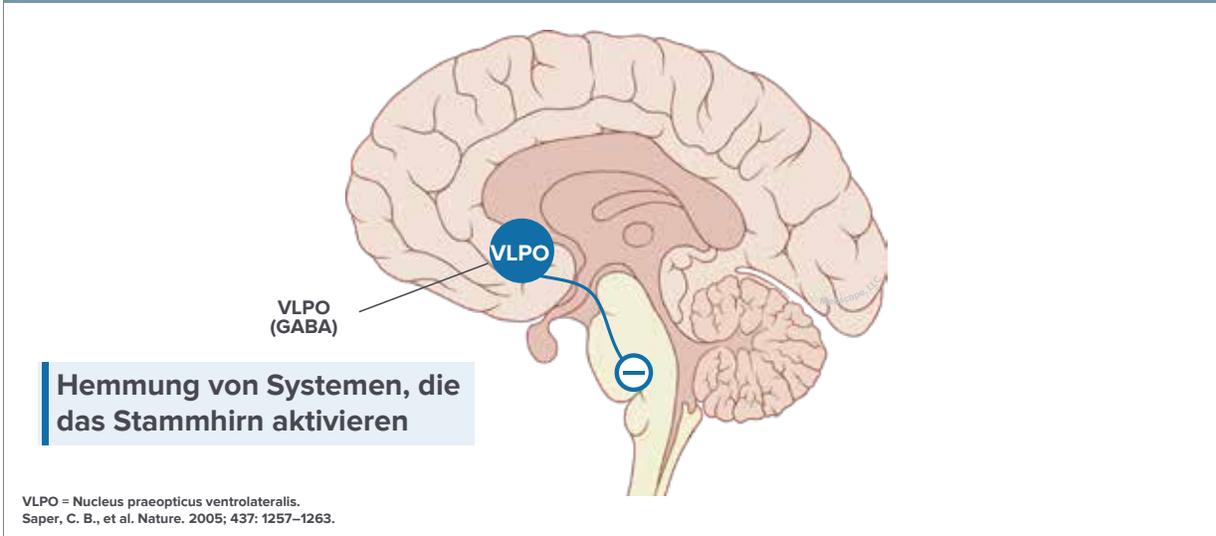
Wichtige Aktivierungspfade vom Stammhirn bis zur Hirnrinde



Was wissen wir über die wichtigsten Transmittersysteme im Arousalssystem? Hier sehen Sie eine Grafik des Gehirns: Das Arousalssystem kommt aus der Peripherie, geht durch die Medulla und den Pons, und im Pons haben wir die Raphe-Kerne und den Locus caeruleus, wichtige Areale für Beginn und Ende des REM-Schlafs. All diese führen weiter zu etlichen Hirnstrukturen, zum basalen Vorderhirn und zur Hirnrinde, und die Vermittlung erfolgt auch über Orexine.

Schlaffördernde Systeme

Pfade vom VLPO zum Hirnstamm leiten den Tiefschlaf ein



Die schlaffördernden Systeme, hingegen, beginnen im Nucleus praeopticus ventrolateralis (VLPO), wie Sie auf dieser Grafik sehen können.

Schlaffördernde Systeme

Pfade vom VLPO zum Hirnstamm leiten den Tiefschlaf ein

Hemmung von Systemen, die das Stammhirn aktivieren

VLPO = Nucleus praeopticus ventrolateralis
Saper, C. B., et al. Nature. 2005; 437: 1257–1263.

Er ist GABAerg und schwächt die Aktivität von noradrenergen, histaminergen und anderen aktivierenden Systemen, sodass wir einschlafen können, und er hat auch Auswirkungen auf den Muskeltonus.

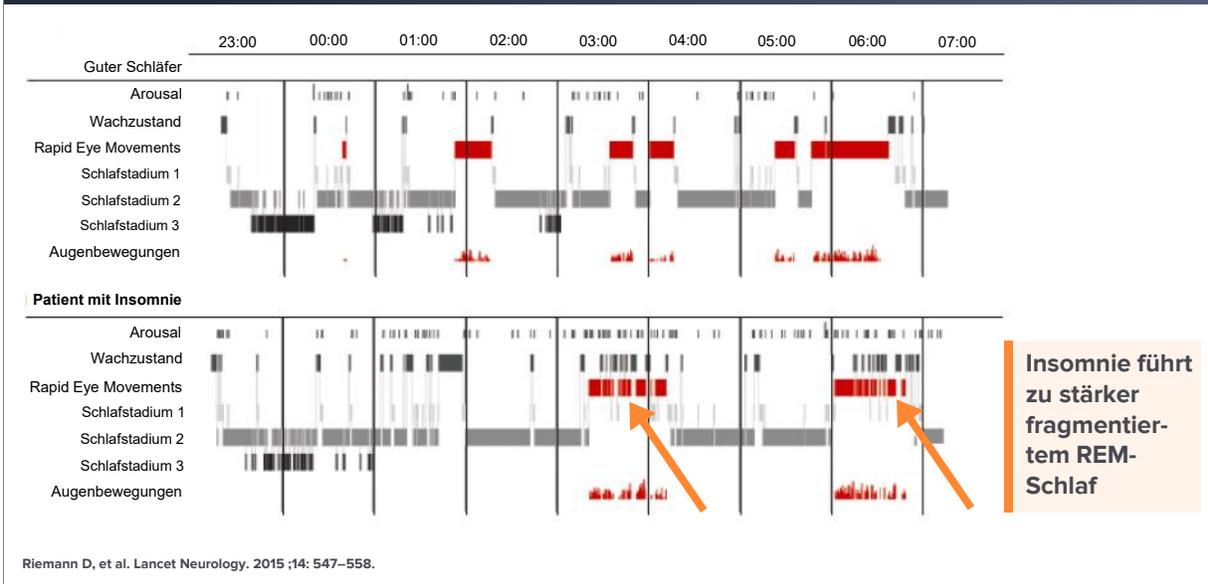
Auswirkungen von Schlafstörungen auf die Schlafarchitektur

	Gesamt-schlafzeit	Schlaffrag-mentierung	Schlafphasen
Schlafapnoe ^[a,b]	–	++	Vermehrte Übergänge
Insomnie ^[c]	↓	++	Vermehrte Übergänge Vermehrte Mikroarousals (besonders im REM-Schlaf)
Restless-Legs-Syndrom ^[d]	↓	++	↓ NREM, ↓ REM
Parkinson-Syndrom ^{[e]*}	↓	++	↓ N2 %, ↓ NREM, ↓ REM %, ↑ N1 %
Alzheimer-Krankheit ^[f]	↓	+++	↓ N2 %, ↑ N1 %

*Abhängig von Stadium und Schweregrad der Erkrankung
a. Swihart, B. J., et al. J Clin Sleep Med. 2008; 4: 349–355; b. Ahuja, S., et al. Nat Sci Sleep. 2018; 10: 255–269; c. Reimann, D., et al. Lancet Neurology. 2015; 14: 547–558; d. Hornyak, M., et al. Sleep. 2007; 30: 861–865; e. Zhang Y, et al. Sleep Med Rev. 2020; 51: 101281; f. Cai, S., et al. Front Neurol. 2020; 11: 577126.

Um Ihnen die Auswirkungen von Schlafstörungen auf die Schlafarchitektur zu zeigen, hier Beispiele von Schlafapnoe, Insomnie, Restless-Legs-Syndrom, Parkinson-Syndrom und Alzheimer-Krankheit. Und wie Sie sehen können, führen all diese Störungen zu einer kürzeren Schlafzeit –außer bei Schlafapnoe – zu mehr Schlaffragmentierung, zu häufigerem Wechsel der Schlafphasen und zu weniger leichtem Schlaf, REM-Schlaf sowie Non-REM-Schlaf N3. Das bedeutet eine Beeinträchtigung der Kognition.

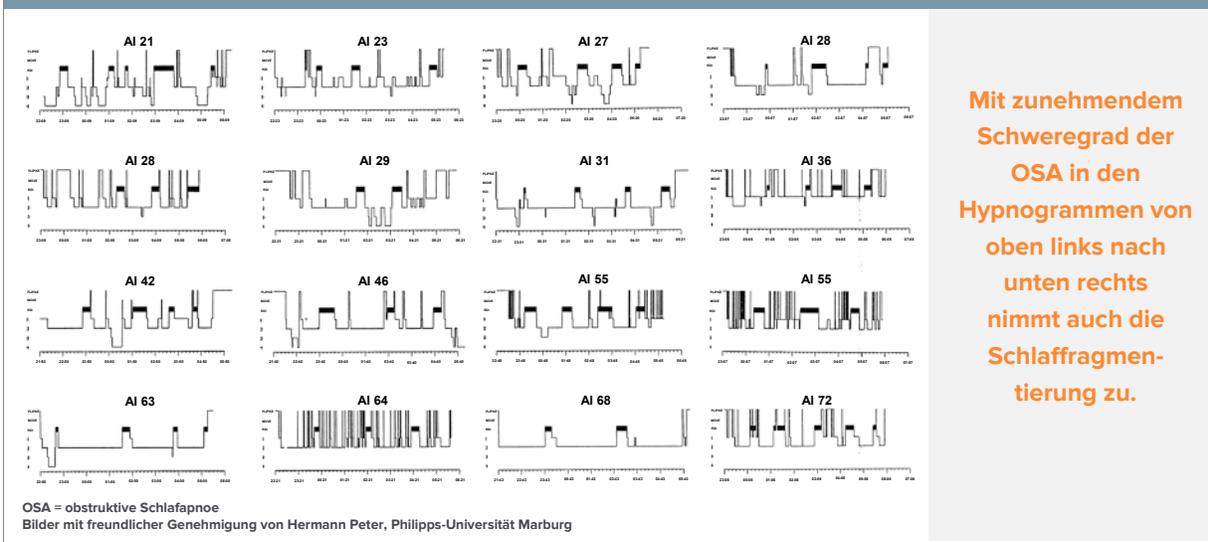
Insomnie führt zu Veränderungen im Arousalssystem



Hier haben wir ein Beispiel dafür, was geschieht, wenn jemand an Insomnie leidet. Im oberen Feld sehen Sie eine normale Schlafarchitektur. Im unteren Feld sehen Sie einen Patienten mit Insomnie. Und was sofort sichtbar wird, ist die Anzahl der Arousals im obersten Abschnitt, die zugenommen hat. Die zweite Zeile ist der Wachzustand, die Wachzeit nach Schlafbeginn hat zugenommen. Am bemerkenswertesten ist, dass der Tiefschlaf im unteren Feld fragmentiert ist. Und an den roten Abschnitten ist zu sehen, dass auch der REM-Schlaf fragmentiert ist.

Obstruktive Schlafapnoe

Veränderungen der Schlafstruktur je nach Schweregrad der Apnoe (Apnoe-Hypopnoe-Index/Std.)



Hier sehen Sie die Veränderungen, die auftreten, wenn jemand an Schlafapnoe leidet. Dies sind verschiedene Hypnogramme. Ganz oben links sehen Sie ein Hypnogramm mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index von 21. Unten rechts sehen Sie einen Apnoe-Hypopnoe-Index von 72. Was Sie also von oben nach unten beobachten können, ist, dass die Anzahl der Schlafunterbrechungen ebenso zunimmt wie die Schlaffragmentierung, und dass ein Mangel an Tiefschlaf vorliegt.

Abschließende Bemerkungen



- **Bewusstseinszustände sind Wachzustand, Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf.**
- **Die Polysomnografie dient der Definition von Schlafphasen anhand von EEG-Mustern, Neurophysiologie und Psychologie.**
- **Die Schlafstruktur verändert sich im Laufe des Lebens.**
- **Ein gesunder Schlaf sollte ausreichend lang sein (ca. 7 Std.), mit ausreichend Non-REM- und REM-Schlaf.**

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Bewusstseinszustände von Säugetieren aus Wachzustand, Non-REM- und REM-Schlaf bestehen. Der Schlaf wird durch Polysomnografie aufgezeichnet, was der Definition von Schlafphasen anhand von EEG-Mustern, Neurophysiologie und Psychologie dient. Die Schlafstruktur verändert sich im Laufe des Lebens. Gesunder Schlaf sollte ausreichend lang sein, also etwa 7 Stunden in Europa, und eine ausreichende Menge an Non-REM- und REM-Schlaf aufweisen.

Abschließende Bemerkungen



- **Bewusstseinszustände sind Wachzustand, Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf.**
- **Die Polysomnografie dient der Definition von Schlafphasen anhand von EEG-Mustern, Neurophysiologie und Psychologie.**
- **Die Schlafstruktur verändert sich im Laufe des Lebens.**
- **Ein gesunder Schlaf sollte ausreichend lang sein (ca. 7 Std.), mit ausreichend Non-REM- und REM-Schlaf.**



- **Schlafstörungen können die Schlafstruktur verändern:**
 - Schwierigkeiten mit Ein- und Durchschlafen (z. B. Insomnie)
 - Schlaffragmentierung (z. B. OSA, Restless-Legs-Syndrom, PLMS)
 - Verkürzte Schlafdauer
- **Bei einigen neurologischen Schlafstörungen (z. B. Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Syndrom) können Veränderungen der Schlafmuster der Krankheitsmanifestation vorausgehen.**

PLMS = periodische Gliedmaßenbewegungen im Schlaf

Viele Schlafstörungen können zur Veränderung der gesunden Schlafstruktur führen, wie etwa Probleme mit Ein- und Durchschlafen bei Insomnie, Schlaffragmentierung bei obstruktiver Schlafapnoe, Restless-Legs-Syndrom und PLMS sowie eine verkürzte Schlafdauer. Neurologische Schlafstörungen wie beispielsweise Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Syndrom sind mit Veränderungen der Schlafmuster assoziiert, die der Manifestation der Krankheiten häufig vorausgehen. Ich danke Ihnen für Ihr Interesse. Bitte fahren Sie mit dem nächsten Kapitel fort.

Auswirkungen von gestörten Schlafmustern

AUTOR

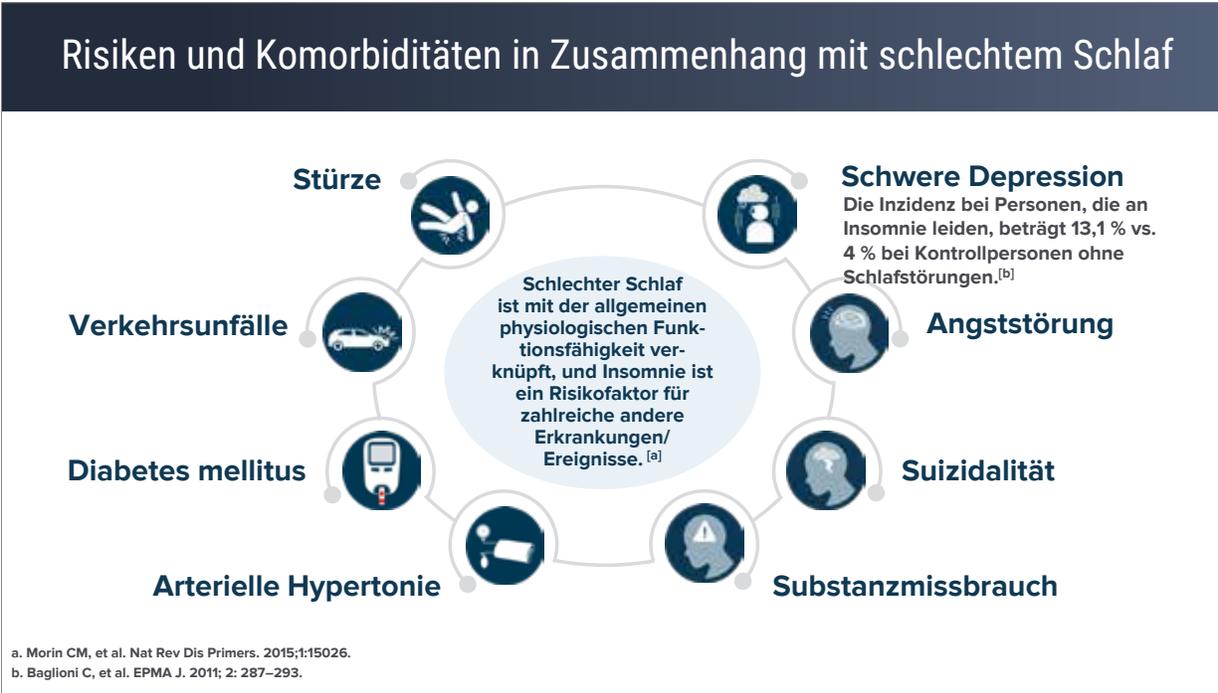
Dr. med. Geert Mayer
Privatdozent
Klinik für Neurologie
Philipps-Universität Marburg
Marburg, Deutschland

Hallo, ich heiße Geert Mayer und bin Privatdozent an der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität in Marburg, Deutschland. Ich begrüße Sie zum Kapitel „Auswirkungen von gestörten Schlafmustern“.

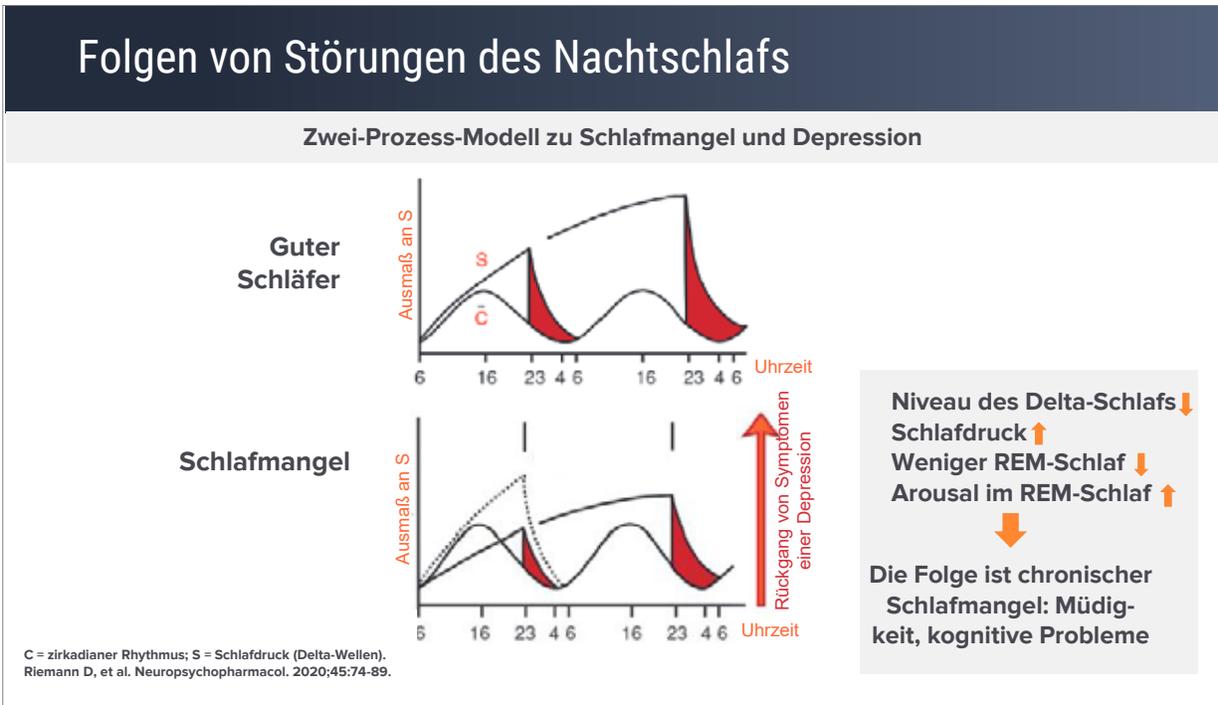


Welche externen Faktoren beeinflussen die Schlafqualität? Da haben wir auf der einen Seite die gesellschaftliche Ebene – das heißt: Wo komme ich her und in welchem Umfeld lebe ich? Dann die soziale Ebene: Was bin ich von Beruf? Wie funktioniert das Zusammenleben in meiner Familie? Oder wie groß ist beispielsweise meine Wohnung? Und dann die individuelle Ebene: Welche Gewohnheiten habe ich?

Wenn diese gestört sind, kann dies zu unzureichendem Schlaf führen, was für uns Menschen in den Industrieländern der Fall ist, wenn wir unter der Woche weniger als 7 Stunden schlafen. Und das hat negative gesundheitliche Auswirkungen auf Hormone, Stoffwechsel und das Herz-Kreislauf-System. Was schließlich zu einer erhöhten Mortalität führt.

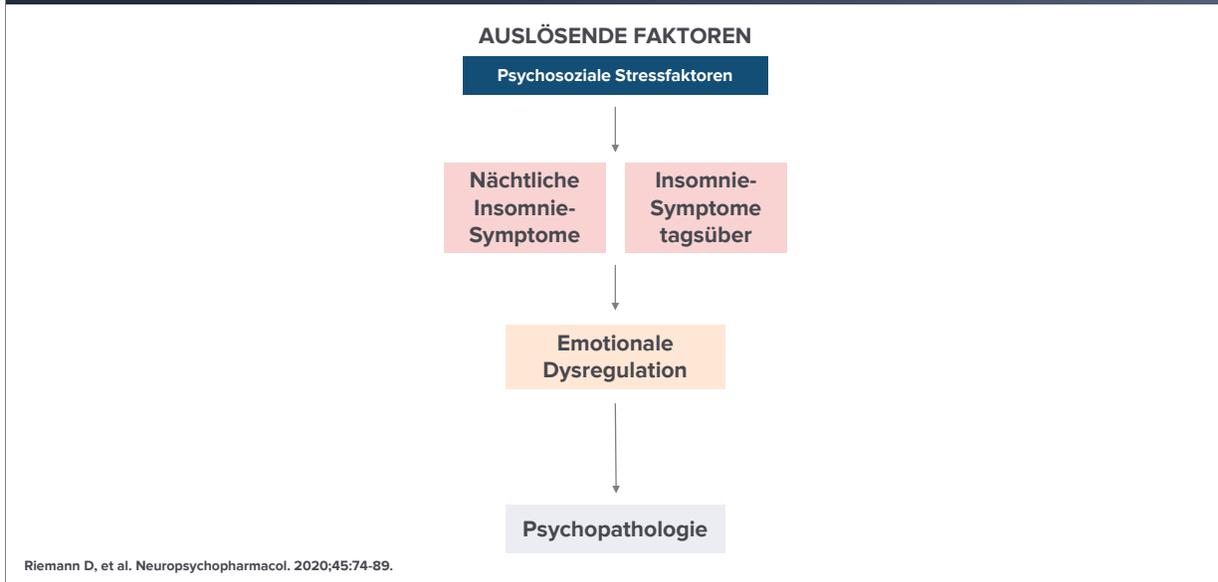


Schlechte Schlafqualität ist auch mit der allgemeinen physiologischen Funktionsfähigkeit verknüpft, und Insomnie ist ein Risikofaktor für zahlreiche andere Erkrankungen oder Ereignisse wie schwere Depression, Angststörungen, Suizidalität, Substanzmissbrauch sowie Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Stürze. Interessanterweise ist die Inzidenz von Depression bei Insomnie viel höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Sie beträgt nämlich 13,1 Prozent gegenüber 4 Prozent in der Allgemeinbevölkerung.



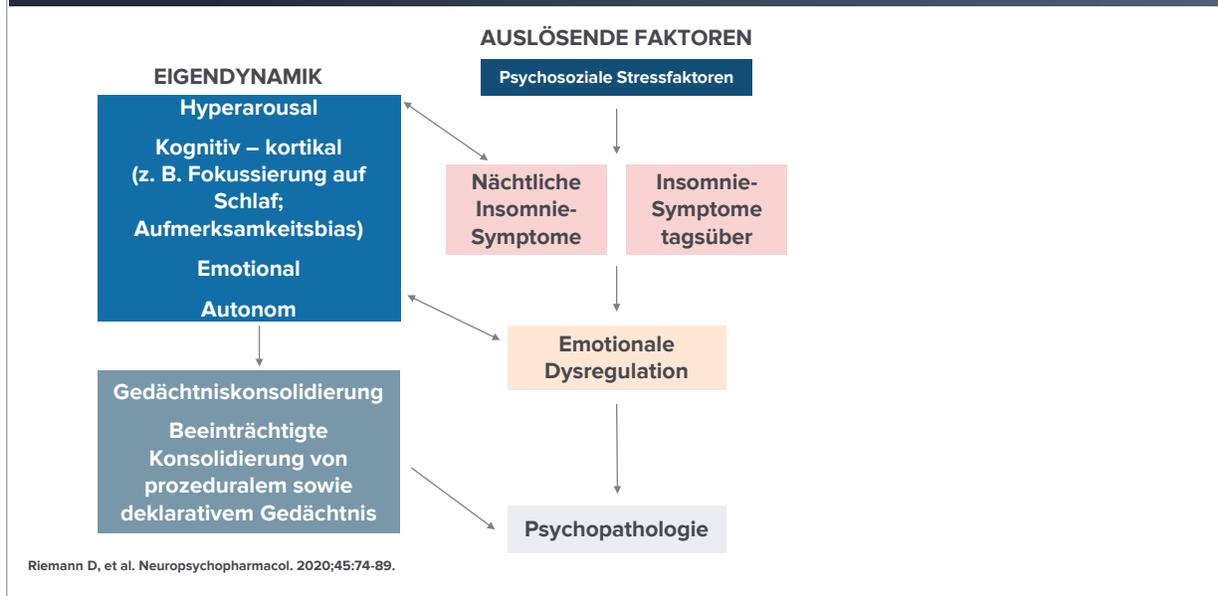
Was sind die Folgen von Störungen des Nachtschlafs? Zunächst müssen wir den pathophysiologischen bzw. den physiologischen Mechanismus dahinter verstehen. Wir unterliegen einem zirkadianen Rhythmus von 24 Stunden. Tagsüber nimmt, wie Sie hier um etwa 16:00 Uhr erkennen können, die Tiefschlafbereitschaft stetig zu, nimmt ab einer gewissen Schwelle wieder ab, und wir schlafen ein. Bei Schlafmangel hingegen, wie rechts angezeigt wird, steigt der Schlafdruck weiter an. Das führt letztlich dazu, dass wir einen abgeschwächten Delta-Schlaf haben, der Schlafdruck zunimmt und wir weniger REM-Schlaf dafür aber mehr Arousal im REM-Schlaf haben, was chronischen Schlafmangel, Müdigkeit und kognitive Probleme zur Folge hat.

Auslösende Faktoren für Insomnie



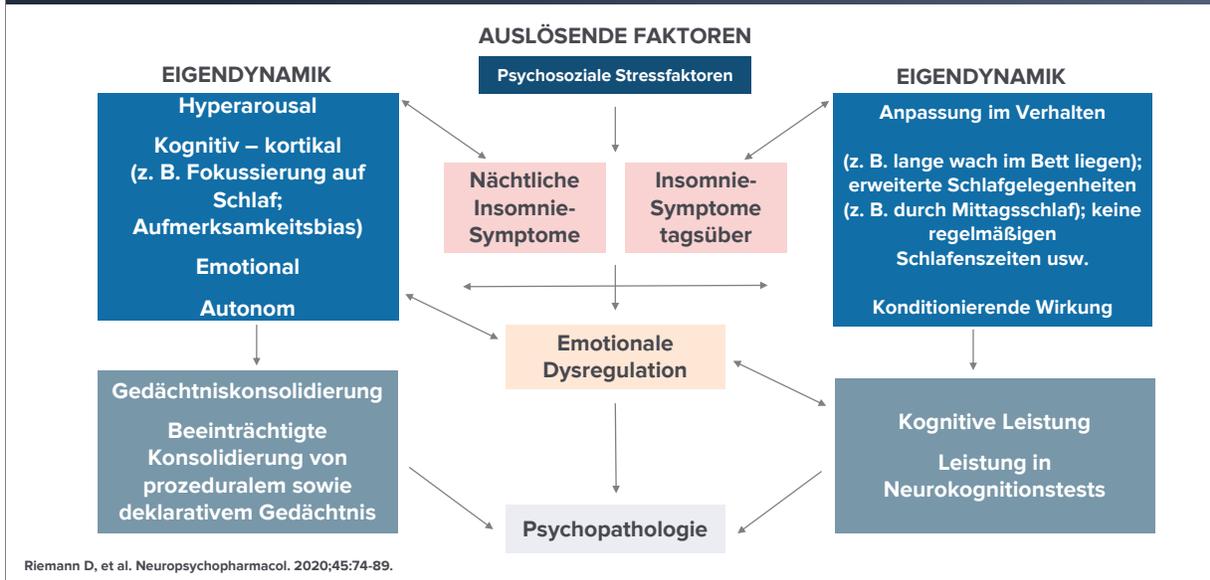
Was sind die auslösenden Faktoren? Wie wir bereits aufgezeigt haben, sind individuelle und gesellschaftliche Faktoren natürlich sehr wichtig.

Auslösende Faktoren für Insomnie



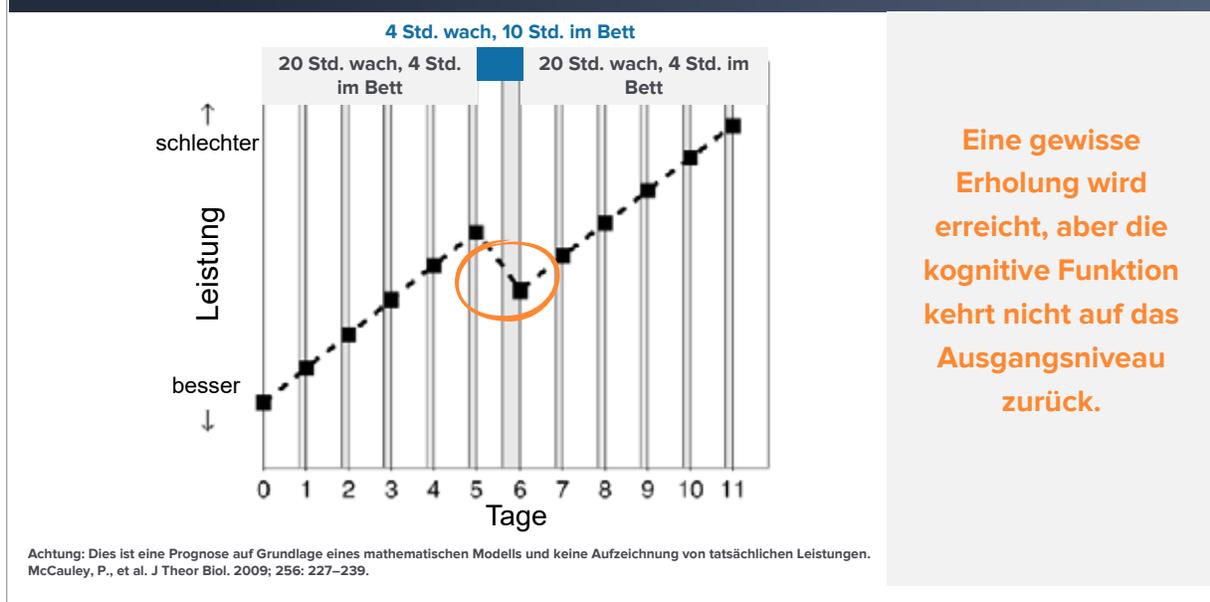
Aber bei anhaltendem Schlafmangel haben wir kontinuierliches Hyperarousal mit einem kognitiv-kortikalen Abbau. Wir haben emotionale Veränderungen. Wir haben autonome Veränderungen. Wir haben Veränderungen und Beeinträchtigungen der Gedächtniskonsolidierung, die wiederum Veränderungen in der Psychopathologie und emotionale Dysregulation hervorrufen.

Auslösende Faktoren für Insomnie



Und schließlich kommt es oben rechts zu Anpassungen des Verhaltens. So entsteht eine Eigendynamik, die alles immer schlimmer macht – wir haben einen Teufelskreis.

Wiederherstellung der kognitiven Leistung nach Rückkehr zu Nachtschlaf

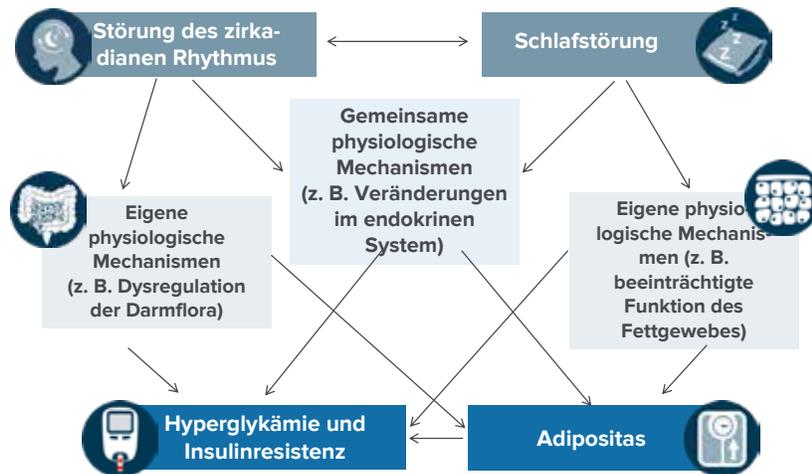


Wie können wir diesen Kreis durchbrechen? Was sind die Auswirkungen? Wie kann ich aufzeigen, dass die Auswirkungen wirklich gravierend sind? Hier haben wir ein mathematisches Modell. Einige Personen durften 5 Tage lang nur 4 Stunden Zeit im Bett verbringen. Wie Sie auf der linken Seite sehen können, nimmt ihre Leistungsfähigkeit ab. Dann durften diese Personen einen Tag lang 10 Stunden im Bett verbringen, und sofort verbesserte sich alles wieder – Schlaf, Gedächtnis, Leistungsfähigkeit. Danach ging es mit dem Schlafentzug weiter, mit zunehmender Verschlechterung.

Stoffwechsel und zirkadianer Rhythmus

Schlafstörungen stören den zirkadianen Rhythmus und können die physiologischen Mechanismen beeinflussen, die mit zirkadianen Prozessen verbunden sind, wie z. B.:

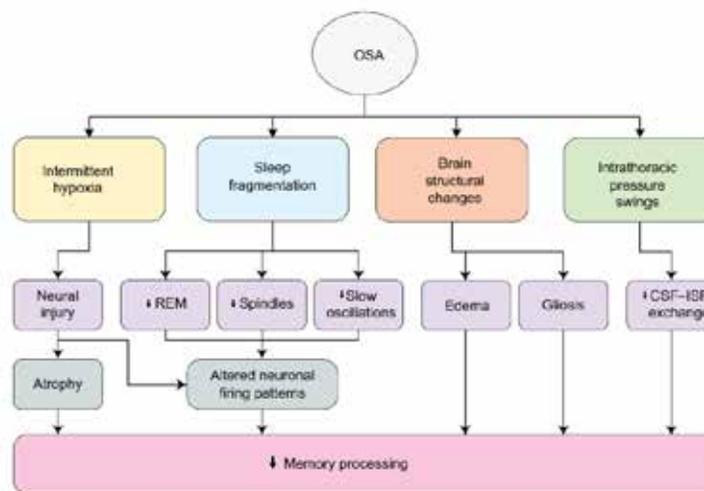
- Endokrines System (besonders wichtig für Frauen)
- Stoffwechsel
- Funktion des Fettgewebes
- Insulinresistenz
- Nahrungsaufnahme
- Gesundheit der Darmflora
- Immunsystem



Potter, G. D. M., et al. Endocr Rev. 2016; 37: 584–608.

Wie beeinflussen sich die Störung des zirkadianen Rhythmus, die Rhythmusverschiebung und die Schlafstörung gegenseitig? Wir haben Veränderungen im endokrinen System, was besonders wichtig für Frauen ist. Beim Stoffwechsel beispielsweise die Funktion des Fettgewebes, eine Insulinresistenz bei der Nahrungsaufnahme, die Gesundheit der Darmflora, das Immunsystem usw. Und letztlich führt dies zu Diabetes mellitus und Adipositas.

Mechanismen, durch die OSA die Verarbeitung von Erinnerungen beeinflussen kann



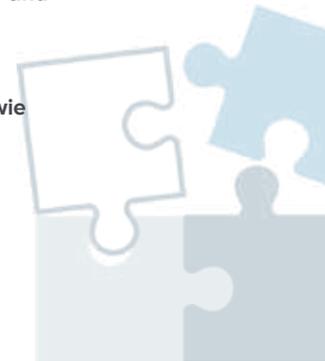
Sleepiness, car accidents, absenteeism, etc

ISF = Interstitialflüssigkeit
Ahuja, S., et al. Nature and Science of Sleep 2018;10 255-269' Mit freundlicher Genehmigung von Dove Medical Press Ltd (Erstveröffentlichung).

Wie sieht dies bei obstruktiver Schlafapnoe aus? Obstruktive Schlafapnoe wirkt sich auf so viele Bereiche aus. Auf die intermittierende Hypoxie, Schlaffragmentierung, strukturelle Veränderungen im Gehirn und Veränderungen des intrathorakalen Drucks. Und in der Schlafarchitektur zeigen sich weniger REM-Phasen, weniger Spindeln und weniger Tiefschlaf-Schwingungen. Dies wiederum führt zu Schwierigkeiten oder Beeinträchtigungen bei der Verarbeitung von Erinnerungen und schließlich zu Schläfrigkeit, Verkehrsunfällen, Fehlzeiten usw.

Abschließende Bemerkungen

- Kurzfristige Schlafstörungen werden normalerweise gut ausgehalten.
- Langfristige Schlafstörungen (> 3 Mo.) und Störungen der Schlafmuster können Fehlfunktionen bei Stoffwechsel, Hormonen, Herz-Kreislauf-System und Kognition hervorrufen.
- Eine Fragmentierung (wie bei OSA) kann zu einer Verringerung von Non-REM- und REM-Schlaf führen, was Folgen für die Funktionsfähigkeit tagsüber hat (z. B. Einschlafen).
- Eine verkürzte Schlafdauer (wie bei Insomnie) kann psychische Störungen sowie Probleme in akademischen oder beruflichen Situationen hervorrufen.
- Verminderter Tiefschlaf kann das deklarative Gedächtnis beeinträchtigen.
- Verminderter REM-Schlaf kann das prozedurale und emotionale Gedächtnis beeinträchtigen.



Zusammenfassend kann man sagen, dass kurzfristige Schlafstörungen normalerweise gut vertragen werden. Wir kennen das alle und haben das gut überstanden; langfristige Unterbrechungen der Schlafmuster über mehr als 3 Monate können jedoch zu Störungen in Stoffwechsel, Hormonen, Herz-Kreislauf-System und Kognition führen. Die Fragmentierung des Schlafs wie etwa bei obstruktiver Schlafapnoe oder Restless-Legs-Syndrom kann zu einer Verringerung von Non-REM- und REM-Schlaf führen, was Folgen für die Funktionsfähigkeit tagsüber hat und sich zum Beispiel durch Einschlafen oder Beeinträchtigungen der akademischen Leistungsfähigkeit und des Sozialverhaltens bemerkbar macht. Eine verkürzte Schlafdauer wie etwa bei Insomnie kann psychische Störungen sowie Probleme in akademischen und beruflichen Situationen begünstigen. Der verminderte Tiefschlaf kann das deklarative Gedächtnis beeinträchtigen, und der verminderte REM-Schlaf das prozedurale und emotionale Gedächtnis.

Ich danke Ihnen für Ihr Interesse. Bitte fahren Sie mit dem nächsten Kapitel mit Göran Hajak fort.

Schlafmittel und Schlafarchitektur

Auf GABA abzielende Therapien

AUTOR

Dr. med. Göran Hajak, PhD, MBA
Professor für Psychiatrie
Universität Regensburg
Leiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Sozialstiftung Bamberg, Deutschland

Hallo, ich heiße Göran Hajak und bin Professor für Psychiatrie an der Universität Regensburg und Leiter der Klinik für Psychiatrie der Sozialstiftung Bamberg in Deutschland. Ich begrüße Sie zum Kapitel „Schlafmittel und Schlafarchitektur: Auf GABA abzielende Therapien“.

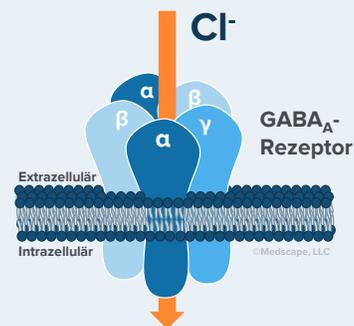
GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter

- GABA ist an den schlaffördernden Wirkungen der gebräuchlichsten Hypnotika beteiligt: Benzodiazepine und Z-Substanzen.
- GABA wirkt über verschiedene Arten von Rezeptoren im ZNS: Einer ist der GABA_A-Rezeptor (ein über Liganden gesteuerter inhibitorischer Ionenkanal).
- Die Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren öffnet den Kanal, durch den Chloridionen in das Neuron gelangen, wodurch das Neuron hyperpolarisiert wird und Aktivität sowie Erregbarkeit von neuronalen Netzen reduziert werden.

ZNS = Zentralnervensystem
Morin, C. M., et al. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1: 15026.

Hemmende Wirkung von GABA auf Neuronen

● GABA (Gamma-Aminobuttersäure)



In diesem Segment werden wir uns auf den inhibitorischen Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure, kurz „GABA“, konzentrieren, der an den schlaffördernden Wirkungen der weltweit gebräuchlichsten Hypnotika beteiligt ist, nämlich Benzodiazepine.

GABA wirkt sich vor allem auf die Untereinheit der GABA-A-Rezeptoren im menschlichen Gehirn aus. Die Aktivierung der GABA-Rezeptoren ist stets inhibitorisch. Dies erhöht den Einstrom von Chloridionen in das Neuron, wodurch das Neuron hyperpolarisiert und die Aktivität sowie Erregbarkeit von neuronalen Netzen reduziert werden.

Auf GABA abzielende Schlafmittel

VLPO: Der Schalter für Schlaf und Wachzustand

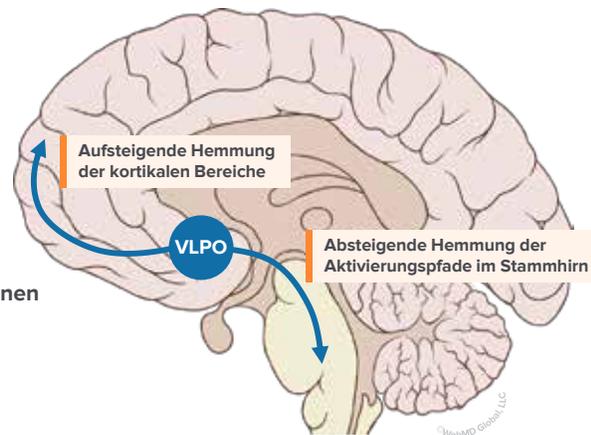
Wachzustand



Schlaf

VLPO

Nucleus praeopticus ventrolateralis
Quelle von GABAergen Schlafneuronen

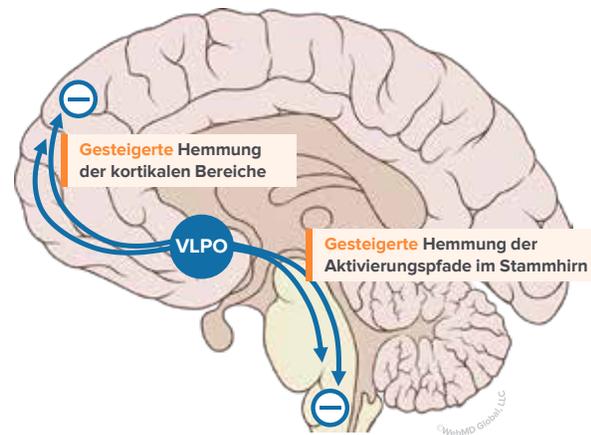


Morin, C. M., et al. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1: 15026.

Welche Pfade des GABA-Systems im Gehirn sind hauptsächlich für Schlaf verantwortlich? Nun, Schlaf wird durch GABAerge Neuronen aus dem Nucleus praeopticus ventrolateralis im Gehirn gesteuert, wobei aufsteigend die kortikalen Bereiche und absteigend die Aktivierungspfade im Stammhirn gehemmt werden. Die entsprechenden Aktivitäten schalten das Gehirn vom Wachzustand in den Schlafmodus.

Auf GABA abzielende Schlafmittel (Forts.)

- **Steigerung der Aktivität von GABA_A-Rezeptoren:**
 - Steigerung der Schlafförderung im VLPO
 - Hemmung der Arousalssysteme
- **Benzodiazepine**
 - Beruhigungsmittel wie Diazepam, Lorazepam und Alprazolam
 - Hypnotika wie Temazepam, Triazolam und Lormetazepam
- **Z-Substanzen (Nicht-Benzodiazepin-Rezeptoragonisten)**
 - Hypnotika wie Zolpidem, Zopiclon, Eszopiclon, Indiplon, Alpidem und Zaleplon
 - Selektiver für Untereinheiten 1 und 2 der GABA_A-Rezeptoren

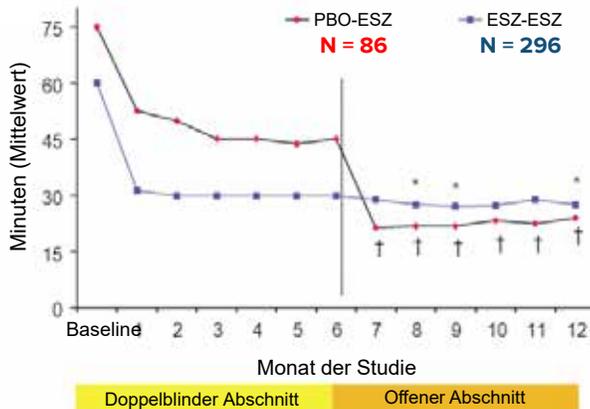


Richter, G., et al. Front Neurosci. 2020 ;14: 599812.

Auf GABA abzielende Schlafmittel steigern diese Aktivität. Bei diesen Mitteln handelt es sich um Benzodiazepine: Beruhigungsmittel wie Diazepam, Lorazepam oder Alprazolam, aber auch Hypnotika wie Temazepam, Triazolam und Lormetazepam. Daneben gibt es die moderneren Z-Substanzen, also Nicht-Benzodiazepin-Rezeptoragonisten. Sie alle zählen zu den Hypnotika, und die bekanntesten sind Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon. Sie sind im Vergleich zu Benzodiazepinen selektiver für bestimmte Untereinheiten des GABA-A-Rezeptors.

Langzeitwirkung von Z-Substanzen Reduzierte Einschlafzeit mit Eszopiclon

Mittlere Latenz bis zu dauerhaftem Schlaf über 12 Mon.



* $p < 0,05$; * $p < 0,0001$ für offenen Abschnitt gegenüber Baseline (Monat 6) innerhalb der Behandlungsgruppen.
DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage; ESZ = Eszopiclon; PBO = Placebo.
Roth T, et al. Sleep Med. 2005; 6: 487-495.

Z-Substanzen wie Eszopiclon weisen langfristige Behandlungswirkungen auf.

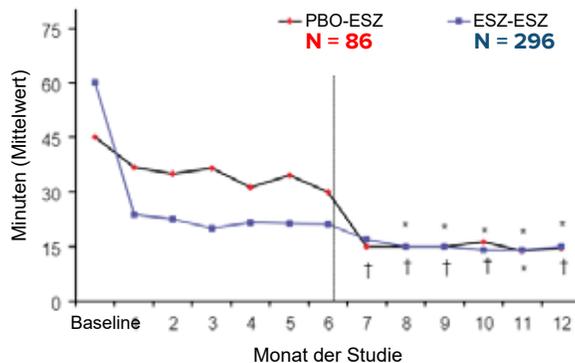
Reduzierte Einschlafzeit gegenüber Baseline

- 6-monatige doppelblinde Studie (N = 788) mit anschließender 6-monatiger Verlängerung (N = 471), während der Personen, die ursprünglich ein Placebo erhalten hatten, auf 3 mg Eszopiclon umgestellt wurden
- Erwachsene mit primärer Insomnie (DSM-IV), die < 6,5 Std./Nacht schlafen oder eine Einschlafzeit von ≥ 30 Min. haben

Z-Substanzen haben sich ebenso wie Benzodiazepine klinisch als sehr wirksam erwiesen. Dies ist nur ein Beispiel für die langfristige Behandlungswirkung mit Eszopiclon nach 6 Monaten auf die Latenz bis zu dauerhaftem Schlaf, die signifikant verkürzt wurde.

Langzeitwirkung von Z-Substanzen Reduzierte Wachzeit nach dem Einschlafen mit Eszopiclon

Mittlere Wachzeit nach Schlafbeginn über 12 Mon.



* $p < 0,05$; * $p < 0,0001$ für offenen Abschnitt gegenüber Baseline (Monat 6) innerhalb der Behandlungsgruppen.
Roth T, et al. Sleep Med. 2005; 6: 487-495.

Z-Substanzen wie Eszopiclon weisen langfristige Behandlungswirkungen auf.

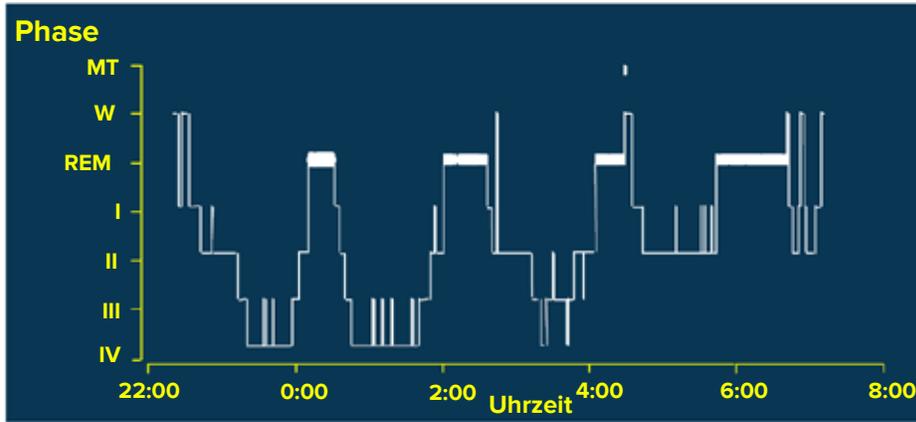
Reduzierte Wachzeit nach Schlafbeginn gegenüber Baseline

- 6-monatige doppelblinde Studie (N = 788) mit anschließender 6-monatiger Verlängerung (N = 471), während der Personen, die ursprünglich ein Placebo erhalten hatten, auf 3 mg Eszopiclon umgestellt wurden
- Erwachsene mit primärer Insomnie (DSM-IV), die < 6,5 Std./Nacht schlafen oder eine Einschlafzeit von > 30 Min. haben

Die gleiche signifikante Wirkung wurde für die Wachzeit nach Schlafbeginn nachgewiesen, und es besteht kein Zweifel, dass diese Medikamente den Schlaf verbessern, und zwar insbesondere die vom Patienten selbst wahrgenommene, subjektive Schlafqualität.

Typische Schlafarchitektur Gesunder Schlaf

Beispiel eines Hypnogramms: Gesunder Schlaf



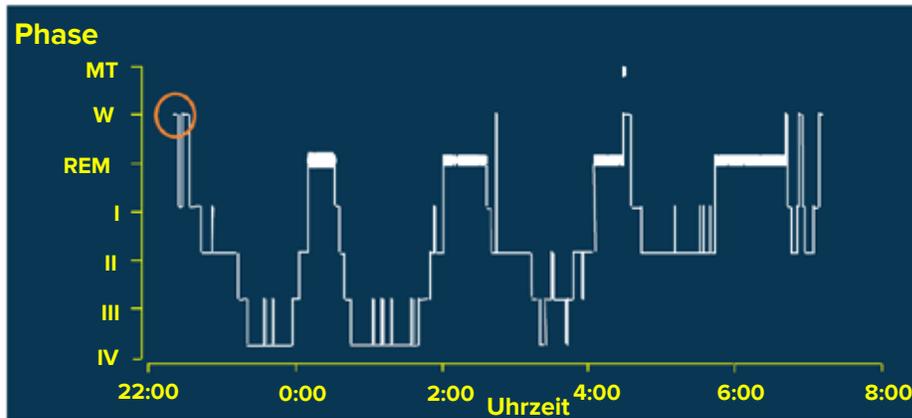
- Kurze Einschlaf latenz
- Regelrechte Muster von Non-REM- und REM-Schlaf mit längeren REM-Schlafphasen in den Morgenstunden
- Persönlich ausreichende Gesamtschlafzeit
- Wenige Schlafunterbrechungen durch Erwachen
- Ausreichende Anzahl von Tiefschlafphasen III und IV mit tieferem Schlaf in der ersten Hälfte der Nacht und leichterem Schlaf in der zweiten Hälfte

Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Wie wirken sich diese Medikamente jetzt auf unsere Schlafarchitektur aus? Nun, das kann anhand von Schlafprofilen erläutert werden.

Typische Schlafarchitektur Gesunder Schlaf

Beispiel eines Hypnogramms: Gesunder Schlaf



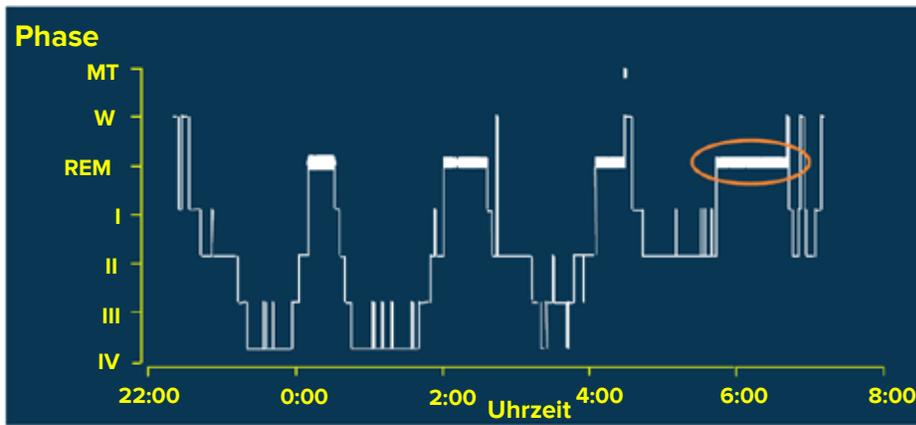
- Kurze Einschlaf latenz
- Regelrechte Muster von Non-REM- und REM-Schlaf mit längeren REM-Schlafphasen in den Morgenstunden
- Persönlich ausreichende Gesamtschlafzeit
- Wenige Schlafunterbrechungen durch Erwachen
- Ausreichende Anzahl von Tiefschlafphasen III und IV mit tieferem Schlaf in der ersten Hälfte der Nacht und leichterem Schlaf in der zweiten Hälfte

Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Dies ist ein Beispiel für gesunden Schlaf, und im Schlafprofil zeigt sich die für normale Schläfer kurze Einschlaf latenz.

Typische Schlafarchitektur Gesunder Schlaf

Beispiel eines Hypnogramms: Gesunder Schlaf



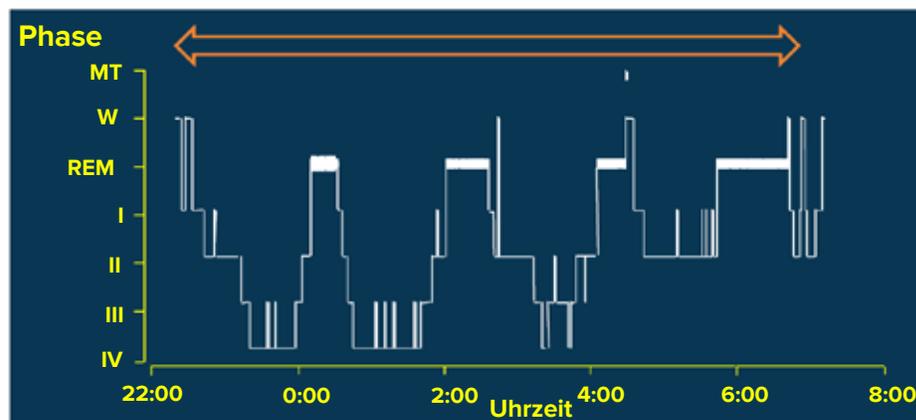
- Kurze Einschlaf latenz
- Regelrechte Muster von Non-REM- und REM-Schlaf mit längeren REM-Schlafphasen in den Morgenstunden
- Persönlich ausreichende Gesamtschlafzeit
- Wenige Schlafunterbrechungen durch Erwachen
- Ausreichende Anzahl von Tiefschlafphasen III und IV mit tieferem Schlaf in der ersten Hälfte der Nacht und leichterem Schlaf in der zweiten Hälfte

Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

PatientInnen haben einen REM-Schlaf, also Traumschlaf, der häufiger in den Morgenstunden vorkommt.

Typische Schlafarchitektur Gesunder Schlaf

Beispiel eines Hypnogramms: Gesunder Schlaf



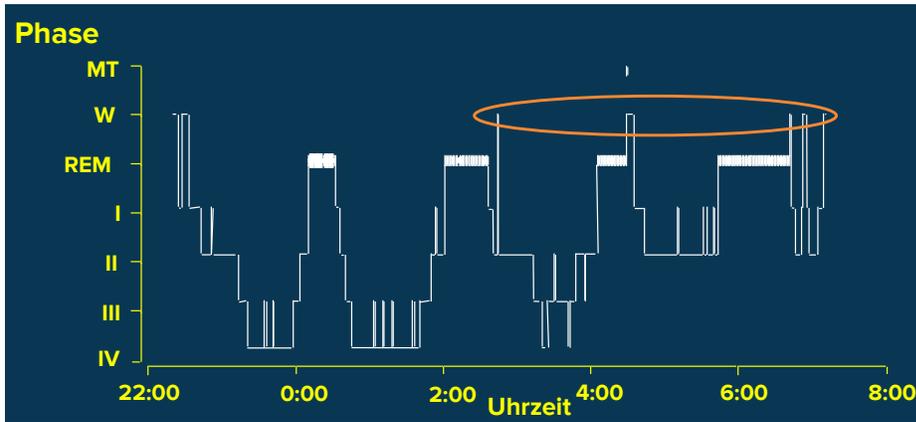
- Kurze Einschlaf latenz
- Regelrechte Muster von Non-REM- und REM-Schlaf mit längeren REM-Schlafphasen in den Morgenstunden
- Persönlich ausreichende Gesamtschlafzeit
- Wenige Schlafunterbrechungen durch Erwachen
- Ausreichende Anzahl von Tiefschlafphasen III und IV mit tieferem Schlaf in der ersten Hälfte der Nacht und leichterem Schlaf in der zweiten Hälfte

Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Es gibt eine ausreichende Gesamtschlafzeit

Typische Schlafarchitektur Gesunder Schlaf

Beispiel eines Hypnogramms: Gesunder Schlaf



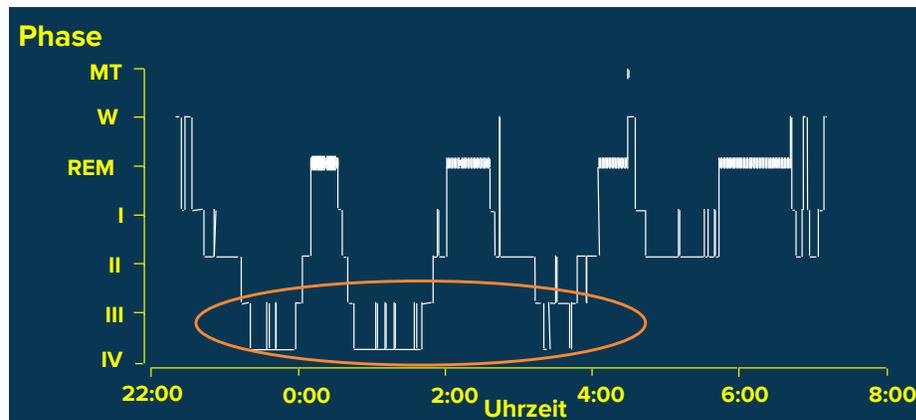
- Kurze Einschlaf latenz
- Regelrechte Muster von Non-REM- und REM-Schlaf mit längeren REM-Schlafphasen in den Morgenstunden
- Persönlich ausreichende Gesamtschlafzeit
- **Wenige Schlafunterbrechungen durch Erwachen**
- Ausreichende Anzahl von Tiefschlafphasen III und IV mit tieferem Schlaf in der ersten Hälfte der Nacht und leichterem Schlaf in der zweiten Hälfte

Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

und auch einige Schlafunterbrechungen, die aber während der Nacht sehr kurz sind.

Typische Schlafarchitektur Gesunder Schlaf

Beispiel eines Hypnogramms: Gesunder Schlaf



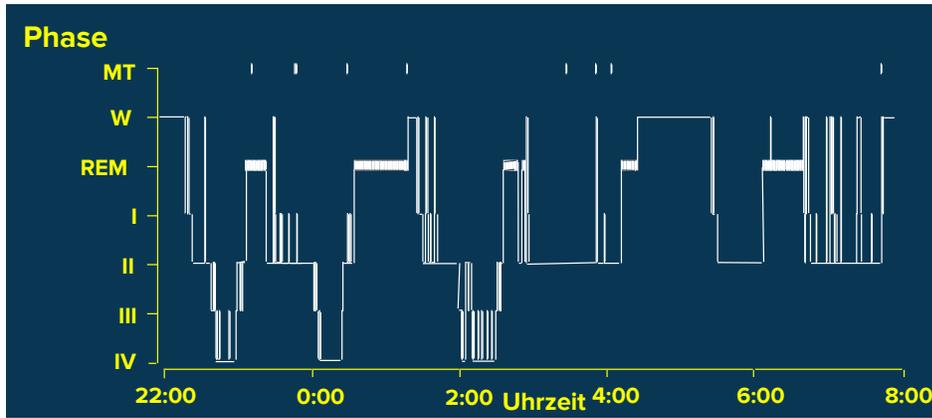
- Kurze Einschlaf latenz
- Regelrechte Muster von Non-REM- und REM-Schlaf mit längeren REM-Schlafphasen in den Morgenstunden
- Persönlich ausreichende Gesamtschlafzeit
- **Wenige Schlafunterbrechungen durch Erwachen**
- **Ausreichende Anzahl von Tiefschlafphasen III und IV mit tieferem Schlaf in der ersten Hälfte der Nacht und leichterem Schlaf in der zweiten Hälfte**

Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Es gibt eine ausreichende Anzahl von Tiefschlafphasen III und IV, mit dem tiefsten Schlaf in der ersten Hälfte der Nacht und einem leichteren Schlaf in der zweiten Hälfte.

Typische Schlafarchitektur Akute Insomnie

Beispiel eines Hypnogramms: Akute Insomnie



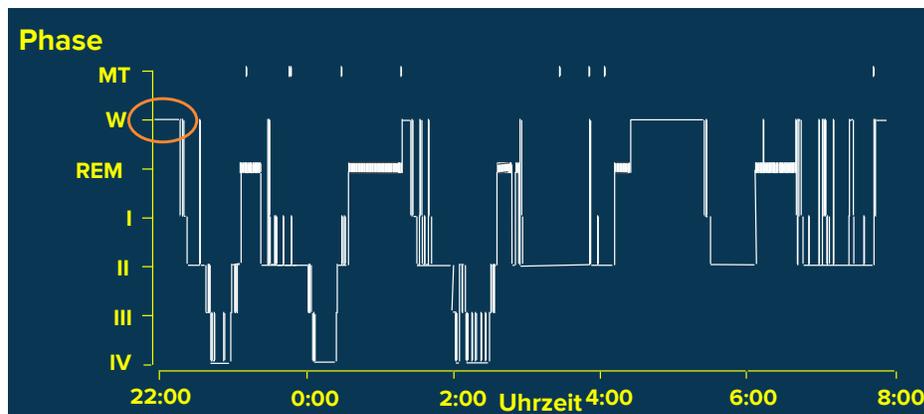
- Verlängerte Einschlaf-latenz
- Mehr Schlafunterbrechungen durch Erwachen, einige davon aus dem REM-Schlaf
- Längere Wachphasen

Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Bei akuter Insomnie ändert sich das Muster.

Typische Schlafarchitektur Akute Insomnie

Beispiel eines Hypnogramms: Akute Insomnie



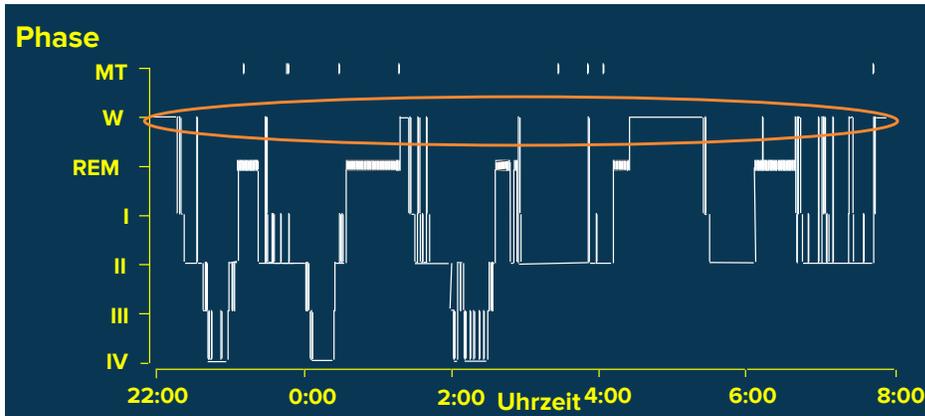
- **Verlängerte Einschlaf-latenz**
- Mehr Schlafunterbrechungen durch Erwachen, einige davon aus dem REM-Schlaf
- Längere Wachphasen

Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Es gibt eine verlängerte Einschlafzeit.

Typische Schlafarchitektur Akute Insomnie

Beispiel eines Hypnogramms: Akute Insomnie



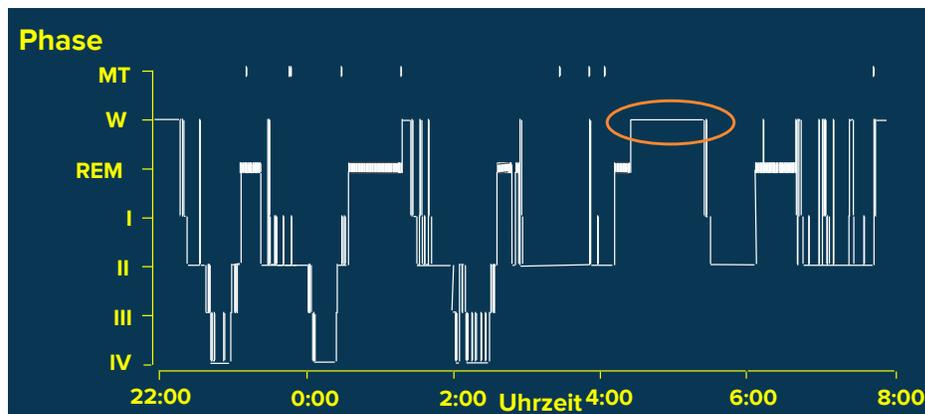
- Verlängerte Einschlaf-latenz
- Mehr Schlafunterbrechungen durch Erwachen, einige davon aus dem REM-Schlaf
- Längere Wachphasen

Hajak, G., und Rüther, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Man hat häufiger Schlafunterbrechungen, einige während des REM-Schlafs,

Typische Schlafarchitektur Akute Insomnie

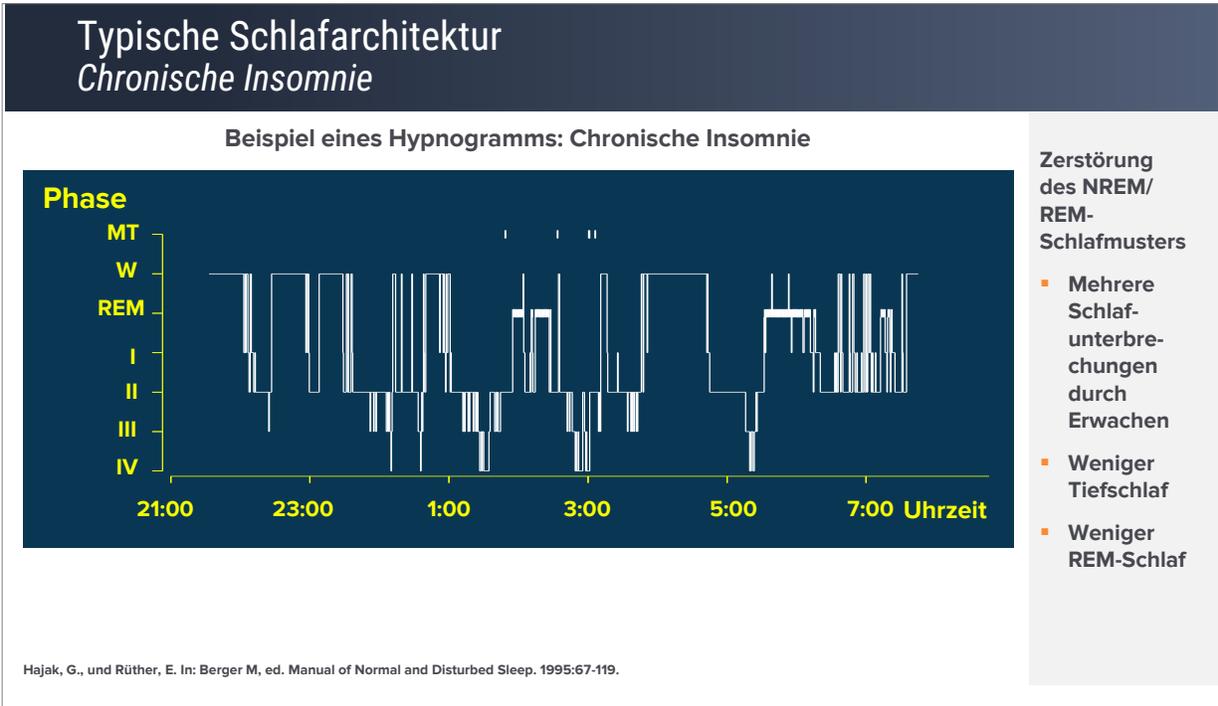
Beispiel eines Hypnogramms: Akute Insomnie



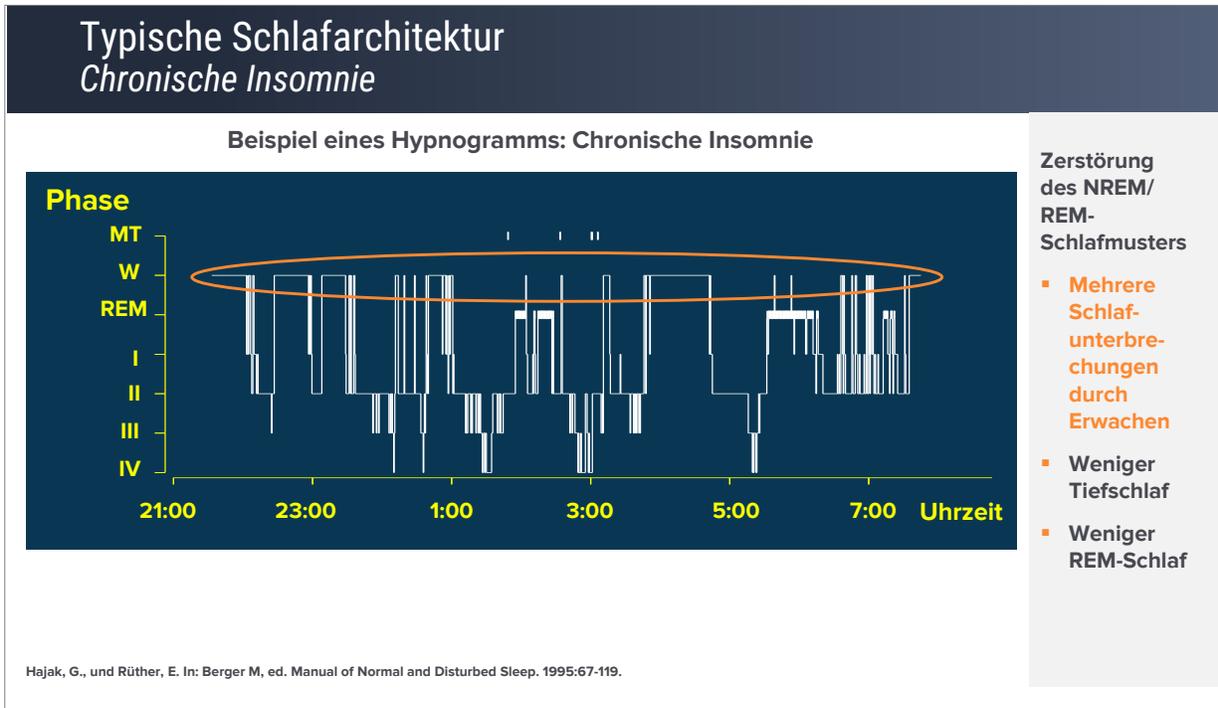
- Verlängerte Einschlaf-latenz
- Mehr Schlafunterbrechungen durch Erwachen, einige davon aus dem REM-Schlaf
- Längere Wachphasen

Hajak, G., und Rüther, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

und dann natürlich längere Wachphasen, hauptsächlich in den Morgenstunden.



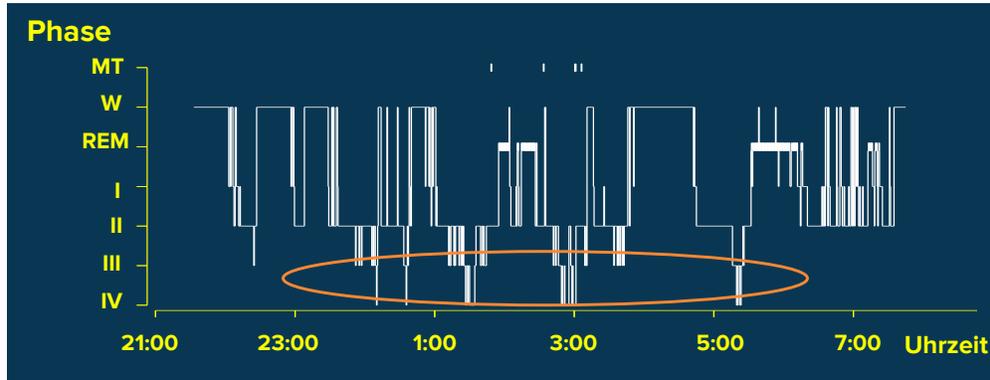
Wenn ein Patient hingegen unter chronischer Insomnie zu leiden beginnt, kommt es in den meisten Fällen zu einer Zerstörung des Non-REM-/REM-Schlafmusters.



Es kommt zu vielfachen Schlafunterbrechungen

Typische Schlafarchitektur *Chronische Insomnie*

Beispiel eines Hypnogramms: Chronische Insomnie



Zerstörung des NREM/REM-Schlafmusters

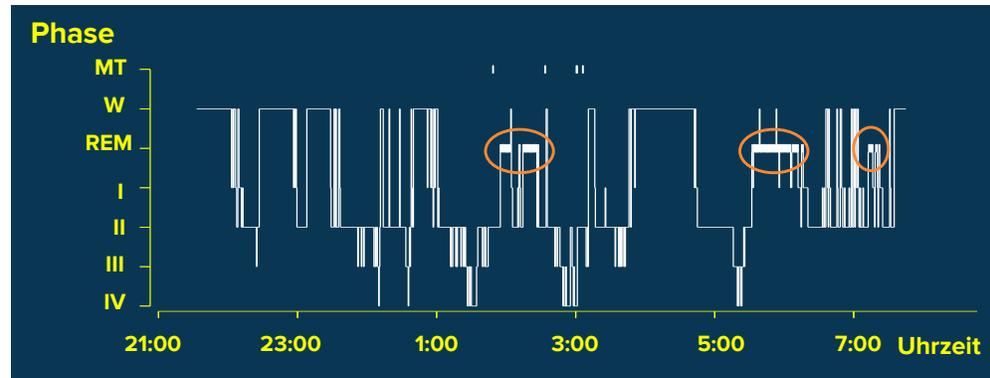
- Mehrere Schlafunterbrechungen durch Erwachen
- Weniger Tiefschlaf
- Weniger REM-Schlaf

Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

und weniger Tiefschlaf

Typische Schlafarchitektur *Chronische Insomnie*

Beispiel eines Hypnogramms: Chronische Insomnie



Zerstörung des NREM/REM-Schlafmusters

- Mehrere Schlafunterbrechungen durch Erwachen
- Weniger Tiefschlaf
- Weniger REM-Schlaf

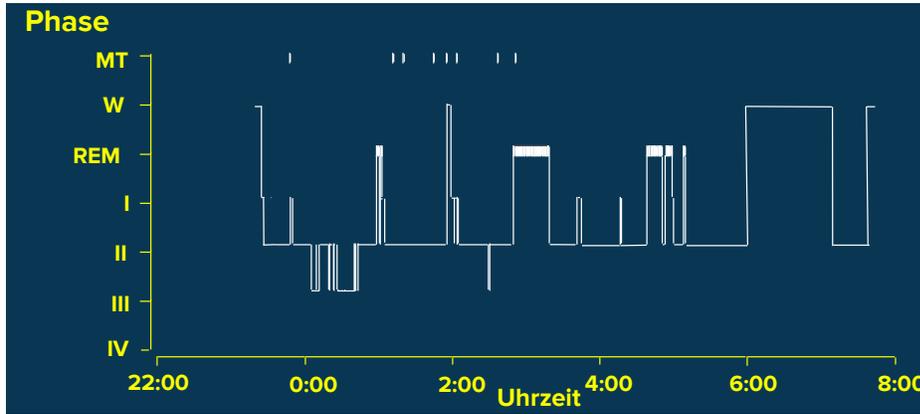
Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

sowie auch zu weniger REM-Schlaf.

Typische Schlafarchitektur

Behandlung mit Benzodiazepin bei schwerer chronischer Insomnie

Beispiel eines Hypnogramms: mit Benzodiazepin behandelte schwere chronische Insomnie



- Verbessertes Schlafprofil
- Kurze Einschlaf latenz
 - Ausreichende Gesamtschlafzeit
 - Weniger Tiefschlafphasen III und IV sowie verändertes NREM/REM-Schlafmuster
 - Unterdrückung der ersten REM-Schlafepisode
 - Hangover-Effekt am Morgen; Letzteres ist ein signifikantes Problem für Menschen in Behandlung gegen Insomnie

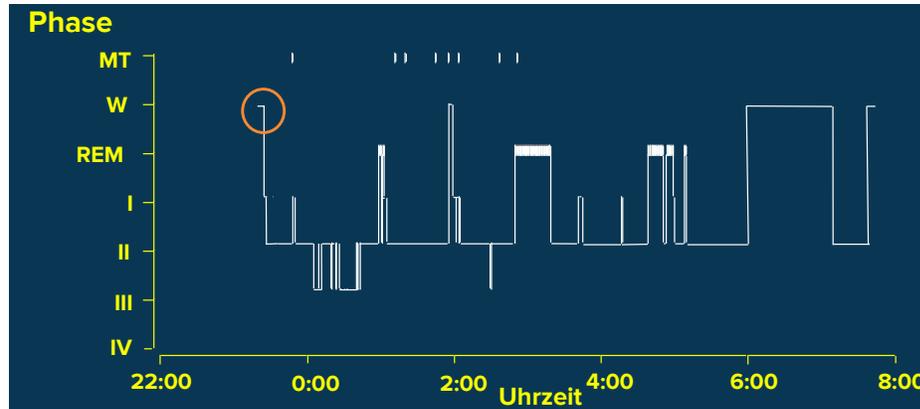
Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Wenn die PatientInnen nun mit Benzodiazepinen behandelt werden, profitieren die meisten von ihnen davon. Das Schlafprofil verbessert sich.

Typische Schlafarchitektur

Behandlung mit Benzodiazepin bei schwerer chronischer Insomnie

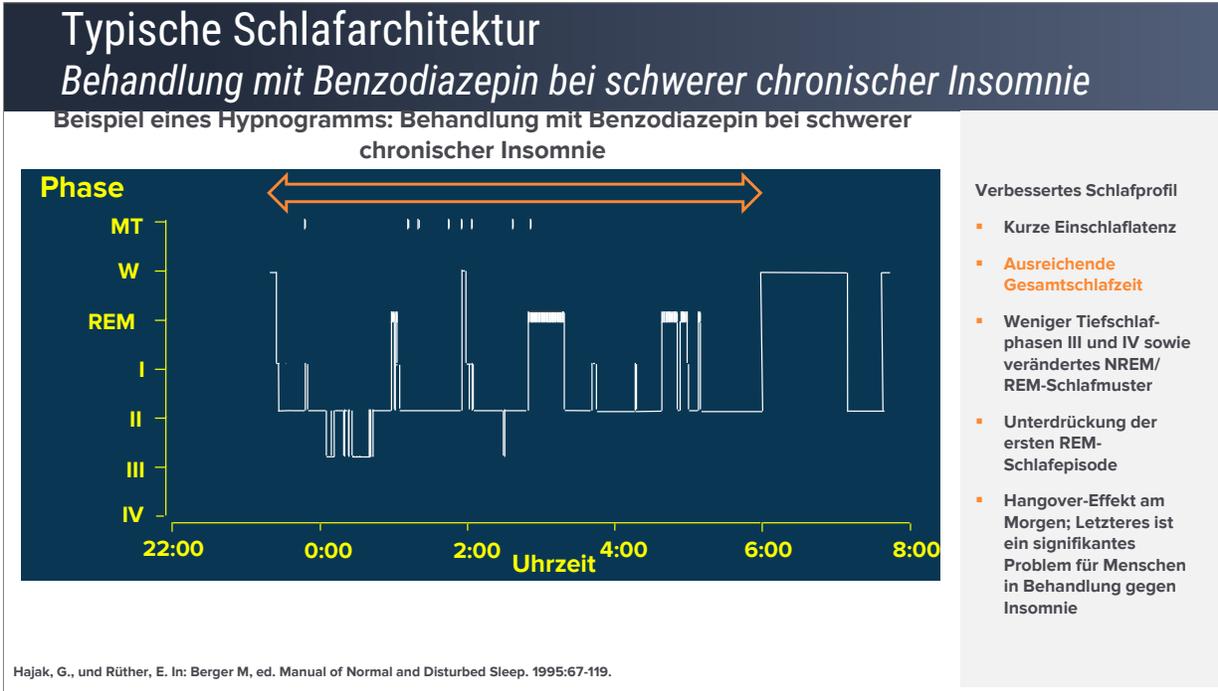
Beispiel eines Hypnogramms: Behandlung mit Benzodiazepin bei schwerer chronischer Insomnie



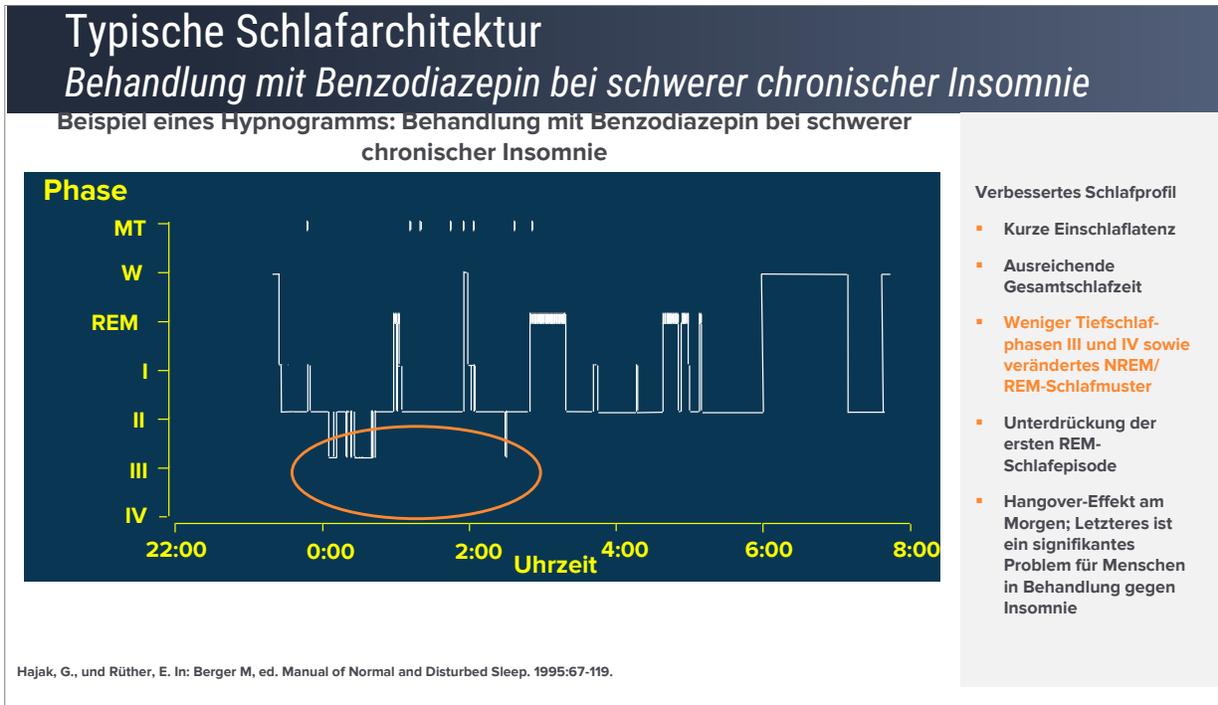
- Verbessertes Schlafprofil
- Kurze Einschlaf latenz
 - Ausreichende Gesamtschlafzeit
 - Weniger Tiefschlafphasen III und IV sowie verändertes NREM/REM-Schlafmuster
 - Unterdrückung der ersten REM-Schlafepisode
 - Hangover-Effekt am Morgen; Letzteres ist ein signifikantes Problem für Menschen in Behandlung gegen Insomnie

Hajak, G., und Rüter, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

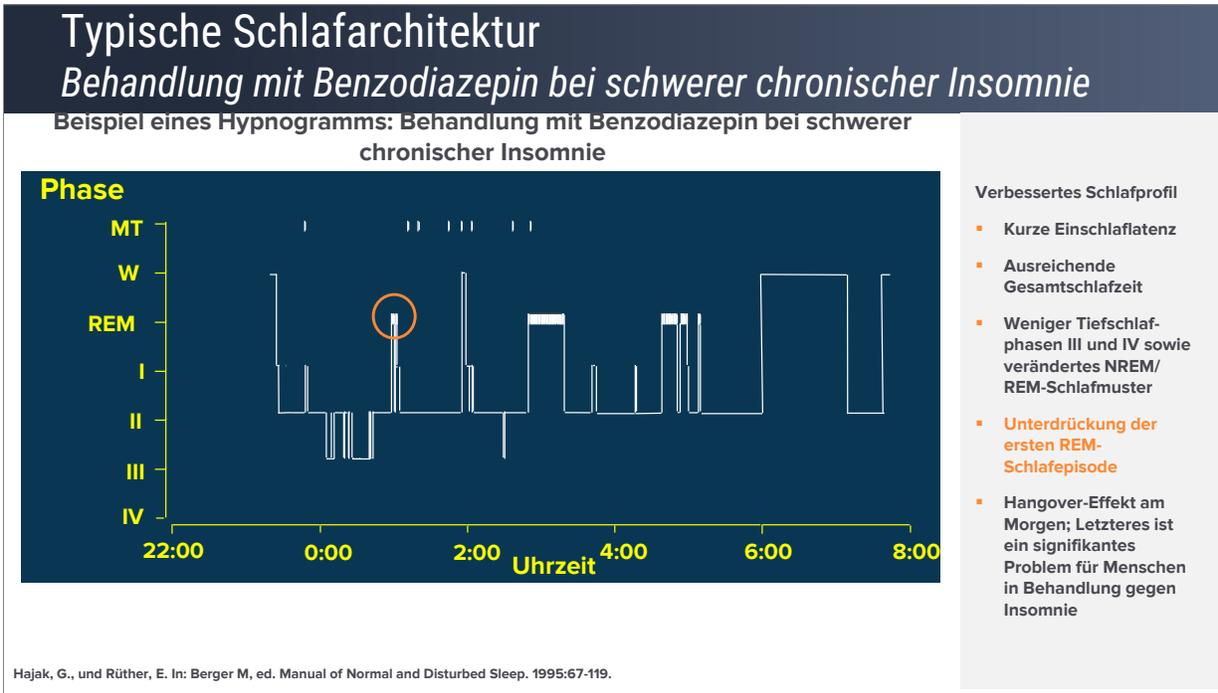
Es kommt zu einer kurzen Einschlaf latenz.



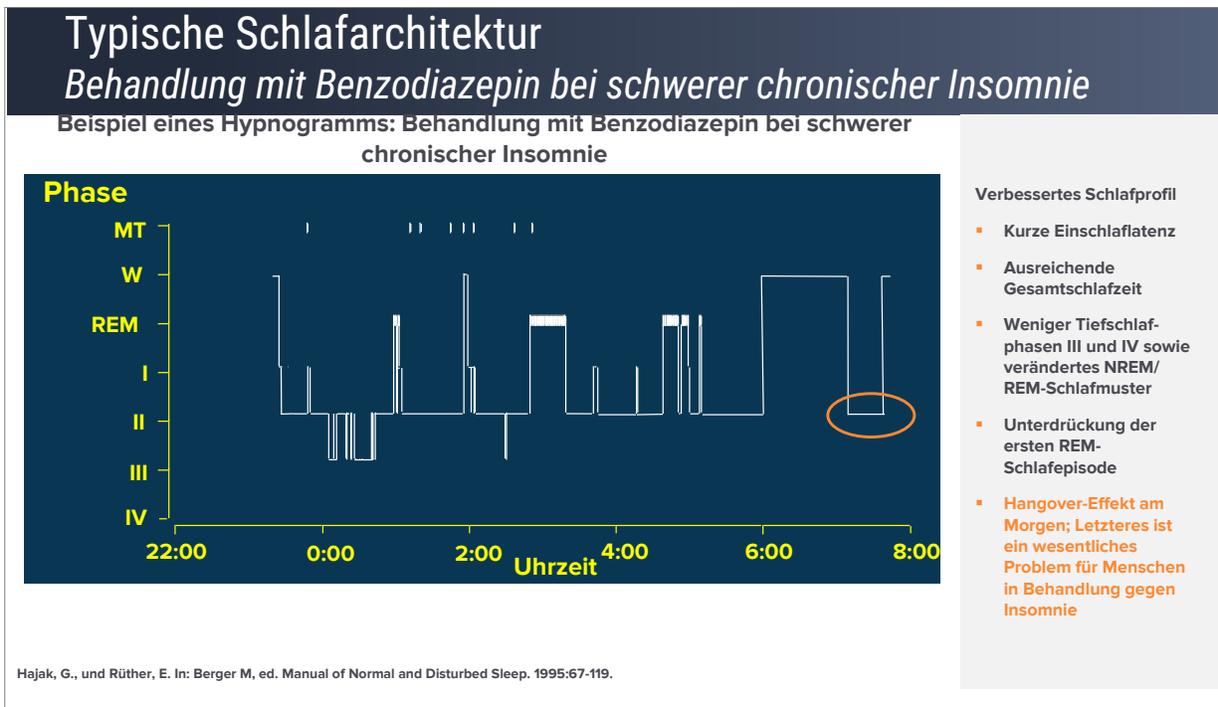
Es kommt zu einer ausreichenden Gesamtschlafzeit.



Was wir bei diesen PatientInnen jedoch ziemlich häufig sehen, sind weniger Tiefschlafphasen III und IV.

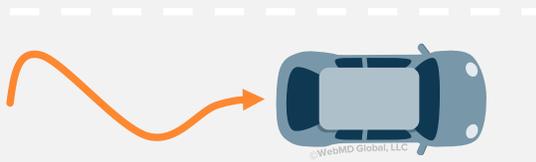


Und was ebenfalls wichtig ist, sind die Veränderungen im REM-Schlaf mit sehr kurzen Episoden, wie hier ersichtlich ist.



Und bei diesem Patienten zeigt sich etwas, das wir ebenfalls häufig sehen, nämlich einen Hangover-Effekt am Morgen – Letzteres ist ein wesentliches Problem für Menschen in Behandlung gegen Insomnie.

Wirkung von Z-Substanzen auf die Leistungsfähigkeit Autofahren

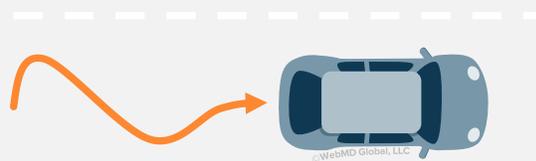


SDLP (Standardabweichung von der lateralen Fahrbahnposition) ist ein Messwert für das „Schwanken“ in der Fahrspur beim Autofahren.

a. Iwamoto, K., et al. Psychopharmacology. 2022; 239: 841–850; b. Vermeeren, A., et al. Sleep. 2014; 37: 489–496.

Sehen wir uns dazu auf der nächsten Folie Informationen an, die zeigen, wie sich eine Z-Substanz auf das Autofahren auswirken kann. Hier wurde ein Experiment durchgeführt, bei dem die sogenannte Standardabweichung von der lateralen Fahrbahnposition (SDLP) entweder im Fahrsimulator oder beim realen Autofahren gemessen wird. Damit kann das Schwanken auf der Fahrspur beim Autofahren gemessen werden.

Wirkung von Z-Substanzen auf die Leistungsfähigkeit Autofahren

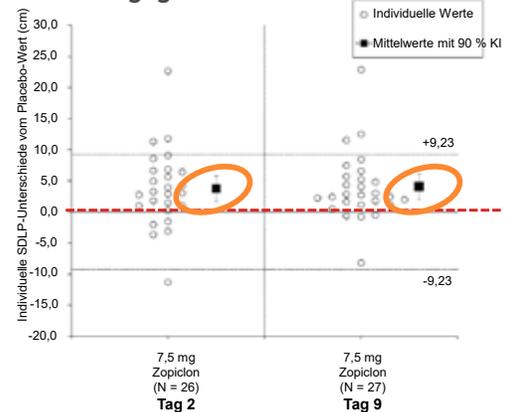


SDLP (Standardabweichung von der lateralen Fahrbahnposition) ist ein Messwert für das „Schwanken“ in der Fahrspur beim Autofahren.

Am nächsten Tag sind Restwirkungen von Zopiclone als verstärkte Abweichungen von der Fahrspur sowohl im Fahrsimulator^[a] als auch beim Fahren auf der Straße^[b] feststellbar.

a. Iwamoto, K., et al. Psychopharmacology. 2022; 239: 841–850; b. Vermeeren, A., et al. Sleep. 2014; 37: 489–496.

Individuelle Unterschiede bei SDLP gegenüber Placebo^[a]



In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass GABAerge Substanzen selbst dann, wenn sie mehrere Stunden vor der Messung der Fahrtüchtigkeit eingenommen wurden, negative Auswirkungen auf diese SDLP haben und sich dieser Hangover-Effekt also auf die Leistungsfähigkeit tagsüber auswirkt.

Mikrostruktur von Schlaf GABAerge Medikamente beeinflussen Schlafspindeln im Non-REM-Schlaf



- Schlafspindeln sind Kräuselwellen auf dem Elektroenzephalogramm, die während des NREM-Schlafs auftreten.^[a]
- Defizite bei Schlafspindeln sind mit Erkrankungen im Zusammenhang mit Gedächtnisschädigungen assoziiert.
- Im Gegensatz zu anderen psychotropen Medikamenten verbessern Benzodiazepine und Z-Substanzen die Schlafspindelaktivität beständig.^[b,c]

a. Iotchev, I. B., und Kubinyi, E. Biol Rev Camb Philos Soc. 2021; 96: 1021–1034; b. Leong, C. W. Y., et al. Sleep Med Rev. 2022; 62: 101605. c. Zhang, J., et al. Sleep. 2020; 43: zsa008.

Andererseits muss man auch die Mikrostruktur von Schlaf betrachten. Ein Merkmal sind die Schlafspindeln. Schlafspindeln sind Kräuselwellen auf dem Elektroenzephalogramm, die vor allem während des Non-REM-Schlafs auftreten, und Defizite bei diesen Spindeln stehen mit Erkrankungen mit Gedächtnisschädigungen in Zusammenhang.

Nun wurde nachgewiesen, dass Benzodiazepine und Z-Substanzen die Schlafspindelaktivität beständig verbessern, im Gegensatz zu anderen psychotropen Medikamenten. Und daraus wurde die These abgeleitet, dass Z-Substanzen während der Nacht das Gedächtnis verbessern könnten, indem sie die Schlafspindelaktivität steigern.

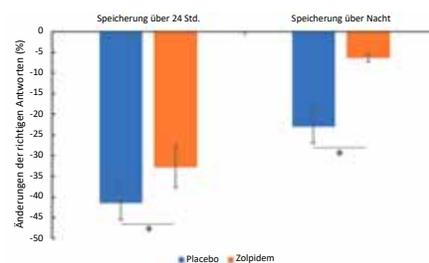
Mikrostruktur von Schlaf GABAerge Medikamente beeinflussen Schlafspindeln im Non-REM-Schlaf



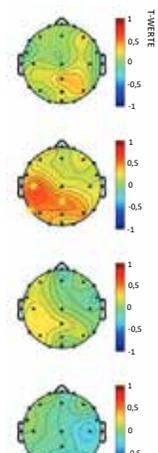
- Schlafspindeln sind Kräuselwellen auf dem Elektroenzephalogramm, die während des NREM-Schlafs auftreten.^[a]
- Defizite bei Schlafspindeln sind mit Erkrankungen im Zusammenhang mit Gedächtnisschädigungen assoziiert.
- Im Gegensatz zu anderen psychotropen Medikamenten verbessern Benzodiazepine und Z-Substanzen die Schlafspindelaktivität beständig.^[b,c]

a. Iotchev, I. B., und Kubinyi, E. Biol Rev Camb Philos Soc. 2021; 96: 1021–1034; b. Leong, C. W. Y., et al. Sleep Med Rev. 2022; 62: 101605. c. Zhang, J., et al. Sleep. 2020; 43: zsa008.

Verbales Gedächtnis bei Teilnehmern unter Zolpidem gegenüber Placebo^[c]



Spindel-dichte^[c]



Z-Substanzen wie Zolpidem verbessern möglicherweise das deklarative Gedächtnis, indem sie die Schlafspindelaktivität steigern, wie mit Leistungsspektrumanalysen und Gedächtnistests nachgewiesen wurde.^[c]

Und zumindest einige der Studien haben mit Leistungsspektrumanalysen und Gedächtnistests nahegelegt, dass das tatsächlich stimmen könnte. Es gibt also einige Veränderungen, die für die PatientInnen möglicherweise nützlich sind.

Mikrostruktur von Schlaf GABAerge Medikamente beeinflussen Non-REM-Tiefschlaf

Vehikel



Diazepam



↓ Inzidenz und Amplitude langsamer Hirnwellen

Diazepam

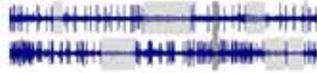
Cc1ccc(cc1)C2=NC(=O)N(C2)c3cc(Cl)cc3


↑ Schlafmenge

Vehikel



Diazepam



↓ Inzidenz und Synchronie von OFF-Phasen

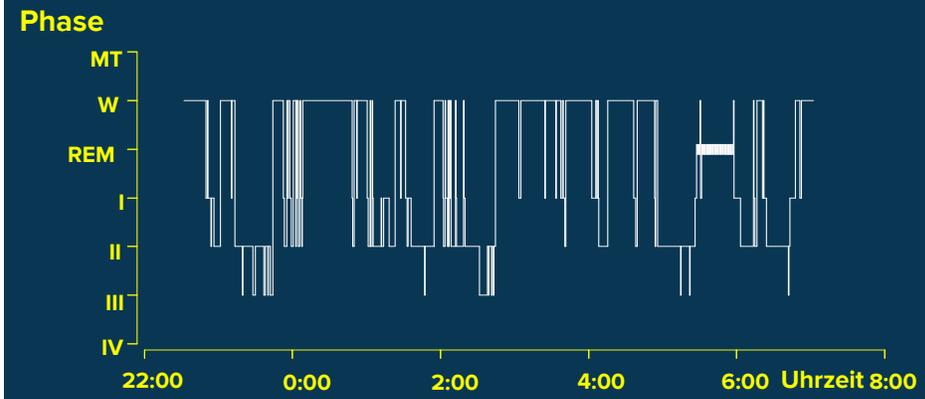
Tiefschlaf kommt hauptsächlich in den NREM-Schlafphasen III und IV vor und gilt als der erholsamste Schlaf.

McKillop, L. E., et al. Biochem Pharmacol. 2021; 191: 114515.

Andererseits gibt es bei der Mikrostruktur von Schlaf mit diesen Medikamenten möglicherweise noch weitere Veränderungen. Eine davon betrifft die Deltawellen. Tiefschlaf ist ein Schlafmuster, das vor allem in den Non-REM-Schlafphasen III und IV vorkommt und der erholsamste Schlaf sein sollte. Es wurde mehrfach nachgewiesen, dass Benzodiazepine die Amplitude reduzieren. Dieses Beispiel stammt aus einem Tierversuch, aber das Gleiche spielt sich auch beim Menschen ab.

Typische Schlafarchitektur Schwere chronische Insomnie mit langfristigem Benzodiazepinmissbrauch

Beispiel eines Hypnogramms: Schwere chronische Insomnie mit langfristigem Benzodiazepinmissbrauch



Zerstörung des NREM/REM-Schlafmusters

- Mehrere Schlafunterbrechungen durch Erwachen
- Weniger Tiefschlaf und Gesamtschlafzeit

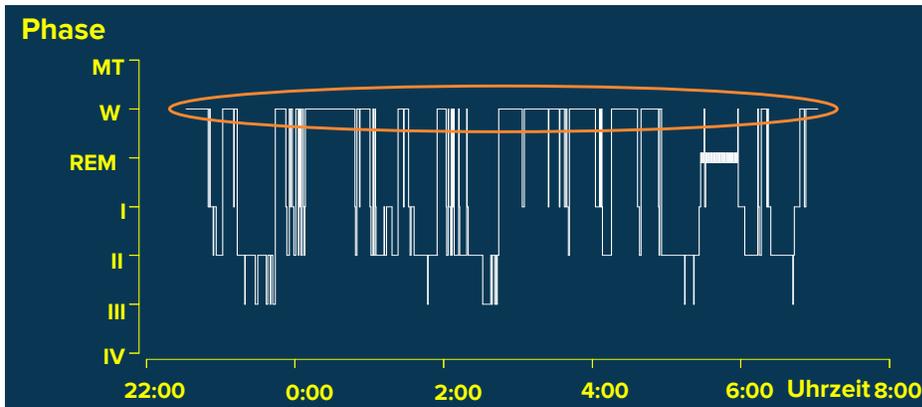
Hajak, G., und Rütger, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Infolgedessen sehen wir also bei einem langfristigen Einsatz von Benzodiazepinen häufig eine Zerstörung des Non-REM-/REM-Schlafmusters, selbst und vor allem, wenn der Patient medikamentös behandelt wird.

Typische Schlafarchitektur

Schwere chronische Insomnie mit langfristigem Benzodiazepinmissbrauch

Beispiel eines Hypnogramms: Schwere chronische Insomnie mit langfristigem Benzodiazepinmissbrauch



Zerstörung des NREM/REM-Schlafmusters

- Mehrere Schlafunterbrechungen durch Erwachen
- Weniger Tiefschlaf und Gesamtschlafzeit

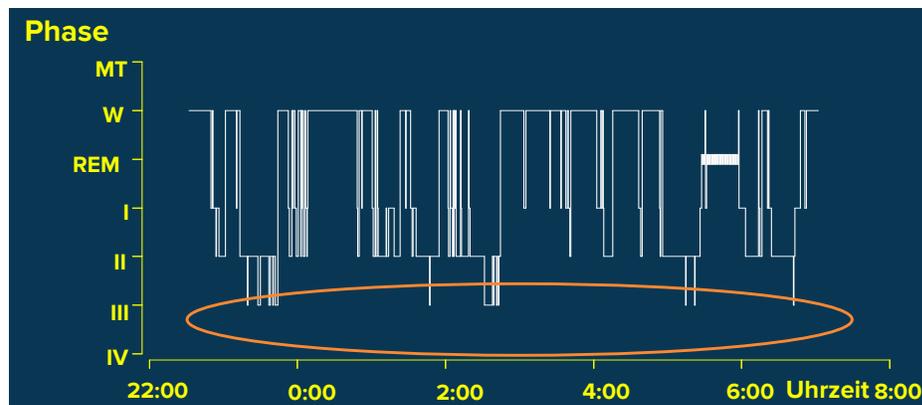
Hajak, G., und Rüther, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

Die vielfachen Schlafunterbrechungen führen zu weniger Tiefschlaf,

Typische Schlafarchitektur

Schwere chronische Insomnie mit langfristigem Benzodiazepinmissbrauch

Beispiel eines Hypnogramms: Schwere chronische Insomnie mit langfristigem Benzodiazepinmissbrauch



Zerstörung des NREM/REM-Schlafmusters

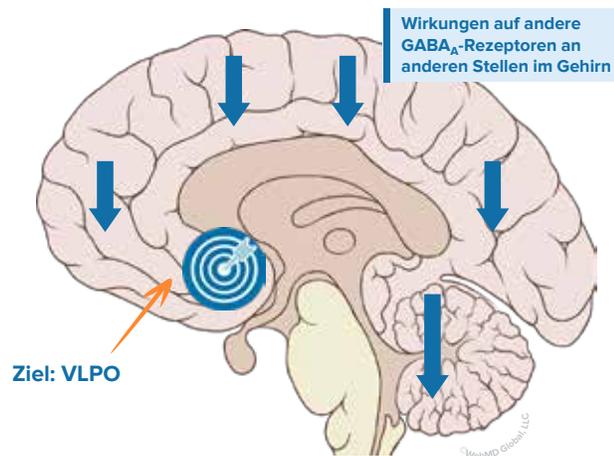
- Mehrere Schlafunterbrechungen durch Erwachen
- Weniger Tiefschlaf und Gesamtschlafzeit

Hajak, G., und Rüther, E. In: Berger M, ed. Manual of Normal and Disturbed Sleep. 1995:67-119.

zu fehlendem Delta-Schlaf und weniger Gesamtschlafzeit. Die langfristige Einnahme von Benzodiazepinen führt also zu schlechtem und nicht erholsamen Schlaf.

Sonstige Wirkungen von Schlafmitteln, die auf GABA abzielen

- GABA-Neuronen haben viele Funktionen nebst der Regulierung von Schlaf- und Wachzustand.^[a]
- Auf GABA abzielende Schlafmittel wirken daher möglicherweise auf GABA_A-Rezeptoren an anderen Stellen im Zentralnervensystem.^[b]
- Mögliche Wirkungen über GABA_A-Rezeptoren außerhalb der Schlafzyklen:^[b,c]
 - Anxiolyse → *Missbrauch?*
 - Antikonvulsiv → *Krampfanfälle bei Absetzung?*
 - Muskelentspannung → *Stürze?*
 - Unterdrückung der Atmung → *respiratorische Insuffizienz?*
 - Paradoxe Wirkungen → *Erregung, Verwirrtheit?*
 - Gewöhnung → *Dosiseskalation, Abhängigkeit?*



a. Wang, L., et al. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 131: 489–496; b. Chiu, H. Y., et al. *Sleep.* 2021; 44: zsa260; c. Morin, C. M., et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15026.

Zusätzlich dazu haben GABAerge Medikamente noch viele andere Wirkungen, was den meisten Ärzten natürlich bekannt ist. Dies liegt daran, dass sich die GABA-A-Rezeptoren im gesamten Körper und im Gehirn befinden. So können sich bei der Einnahme von Benzodiazepinen ganz viele positive, aber auch negative Wirkungen einstellen, wie zum Beispiel eine Entspannung der Muskeln, paradoxe Wirkungen oder auch eine Gewöhnung.

Klinische Implikationen der auf GABA abzielenden Therapien

GABAerge Medikamente wie Benzodiazepine und Z-Substanzen



- **Verbessertes Ein- und Durchschlafen**
- **Steigerung der Spindelaktivität mit Auswirkungen auf die Gedächtniskonsolidierung**
- **Steigerung von NREM-Schlaf in Phase 2 und Reduktion von Schlafunterbrechungen, sodass die subjektive Schlafqualität verbessert wird**

Mendonça, F. M. R., et al. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* Online veröffentlicht am 26. November 2021.

Klinisch in Summe betrachtet, bedeutet das aber natürlich, dass GABAerge Medikamente den Schlaf verbessern. Sie steigern die Spindelaktivität, was eine gewisse Auswirkung auf die Gedächtnisfunktion haben dürfte. Sie steigern den leichten Schlaf im Stadium 2 und reduzieren Schlafunterbrechungen. Die PatientInnen nehmen eine Verbesserung der subjektiven Schlafqualität wahr.

Klinische Implikationen der auf GABA abzielenden Therapien

GABAerge Medikamente wie Benzodiazepine und Z-Substanzen



- **Verbessertes Ein- und Durchschlafen**
- **Steigerung der Spindelaktivität mit Auswirkungen auf die Gedächtniskonsolidierung**
- **Steigerung von NREM-Schlaf in Phase 2 und Reduktion von Schlafunterbrechungen, sodass die subjektive Schlafqualität verbessert wird**



- **Weniger NREM-Schlaf in Phasen 3 und 4, weniger REM-Schlaf**
- **Beeinträchtigung der Erholungsfunktion von Schlaf**
- **Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit tagsüber**
- **Unerwünschte Nebenwirkungen außerhalb der Schlafzyklen**
- **Verschreibung gemäß fachlichem Ermessen**

Mendonça, F. M. R., et al. CNS Neurol Disord Drug Targets. Online veröffentlicht am 26. November 2021.

Sie unterdrücken jedoch die Tiefschlafphasen und den REM-Schlaf und beeinträchtigen dadurch die Erholungsfunktion des Schlafs, was zu kognitiven Fehlleistungen führen könnte. Und was ganz wichtig ist: Sie beeinträchtigen die Leistungsfähigkeit am Tag danach aufgrund des Hangover-Effekts dieser Medikamente.

Nebenwirkungen von auf GABA abzielenden Hypnotika

Ältere Erwachsene: Benzodiazepine und Z-Substanzen sind als Hypnotika für die meisten älteren Erwachsenen wahrscheinlich ungeeignet.^[a]

- **Benzodiazepine**
 - **Alle Benzodiazepine erhöhen in der Regel das Risiko für kognitive Störungen, Verwirrtheit, Stürze, Frakturen und Verkehrsunfälle bei älteren Erwachsenen.**
- **Nicht-Benzodiazepin-Rezeptoragonisten (Z-Substanzen)**
 - **Weisen ähnliche unerwünschte Ereignisse auf wie Benzodiazepine bei älteren Erwachsenen (z. B. Verwirrtheit, Stürze, Frakturen); vermehrte Einlieferungen in die Notaufnahme und Krankenhausaufenthalte; Verkehrsunfälle; minimale Verbesserung der Einschlaflatenz und der Schlafdauer**

The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019; 67: 674–694.

Sie weisen eine Menge unerwünschter Nebenwirkungen auf, sodass dringend empfohlen wird, dass sie mit Vorsicht und nach fachlichem Ermessen verschrieben werden.

Vielen Dank für Ihr Interesse. Ich empfehle Ihnen sehr, sich das nächste Kapitel mit unserem Kollegen, Thomas Scammell, anzusehen.

Schlafmittel und Schlafarchitektur

Auf Orexin abzielende Therapien

AUTOR

Thomas Scammell, MD
Professor für Neurologie
Harvard Medical School
Boston (Massachusetts, USA)

Hallo, ich heiße Thomas Scammell, und bin Professor für Neurologie an der Harvard Medical School in Boston in den USA. Ich begrüße Sie zum Kapitel „Schlafmittel und Schlafarchitektur“, in dem wir uns auf Therapien konzentrieren werden, die auf Orexin abzielen.

Einführung

In diesem Segment werden wir Folgendes besprechen:

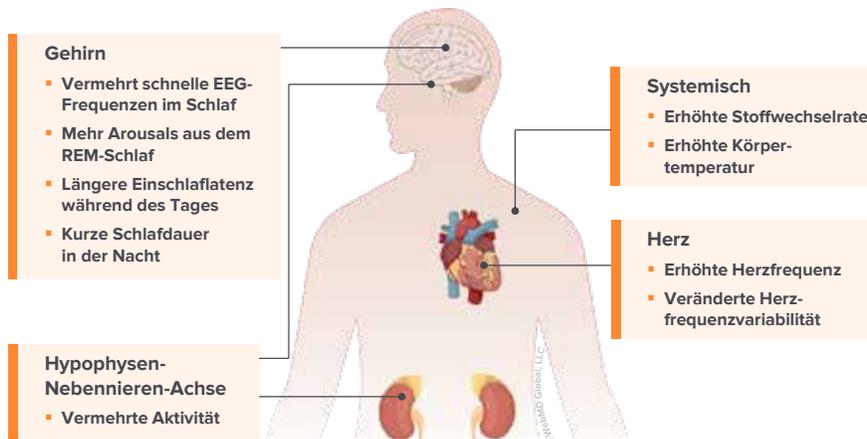
- Die Neurotransmitter, die den normalen Schlaf regulieren und wahrscheinlich zu Insomnie beitragen
- Schwerpunkt auf den Orexin-Neuropeptiden, die auch als „Hypocretine“ bekannt sind
 - Orexine fördern Arousal und regulieren den REM-Schlaf.
 - Viele Menschen mit Insomnie weisen ein gewisses Maß an Hyperarousal auf, sodass Orexine ein mögliches Ziel für pharmakologische Therapien sind.

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

In diesem Segment werden wir über die Neurotransmitter sprechen, die den normalen Schlaf regulieren und wahrscheinlich zu Insomnie beitragen. Wir werden uns hauptsächlich auf die Orexin-Neuropeptide konzentrieren, die auch als „Hypocretine“ bekannt sind. Die Orexine fördern Arousal und regulieren den REM-Schlaf. Und wir glauben, dass sie für Insomnie relevant sind, weil viele Menschen mit Insomnie ein gewisses Maß an Hyperarousal aufweisen, was sowohl mit psychologischen als auch pharmakologischen Therapien gegen Insomnie verbessert werden kann.

Hyperarousal bei Menschen mit Schlafstörungen

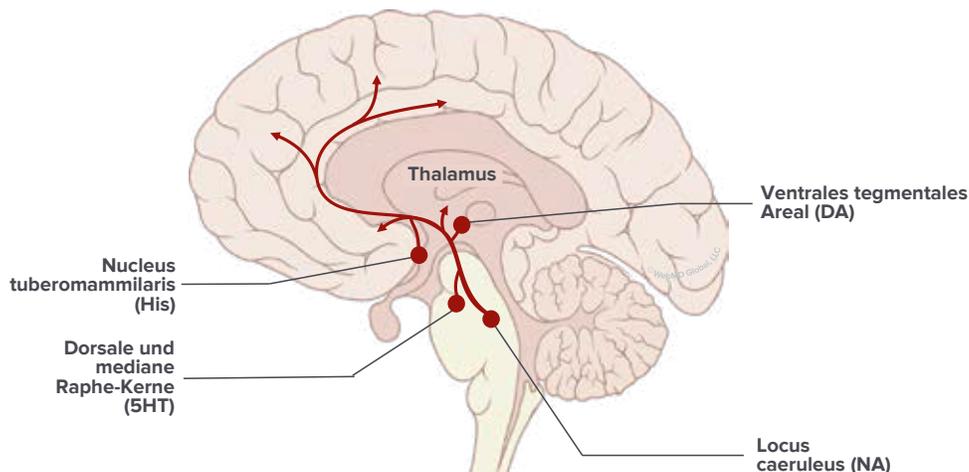
Hauptmerkmale von Hyperarousal



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

Ich möchte dies nicht im Einzelnen durchgehen, denn es genügt wohl, festzustellen, dass es verschiedene physiologische Manifestationen sowohl im Gehirn als auch systemisch gibt, die dieses gesteigerte Arousal widerspiegeln, das unserer Meinung nach ein wesentlicher Teil der Ursache von Insomnie ist.

Hauptsächliche Arousal-Signalfade im Gehirn Aufsteigende Arousal-Systeme

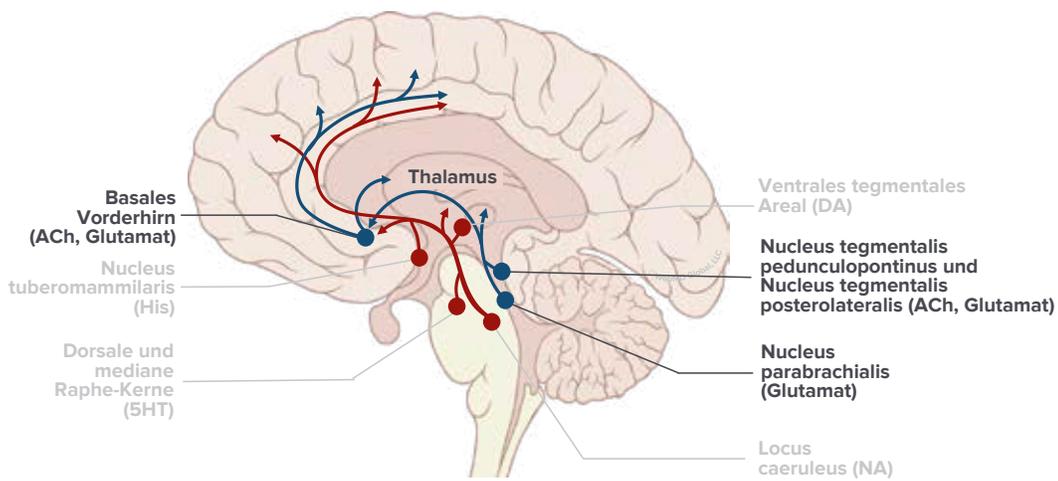


Scammell, T. E., et al. Neuron. 2017; 93: 747-765; Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726-731.

Beginnen wir also damit, über die hauptsächlichsten Aktivierungspfade im Gehirn zu sprechen, die zu diesem Hyperarousal beitragen.

Befassen wir uns zunächst mit den sogenannten aufsteigenden Arousal-Systemen, die in zwei Hauptkategorien unterteilt werden können. Einige dieser Neurotransmittersysteme produzieren Monoamine. Dazu gehören Dinge wie Norepinephrin, Serotonin, Histamin und Dopamin, und diese Zellgruppen finden sich im Stammhirn. Sie sehen hier die Namen der verschiedenen Kerne, die vom Stammhirn bis hinauf in den hinteren Teil des Hypothalamus verteilt sind. All diese Systeme sind im Wachzustand aktiv. Sie alle führen weiter zur Hirnrinde und tieferen Strukturen. Und Sie können sich vorstellen, dass sie alle generell anregende Wirkungen haben, die das Gehirn aktivieren und es in einen Wachzustand versetzen.

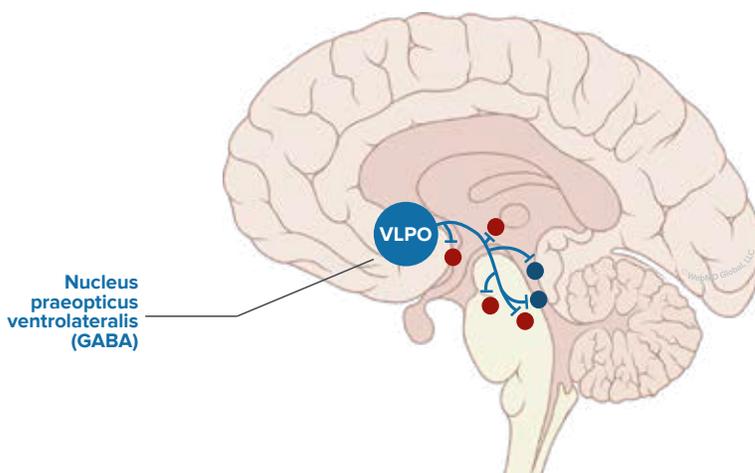
Hauptsächliche Arousal-Signalfade im Gehirn Aufsteigende Arousal-Systeme



Scammell, T. E., et al. Neuron. 2017; 93: 747–765; Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726–731.

Dann gibt es auch Zellgruppen, die Acetylcholin und andere Neurotransmitter produzieren. Hier ist vielen Menschen wahrscheinlich das basale Vorderhirn ein Begriff, das direkt auf die Hirnrinde Einfluss nimmt und sie aktiviert. Acetylcholin produzierende Neuronen gibt es auch im Pons im oberen Teil des Stammhirns. Diese gehen nicht zur Hirnrinde, sondern zum Thalamus, den sie aktivieren, sodass man im Wachzustand und im REM-Schlaf aktive Signale zwischen Thalamus und Hirnrinde hat, die dazu beitragen, die vielfältigen mentalen Aktivitäten in diesen Bewusstseinszuständen hervorzubringen.

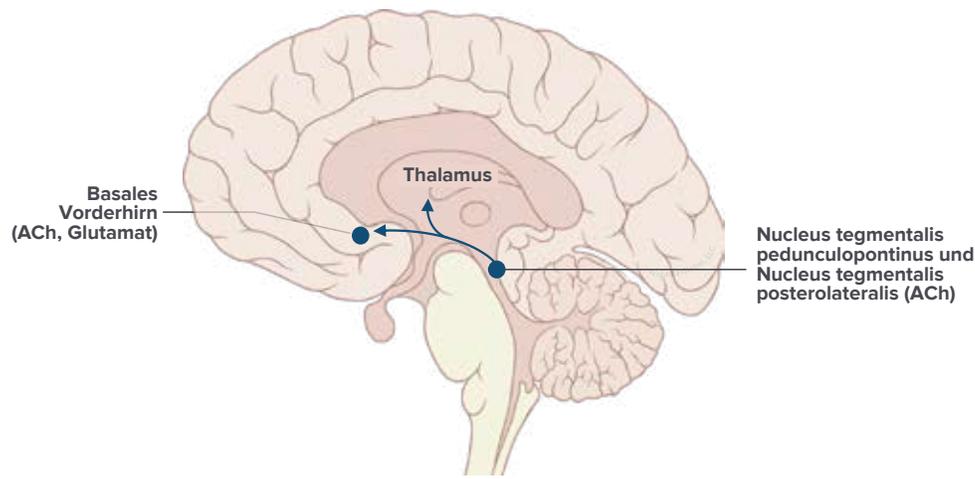
Hauptsächliche Arousal-Signalfade im Gehirn Für Non-REM-Schlaf verantwortliche Signalfade



Scammell, T. E., et al. Neuron. 2017; 93: 747–765; Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726–731.

Im Non-REM-Schlaf sind diese Arousalssysteme nun alle ausgeschaltet. Wir glauben, dass sich die wichtigsten Zellgruppen, die dafür verantwortlich sind, im Nucleus preopticus befinden, also im vorderen Teil des Hypothalamus. Und die Hirnregion, die in diesem Zusammenhang am häufigsten untersucht wird, ist der Nucleus preopticus ventrolateralis. Mit GABA und einigen anderen Neurotransmittern werden alle wachheitsfördernden Systeme ausgeschaltet. Man kann also sagen, dass die Hemmung oder Deaktivierung dieser wachheitsfördernden Systeme hier orchestriert wird, damit wir einschlafen können. Es gibt auch noch ein paar andere schlaffördernde Zellgruppen im basalen Vorderhirn und in anderen Hirnregionen, aber die Zellen im Nucleus preopticus sind sicherlich die wichtigsten.

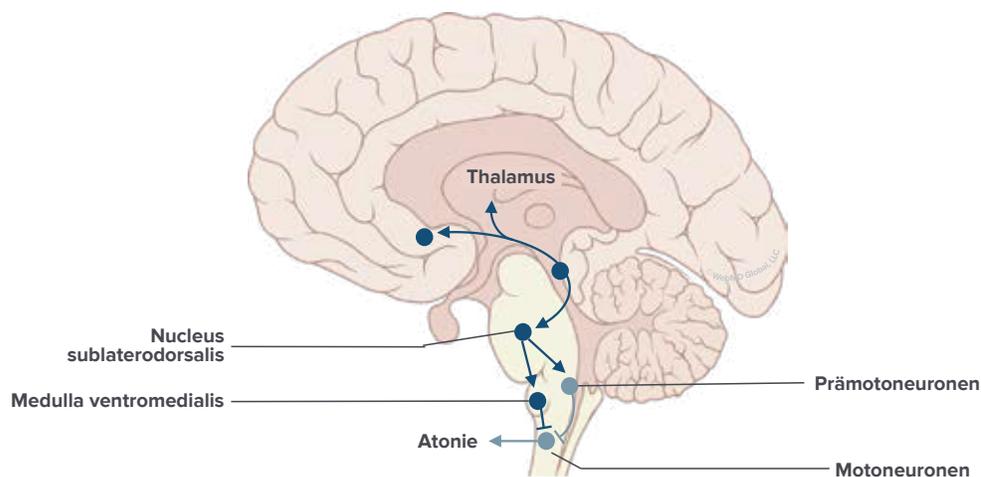
Hauptsächliche Arousal-Signalfade im Gehirn Für REM-Schlaf verantwortliche Signalfade



Scammell, T. E., et al. Neuron. 2017; 93: 747–765; Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726–731.

Sehen wir uns nun auch den REM-Schlaf ein wenig an. Und erinnern Sie sich, dass der REM-Schlaf durch Träume und Muskeler schlaffung gekennzeichnet ist. Wir wissen nicht genau, wo die Träume herkommen, aber sie hängen vermutlich mit der Aktivierung dieser cholinergen Zellgruppen im oberen Teil des Pons zusammen, die den Thalamus aktivieren und wie gesagt aktive thalamokortikale Signale während des REM-Schlafs zulassen, wie es auch im Wachzustand der Fall ist.

Hauptsächliche Arousal-Signalfade im Gehirn Für REM-Schlaf verantwortliche Signalfade

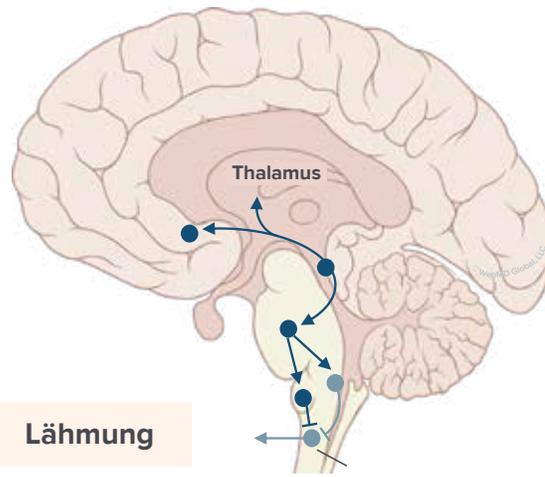


Scammell, T. E., et al. Neuron. 2017; 93: 747–765; Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726–731.

Es gibt auch absteigende Pfade zum Nucleus dorsalis sublateralis und einigen anderen Hirnregionen, die letztlich die Erschlaffung im REM-Schlaf herbeiführen.

Hauptsächliche Arousal-Signalfade im Gehirn Für REM-Schlaf verantwortliche Signalfade

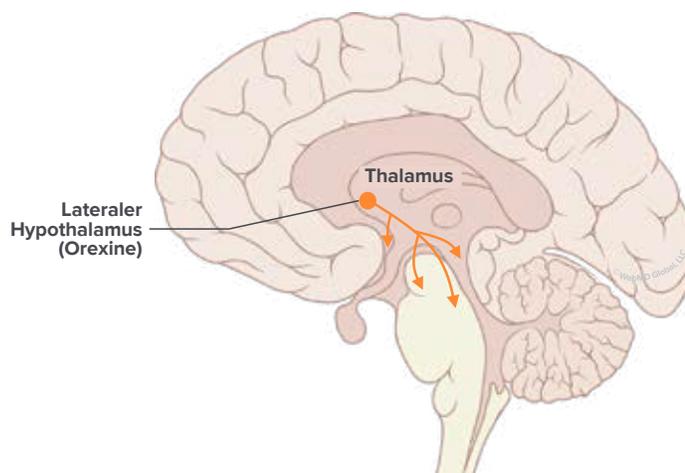
Träume



Scammell, T. E., et al. *Neuron*. 2017; 93: 747–765; Saper, C. B., et al. *Trends Neurosci*. 2001; 24: 726–731.

Man hat also diese beiden Phänomene – Träume und Erschlaffung – in Zusammenhang mit dem REM-Schlaf.

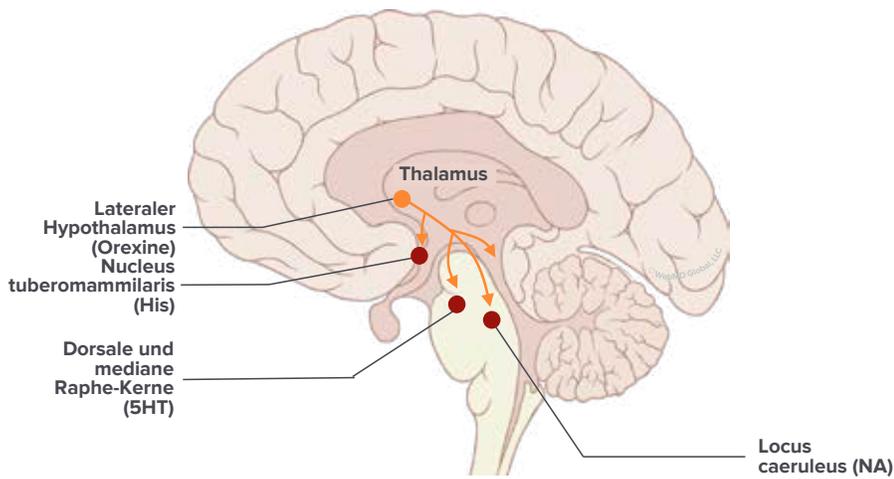
Orexine aktivieren Arousal-Regionen und unterdrücken REM-Schlaf



Scammell, T. E., et al. *Neuron*. 2017; 93: 747–765; Saper, C. B., et al. *Trends Neurosci*. 2001; 24: 726–731.

Hier möchte ich jetzt einen weiteren Neurotransmitter in diesem System vorstellen, nämlich die Orexine. Wir verwenden den Plural, weil es zwei Peptide gibt, nämlich Orexin A und B, die zwei wesentliche Wirkungen haben. Erstens aktivieren sie die Arousalregionen.

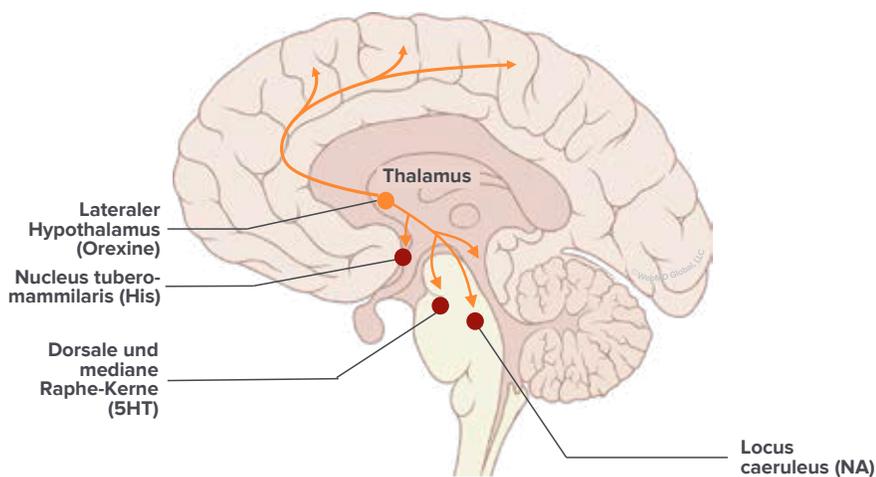
Orexine aktivieren Arousal-Regionen und unterdrücken REM-Schlaf



Scammell, T. E., et al. *Neuron*. 2017; 93: 747–765; Saper, C. B., et al. *Trends Neurosci*. 2001; 24: 726–731.

Das können Sie anhand dieser absteigenden Pfade zu denselben Hirnregionen sehen, über die wir gerade gesprochen haben, und die den Wachzustand fördern.

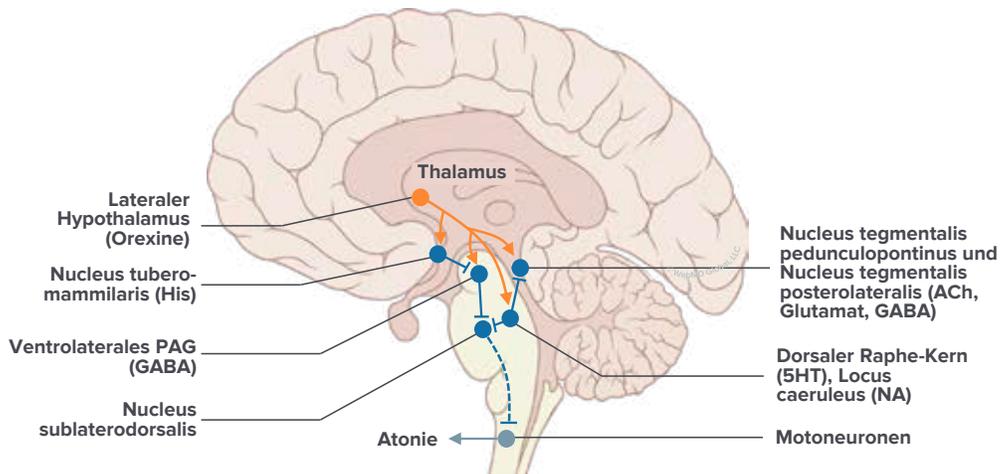
Orexine aktivieren Arousal-Regionen und unterdrücken REM-Schlaf



Scammell, T. E., et al. *Neuron*. 2017; 93: 747–765; Saper, C. B., et al. *Trends Neurosci*. 2001; 24: 726–731.

Und zusätzlich haben die Orexine auch aufsteigende Pfade zur Hirnrinde.

Orexine aktivieren Arousal-Regionen und unterdrücken REM-Schlaf

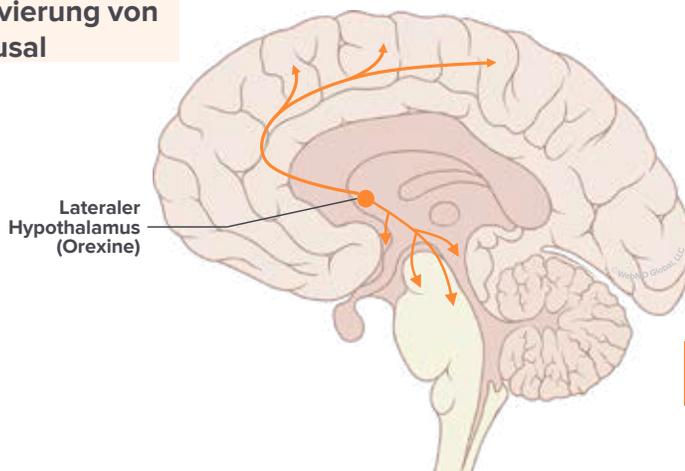


Scammell, T. E., et al. Neuron. 2017; 93: 747–765; Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726–731.

Darüber hinaus unterdrücken Orexine den REM-Schlaf, indem sie Hirnregionen aktivieren, die den REM-Schlaf hemmen. Einige davon sind uns bereits bekannt, wie zum Beispiel die Zellen, die Norepinephrin und Serotonin produzieren, aber es gibt auch noch andere REM-hemmende Zellgruppen, die durch Orexine aktiviert werden.

Orexine aktivieren Arousal-Regionen und unterdrücken REM-Schlaf

Aktivierung von Arousal



Unterdrückung von REM-Schlaf

Scammell, T. E., et al. Neuron. 2017; 93: 747–765; Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726–731.

Im Endergebnis bewirken die Orexine also zweierlei. Sie aktivieren die Arousalregionen und sorgen so für lange Wachzustände, und sie unterdrücken den REM-Schlaf.

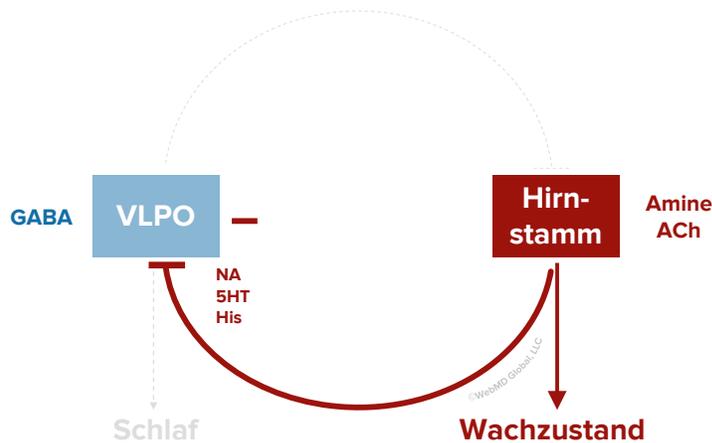
Bistabiler Mechanismus regelt Schlaf und Wachzustand



Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726–731.

Wir können uns dies hier ganz schematisch anschauen und es auf zwei ganz einfache Aspekte reduzieren, wo wir auf der einen Seite die wachheitsfördernden Systeme mit Monoaminen als Neurotransmittern und Acetylcholin zur Förderung des Wachzustands haben. Und auf der anderen Seite haben wir den Nucleus praeopticus ventrolateralis und andere schlaffördernde Zellgruppen. Und diese beiden stehen in einer wechselseitig inhibitorischen Beziehung.

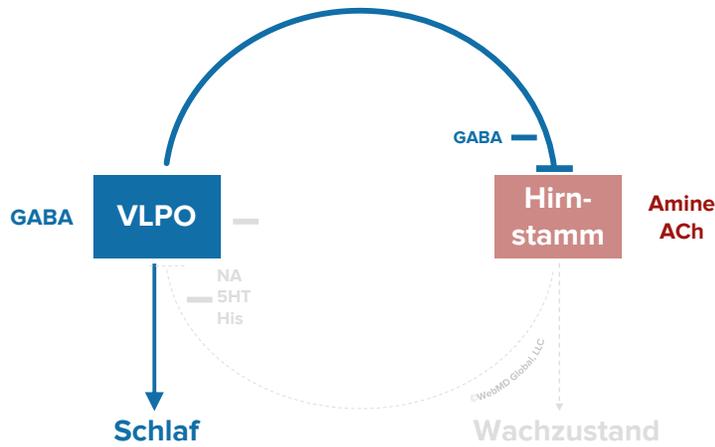
Bistabiler Mechanismus regelt Schlaf und Wachzustand



Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726–731.

Im Wachzustand schalten die Monoamine wie Norepinephrin, Serotonin und Histamin die schlaffördernden Zellen im Nucleus praeopticus aus.

Bistabiler Mechanismus regelt Schlaf und Wachzustand

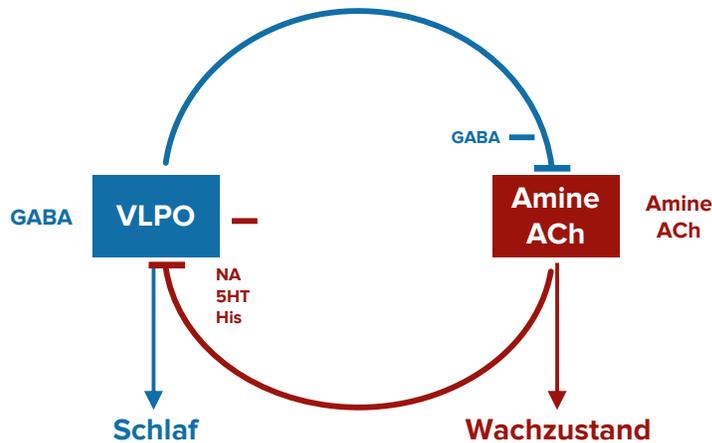


Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726–731.

Und im Schlaf geschieht dann genau das Gegenteil. Die Neuronen im Nucleus praeopticus schalten die wachheitsfördernden Systeme aus.

Bistabiler Mechanismus regelt Schlaf und Wachzustand

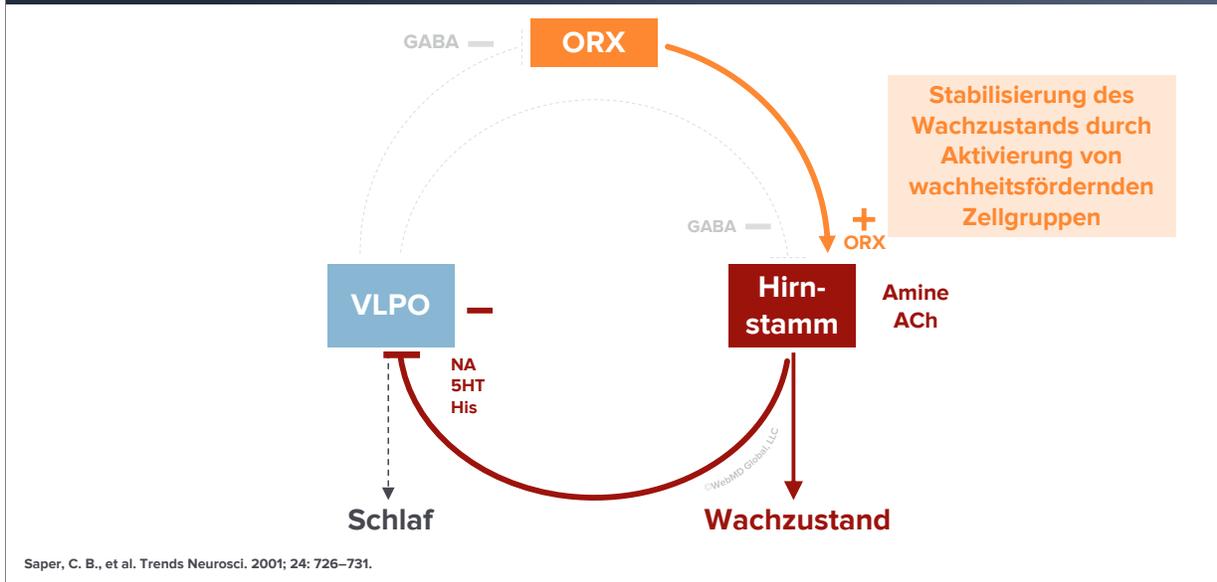
Entweder hellwach oder tief und fest schlafend, da beide Seiten einander hemmen



Saper, C. B., et al. Trends Neurosci. 2001; 24: 726–731.

So kommt es also zu einem sogenannten bistabilen Mechanismus, wo man entweder ganz wach ist oder tief und fest schläft, da beide Seiten einander hemmen. Was dieses kleine Schema nicht vollständig erklärt, ist, wie es sein kann, dass man den ganzen Tag über wach bleibt und dann nachts trotzdem relativ gut schläft.

Orexine können Wachzustand stabilisieren

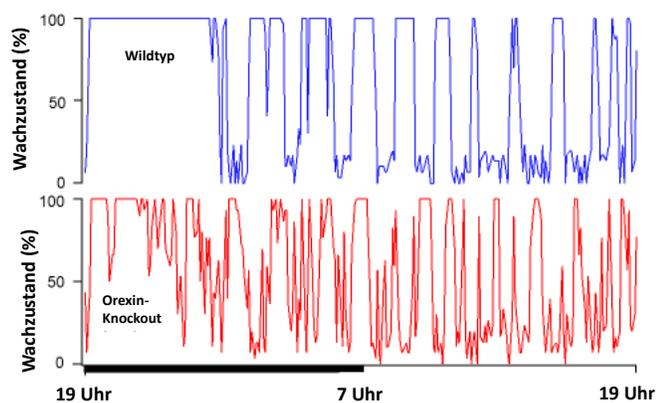


Wir glauben, dass die Orexine hier eine wichtige Rolle spielen, weil sie einen starken anregenden Einfluss auf diese wachheitsfördernden Zellgruppen ausüben. Wir denken also, dass sie in einigen dieser Regionen für anhaltende Aktivität sorgen. Und im Schlaf werden dann die Orexin-Neuronen selbst von den Neuronen im Nucleus praeopticus gehemmt. Die wichtige Erkenntnis hier ist somit, dass die Orexine den Wachzustand stabilisieren, indem sie diese anderen wachheitsfördernden Zellgruppen aktivieren. Wie wirkt sich der Orexin-Signalweg also auf die Schlafarchitektur aus?

Wie wirkt sich der Orexin-Signalweg auf die Schlafarchitektur aus?

- Mäuse, Ratten und Hunde ohne Orexin-Signalweg können nicht über längere Zeit wach bleiben.
- In Anbetracht dieser Beobachtung wurden Medikamente entwickelt, die die beiden Orexin-Rezeptoren blockieren.
- Diese werden als „duale Orexin-Rezeptorantagonisten“ bzw. kurz als DORA bezeichnet.

Orexinmangel führt zu kürzeren Wachzuständen



DORA = dualer Orexin-Rezeptorantagonist. Mochizuki, T., et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiology. 2006; 291: R533–R540.

Hier haben wir eine gute grafische Darstellung dessen, was passiert, wenn der Orexin-Signalweg fehlt. Oben sehen Sie ein Schlafprofil von einer gesunden Wildtyp-Maus. Und unten sehen Sie eine Maus ohne Orexine. Und was Sie auch sehen können, ist, wie fragmentiert das Muster in der unteren Aufzeichnung ist, wo die Maus alle paar Minuten zwischen Schlaf und Wachzustand wechselt. Dies kommt bei dieser Maus in der aktiven Phase sowie in der Ruhephase vor. Neben Mäusen wurden nun auch Ratten und Hunde ohne Orexin-Signalweg studiert, und sie alle haben Probleme, über längere Zeit wach zu bleiben. Und sie neigen auch zu kürzeren Schlafunterbrechungen im Ruhezustand. Das hat nun mehrere Unternehmen dazu angeregt, Medikamente zu entwickeln, welche die Orexin-Rezeptoren blockieren. Diese werden als duale Orexin-Rezeptorantagonisten bzw. kurz als DORA bezeichnet.

Klinische Wirkung von Orexin-Antagonisten auf die Schlafarchitektur

Systematische Auswertung und Metaanalyse von klinischen Studien zu 4 DORA: Suvorexant, Almorexant, Filorexant und SB-649868*

DORA erhöhen die Gesamtschlafzeit bei gesunden Kontrollpersonen sowie bei Menschen mit Insomnie.

Sie erhöhen in der Regel auch den REM-Schlaf und verkürzen die Latenzzeit, bis der REM-Schlaf einsetzt.

DORA haben jedoch nachweislich wenig Wirkung auf den NREM-Schlaf.

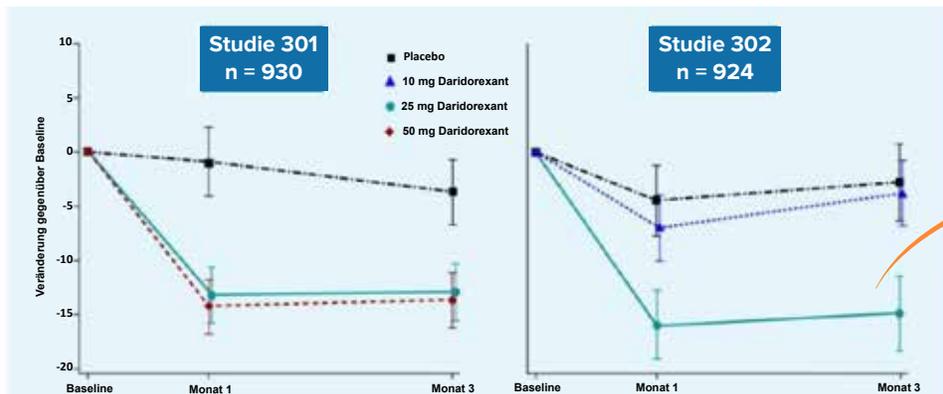
*In dieser Analyse sind Daridorexant und Lemborexant nicht berücksichtigt.
Clark, J. W., et al. Sleep Med Rev. 2020;53:101332.

Schauen wir uns also einige klinische Daten dazu an, wie sich diese Orexin-Antagonisten tatsächlich auf die Schlafarchitektur auswirken. In einer systematischen Auswertung von klinischen Studien zu Orexin-Rezeptorantagonisten zeigt sich, dass diese Medikamente die Gesamtschlafzeit erhöhen, und zwar sowohl bei gesunden Kontrollpersonen wie auch bei Menschen mit Insomnie. Darüber hinaus verkürzen sie tendenziell die Latenzzeit, bis der REM-Schlaf einsetzt. Wie lange es dauert, bis nach dem Einschlafen die REM-Phase beginnt – dies wird tendenziell kürzer mit der Einnahme von DORA. Und in einigen Studien hat sich auch eine Zunahme des REM-Schlafs ergeben, obwohl das ein bisschen weniger einheitlich ist.

Reduzierte REM-Latenz mit Daridorexant

2 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien der Phase III an Menschen mit Insomnie (N = 1854)

LSM-Veränderung gegenüber Baseline in Bezug auf Zeitdauer von dauerhaftem Schlaf bis zur ersten REM-Schlafepisode



Reduzierte Latenzzeit bis zu REM-Schlaf vs. Placebo

Erwachsene und Ältere mit mäßiger bis schwerer Insomnie (DSM-5): Gesamtschlafzeit < 7 Std., Einschlaf-Latenz von ≥ 20 Min. und Wachzeit nach Schlafbeginn von ≥ 30 Min.

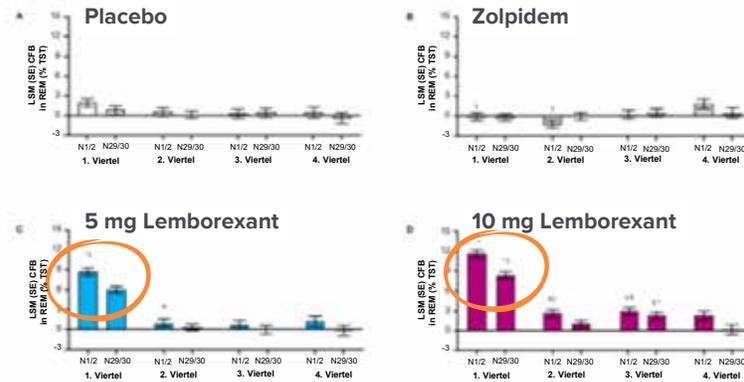
Zammit, G., et al. Virtuelle Jahrestagung SLEEP 2021. Abstract 344.

Und hier ist ein Beispiel für einen dieser DORA, nämlich Daridorexant. Und was Sie hier sehen können, ist, dass Daridorexant in zwei großen Studien an Menschen mit Insomnie in Abhängigkeit der Dosis die Latenzzeit bis zum REM-Schlaf reduziert hat.

Zunahme des REM-Schlafs als Prozentsatz der Gesamtschlafzeit im ersten Viertel mit Lemborexant

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie der Phase II an älteren Erwachsenen mit Insomnie (N = 58)

Veränderung des REM-Schlafs in Prozent der Gesamtschlafzeit vs. Baseline



Zammit, G., et al. Virtuelle Jahrestagung SLEEP 2021. Abstract 336; ClinicalTrials.gov. NCT02841709.

Prozentualer Anteil des REM-Schlafs nahm unter Lemborexant gegenüber Baseline im ersten Viertel der Nacht zu, während er unter Placebo und Zolpidem unverändert war.

- Population: Frauen im Alter von ≥ 55 und Männer im Alter von ≥ 65 mit Insomnie (DSM-5) und Wachzeit nach Schlafbeginn von ≥ 60 Min.

Lemborexant, ein weiterer dualer Orexin-Rezeptorantagonist, führt zur Zunahme des REM-Schlafs, aber vor allem im ersten Teil der Nacht, wenn der Medikamentenspiegel vermutlich am höchsten ist. Wie Sie beim Placebo sehen können, gibt es keine Veränderung bei der Menge des REM-Schlafs als Prozentsatz der Gesamtschlafzeit gegenüber der Baseline.

Benzodiazepine und andere Z-Substanzen wie Zolpidem haben auch kaum Auswirkungen auf den REM-Schlaf, aber in den unteren Feldern können Sie die Zunahme des REM-Schlafs sehen. Dazu kommt es vor allem im ersten Viertel der Nacht und vielleicht noch ein wenig in den späteren Vierteln, wo der Effekt aber so gering ist, dass er unwesentlich wird.

Wenn also eine Zunahme des REM-Schlafs zu verzeichnen ist, dann ist sie wohl auf diese Verkürzung der REM-Latenz zurückzuführen. Man gelangt schneller in die REM-Phase und hat daher vor allem im ersten Viertel mehr REM-Schlaf.

Weniger lange Schlafunterbrechungen in der Nacht unter Suvorexant

2 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien der Phase III an Menschen mit Insomnie (N = 1518)

Sowohl von der Anzahl als auch von der Dauer her weniger lange Schlafunterbrechungen (> 2 Min.) unter Suvorexant gegenüber Placebo

Von der Dauer her mehr kurze Schlafunterbrechungen (≤ 2 Min.) unter Suvorexant gegenüber Placebo

Diese Beobachtungen scheinen mit einer subjektiven Verbesserung der Schlafqualität in Verbindung zu stehen.

Gesamtanzahl der Schlafunterbrechungen unter Suvorexant und Placebo ist ähnlich, was auf eine normale Aufwachschwelle hinweist.

- Population: Erwachsene mit Insomnie
- 15–40 mg Suvorexant

Svetnik, V., et al. Sleep. 2017; 41; ClinicalTrials.gov. NCT01097616; ClinicalTrials.gov. NCT01097629.

Wir haben bereits angesprochen, wie Orexine an der Aufrechterhaltung des Wachzustands über längere Zeit beteiligt sind. Und einer der anderen interessanten Aspekte dieser dualen Orexin-Rezeptorantagonisten ist, dass sie die Dauer der längeren Schlafunterbrechungen während der Nacht zu verkürzen scheinen. In einer Analyse von zwei klinischen Studien hatten Personen, die mit dem DORA Suvorexant behandelt wurden, kürzere Schlafunterbrechungen in der Nacht als jene, die das Placebo erhielten. Insgesamt hatten diese Menschen von der Dauer her mehr kurze Schlafunterbrechungen, die jeweils weniger als 2 Minuten anhielten, anstelle von längeren Wachphasen. Und das Gute ist, dass dies mit einer subjektiven Verbesserung der Schlafqualität assoziiert zu sein scheint, was vielleicht daran liegt, dass man sich an kurze Schlafunterbrechungen einfach weniger gut erinnert.

Interessanterweise war die Anzahl der Schlafunterbrechungen mit diesem DORA etwa gleich. Und das deutet darauf hin, dass die Aufwachschwelle vermutlich ziemlich normal ist, man aber besser wieder einschlafen kann, sodass weniger lange Schlafunterbrechungen zu sehen sind.

Auf Orexin abzielende Medikamente und die Schlafarchitektur *Klinische Bedeutung*

DORA sind neue klinische Hilfsmittel für PatientInnen mit Insomnie



Orexin-Antagonismus ist ein interessanter Wirkmechanismus

- **Mögliche Vermeidung einiger Nebenwirkungen von herkömmlichen Schlafmitteln**
- **Wirkt dem bei Menschen mit Insomnie oft beobachteten Hyperarousal entgegen**

Treves, N., et al. Age Ageing. 2017; 47: 201–208.

Was hat das also alles für eine klinische Bedeutung? Diese dualen Orexin-Rezeptorantagonisten sind neue klinische Hilfsmittel für PatientInnen mit Insomnie. Ihr einzigartiger Wirkmechanismus ist attraktiv, weil er für besseren Schlaf sorgen könnte, ohne einige der Nebenwirkungen aufzuweisen, die bei herkömmlichen Schlafmitteln auftreten können.

Wir haben schon darauf hingewiesen, dass Menschen mit Insomnie an Hyperarousal leiden, und wenn ein verstärkter Orexin-Signalweg dazu beiträgt, dann könnten DORA diesem Hyperarousal entgegenwirken und Schlaf ermöglichen.

Auf Orexin abzielende Medikamente und die Schlafarchitektur *Klinische Bedeutung*

DORA sind neue klinische Hilfsmittel für PatientInnen mit Insomnie



Orexin-Antagonismus ist ein interessanter Wirkmechanismus

- Mögliche Vermeidung einiger Nebenwirkungen von herkömmlichen Schlafmitteln
- Wirkt dem bei Menschen mit Insomnie oft beobachteten Hyperarousal entgegen



Möglicher Nutzen bei gewissen Patientenpopulationen

- Ältere PatientInnen
- PatientInnen mit Substanzmissbrauch in der Anamnese

Treves, N., et al. Age Ageing. 2017; 47: 201–208.

Dazu kommt noch, dass Beruhigungsmittel und Z-Substanzen das Risiko für Stürze und Verwirrtheit bei älteren Menschen erhöhen, aber da DORA keine direkte Auswirkung auf den GABA-Signalweg haben, dürften diese Probleme mit DORA seltener auftreten.

Und wenn ein Arzt davor zurückschreckt, einem PatientInnen mit Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte wegen Insomnie ein Benzodiazepin oder eine Z-Substanz zu verordnen, dann könnte er einen DORA erwägen, denn soweit wir den Orexin-Signalweg verstehen, deutet er auf ein geringeres Missbrauchsrisiko hin. Ob DORA wirklich deutlich sicherer sind, bleibt noch festzustellen, aber ihr neuartiger Wirkmechanismus eröffnet für bestimmte Patientenpopulationen einen speziellen Nutzen.

Fazit

- **Orexine fördern normalerweise Arousal und unterdrücken REM-Schlaf.**
- **DORA blockieren den Orexin-Signalweg, erhöhen die Gesamtschlafzeit und verkürzen in der Regel die Latenzzeit bis zum REM-Schlaf.**
- **Der normale Orexin-Signalweg fördert lange Wachperioden, und Orexin-Rezeptorantagonisten können durch die Blockierung dieser Wirkung den Schlaf verbessern, indem sie das Eintreten des natürlichen Schlafdrucks ermöglichen, wodurch Betroffene schneller wieder einschlafen können.**



Abschließend lässt sich sagen, dass Orexine normalerweise Arousal fördern, lange Wachphasen herbeiführen und den REM-Schlaf unterdrücken. Wir haben auch darüber geredet, dass duale Orexin-Rezeptorantagonisten oder kurz DORA den Orexin-Signalweg blockieren. Sie können die Gesamtschlafzeit erhöhen und sie verkürzen in der Regel die Latenzzeit bis zum Eintreten des REM-Schlafs. Der normale Orexin-Signalweg fördert lange Wachperioden, und DORA dürften durch die Blockierung dieser Wirkung den Schlaf verbessern, indem sie das Eintreten des natürlichen Schlafdrangs ermöglichen, wodurch Betroffene schneller wieder einschlafen können.

Medscape
EDUCATION GLOBAL

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser
Aktivität.

Damit möchte ich mich für Ihr Interesse bedanken. Bitte fahren Sie mit der Beantwortung der Fragen fort und nehmen Sie die Bewertung vor.

Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung

Dieses Dokument ist nur für Schulungszwecke bestimmt. Für die Lektüre dieses Dokuments wird kein CME-Credit (Continuing Medical Education bzw. ärztliche Fortbildung) vergeben. Wenn Sie an diesem Fortbildungsangebot teilnehmen möchten, besuchen Sie bitte www.medscape.org/viewarticle/973559

Bei Fragen zum Inhalt dieser Fortbildungsmaßnahme wenden Sie sich bitte an deren Anbieter unter CME@medscape.net.

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte CME@medscape.net

Die oben vorgestellte Fortbildungsmaßnahme kann simulierte, fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in diesen Szenarien dargestellten PatientInnen sind fiktiv, und ein Zusammenhang mit einem tatsächlichen Patienten ist nicht beabsichtigt und sollte auch nicht hergestellt werden.

Das hier präsentierte Material spiegelt nicht notwendigerweise die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen wider, die Bildungsprogramme auf medscape.org unterstützen. In diesen Materialien werden möglicherweise therapeutische Produkte besprochen, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, sowie Off-Label-Anwendungen von zugelassenen Produkten. Vor der Anwendung der besprochenen therapeutischen Produkte sollten medizinische Fachkräfte konsultiert werden. Die Leser sollten alle Informationen und Daten überprüfen, bevor sie PatientInnen behandeln oder die in dieser Fortbildung beschriebenen Therapien anwenden.

Medscape Education © 2022 Medscape LLC