

Schlaf und seine Rolle für Gesundheit und Unversehrtheit

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 es, die Bedeutung von Schlaf und die möglichen Folgen von lang anhaltender schlechter Schlafqualität zu vermitteln.

In dieser Schulung werden die folgenden Inhalte vermittelt:

Mechanismen, die beim Menschen für den Schlaf verantwortlich sind

Physiologische Funktion des Schlafs beim Menschen

Folgen von anhaltend schlechtem Schlaf beim Menschen

Abschlüsse und Zugehörigkeiten der Fakultät:

Andrew D. Krystal, MD, MS

Ray and Dagmar Dolby Distinguished Professor

Abteilung für Psychiatrie

Direktor, Klinisches und translationales Schlafforschungsprogramm

Vice Chair für Forschung, Abteilungen für Psychiatrie und Verhaltenswissenschaften

Weill Institute for Neurosciences

University of California, San Francisco

San Francisco, Kalifornien

Vereinigte Staaten von Amerika

Schlaf und seine Rolle für Gesundheit und Unversehrtheit

Andrew D. Krystal, MD, MS

Ray and Dagmar Dolby Distinguished Professor
Abteilung für Psychiatrie
Direktor, Klinisches und Translationales
Schlafforschungsprogramm
Vice Chair für Forschung, Abteilungen für Psychiatrie und
Verhaltenswissenschaften
Weill Institute for Neurosciences
University of California, San Francisco
San Francisco, Kalifornien, Vereinigte Staaten von Amerika

Andrew Krystal, MD, MS: Ich freue mich über die Gelegenheit, mit Ihnen über den Schlaf und seine Rolle für die Gesundheit und Unversehrtheit zu sprechen.

PROGRAMM

Einführung

Schlaf-Wach-Mechanismen

Pathophysiologie von Schlafstörungen

Folgen von schlechtem Schlaf

Fragen und Antworten

Zunächst werde ich erklären, wie die Grundlagen des Schlafs definiert werden. Anschließend werden einige grundlegende Schlaf-Wach-Mechanismen erklärt und was über die Pathophysiologie der Schlafstörung bekannt ist. Zum Schluss möchte ich auf die Folgen von schlechtem Schlaf eingehen.

Was ist Schlaf?

Die Grundlage dessen, was wir als Schlaf bezeichnen, sind Phänomene, die bei vielen Arten erhalten geblieben sind.



Verminderte Reaktionsfähigkeit

Es handelt sich um einen leicht umkehrbaren Zustand der verminderten Reaktionsfähigkeit auf die Umwelt in einer artspezifischen Körperhaltung.

Kein Koma, Winterschlaf und keine Narkose

Zyklisches Wesen

Mit endogener Zyklizität und regelmäßiger Periodizität treten Zustände der Verhaltensruhe auf.

Unabhängig von der Temperatur und der Verfügbarkeit von Nahrung und Wasser

Carskadon MA, et al. Normal human sleep: an overview. In: Kryger M, et al, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 5th ed. Saunders;2010:15-24.e3.

Bei der Definition von Schlaf muss man eine Reihe von Phänomenen berücksichtigen, die sich über viele Spezies hinweg erhalten haben und grundlegend das beschreiben, was als Schlaf bezeichnet wird. Ein wesentliches Element ist die verminderte Reaktionsfähigkeit. Es handelt sich um einen leicht umkehrbaren Zustand verminderter Reaktionsfähigkeit auf die Umwelt in einer artspezifischen Körperhaltung. Verschiedene Tiere schlafen je nach ihrer Biologie und Natur in unterschiedlichen Positionen. Zum Beispiel schläft bei Meeressäugtieren immer nur eine Gehirnhälfte und die andere Gehirnhälfte wird zum Schwimmen genutzt und um zum Atmen an die Oberfläche kommen zu können.

Ein entscheidender Faktor ist die Unterscheidung zwischen Koma, Winterschlaf und Anästhesie. Ein weiterer Faktor ist, dass es sich um zyklische Zustände handelt, um Ruhezustände, die mit einer regelmässigen endogenen Zyklizität wiederkehren. Diese Zyklizität ist nicht von der Temperatur oder der Verfügbarkeit von Nahrung und Wasser abhängig, wie es beim Winterschlaf der Fall ist.

Die drei Schlafphasen

Die Definitionen der Schlafphasen sind etwas willkürlich, aber dennoch sinnvoll, um Polysomnographie-„Segmente“ zuzuordnen.

Wachzustand

< 5 % Wachzustand N1 (2–5 %)



N1 (Phase 1 Nicht-REM)



N2 (Phase 2 Nicht-REM)



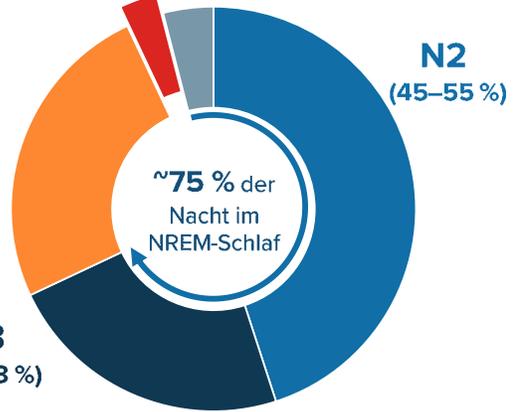
N3 (Phase 3 Nicht-REM, Slow-Wave-Schlaf)



REM

REM
(20–25 %)

N3
(13–23 %)



NREM, non-rapid eye movement (nicht schnelle Augenbewegung); REM, rapid eye movement (schnelle Augenbewegung). Carskadon MA, et al. Normal human sleep: an overview. In: Kryger M, et al, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 5th ed. Saunders; 2010:15-24.e3.

Bei Säugetieren und Vögeln gibt es bestimmte Phänomene, die während des Schlafs auftreten und als Schlafphasen bezeichnet werden. Diese Phasen werden weitgehend willkürlich definiert. Dabei wird eine systematische Erfassung der komplexen Phänomene angestrebt, die man bei der gleichzeitigen Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns und einer Vielzahl anderer physiologischer Phänomene bei Menschen und anderen Tieren beobachtet.

Wachzustände werden folgendermaßen definiert: N1 für Phase eins, N2 für Phase zwei, N3 für Phase drei sowie der Slow-Wave-Schlaf und der REM-Schlaf. Die vorherrschende Phase in der Nacht ist N2. Insgesamt überwiegt der Nicht-REM-Schlaf in der Nacht.

Die drei Schlafphasen

Die Definitionen der Schlafphasen sind etwas willkürlich, aber dennoch sinnvoll, um Polysomnographie-„Segmente“ zuzuordnen.

Wachzustand

< 5 % Wachzustand N1 (2–5 %)



N2

Die Zuordnung der Schlafphasen ist nicht so eindeutig, als man vielleicht denkt.

Definiert danach, was > 50 % der einzelnen 30-Sekunden-Segmente ausmachen



REM

N3 (13–23 %)



NREM, non-rapid eye movement (nicht schnelle Augenbewegung); REM, rapid eye movement (schnelle Augenbewegung). Carskadon MA, et al. Normal human sleep: an overview. In: Kryger M, et al, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 5th ed. Saunders; 2010:15-24.e3.

Diese Phasen wechseln im Laufe der Nacht ziemlich oft. Für die Auswertung wird die Nacht in 30-Sekunden-Abschnitte unterteilt. Der Zustand, der jeweils mehr als 50 % eines 30-Sekunden-Abschnitts ausmacht, wird diesem 30-Sekunden-Abschnitt zugeordnet. Man kann also 15,5 Sekunden lang N2-Merkmale haben und dann knapp 15 Sekunden lang wach sein, und dies wird dann N2 zugeordnet.

Warum schläft der Mensch?



Synaptische Plastizität

- **Schlafabhängiges Lernen und Festigen:** Ein Zeitraum des Nicht-REM-Schlafs nach der Exposition und vor dem Test verbessert die Gedächtnisleistung.^[a]
- **Synaptisches Homöostasemodell:** Die Verbindungsstärken nehmen im Laufe des Tages zu, und der Nicht-REM-Schlaf verringert die Stärken, was die Gedächtnisfunktion verbessert und das Signal/Rauschen bestehender Erinnerungen erhöht.^[b]

ATP= Adenosinriphosphat

a. Walker MP, et al. Neuron. 2004;44:121-133; b. Tononi G, et al. Sleep Med Rev. 2006;10:49-62. c. Porkka-Heiskanen T, et al. Sleep Med Rev. 2002;6:321-332.



Energiebedarf der Zellen^[c]

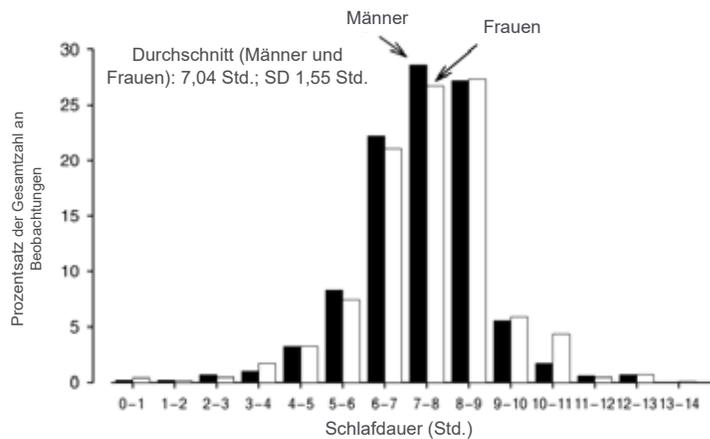
- ATP wird im Wachzustand verbraucht und im Schlaf wieder aufgefüllt.
- Durch Adenosin gesteuerter Prozess, der den Nicht-REM-Schlaf auslöst
- Koffein blockiert die schlafinduzierende Wirkung von Adenosin

Es gibt viele Theorien darüber, warum der Mensch schläft, und obwohl ein Drittel der Zeit damit verbracht wird, ist der Grund erstaunlicherweise nicht wirklich bekannt. Eine Theorie besagt, dass es etwas mit der Aufrechterhaltung der synaptischen Plastizität und der Schaffung synaptischer Plastizität zu tun hat. Die wichtigste Beobachtung ist Folgende: Wenn jemand Informationen erhält und diese dann abgefragt werden, ist die Leistung besser, wenn die Person nach der Informationsaufnahme und vor dem Abfragen eine Periode des Nicht-REM-Schlafs hatte. Irgendwie wird also die Festigung der Informationen durch den Schlaf erleichtert. Das homöostatische Modell besagt, dass sich das gesamte Gehirn im Laufe des Tages verändert. Lernen wird durch die Erhöhung und Verringerung der Stärke der Verbindungen zwischen den Neuronen erreicht. Wahrscheinlich haben Sie schon die Begriffe Langzeitpotenzierung, Langzeitdepression oder grundlegende Phänomene der Gehirnphysiologie gehört. Den ganzen Tag über wird die Stärke dieser Verbindungen erhöht und verringert. Die Theorie besagt, dass es irgendwann zu einer Sättigung kommen kann, wenn man nicht in einen Bereich zurückversetzt wird, in dem Stärke weiter zunehmen oder abnehmen kann. Es kann also so weit kommen, dass der gesamte Bereich der Veränderung ausgeschöpft ist und man dann nichts mehr lernen kann. Während des Schlafs wird demnach die Stärke der synaptischen Verbindungen zurückgesetzt, während die stark verstärkten Signale erhalten bleiben, die es ermöglichen, das Signal-Rausch-Verhältnis der gelernten Informationen aufrechtzuerhalten und zu verbessern.

Eine weitere wichtige Theorie betrifft den Energiebedarf der Zellen. Diese Theorie beruht auf den wichtigen Beobachtungen, dass je länger man wach ist, ATP (die primäre Energiequelle im Gehirn) und hohe Phosphatbindungen depletiert werden. Diese Phosphatbindungen des ATP wird in den Zellen des Gehirns verbraucht und damit wird diese Batterie, wenn Sie so wollen, zunehmend entladen, während man wach ist. Das spiegelt sich in erster Linie im Aufbau von Adenosin-bezogenen Modulatoren wider. Interessanterweise wird Adenosin während des Schlafs abgebaut und der Vorrat wird wieder aufgefüllt. Adenosin scheint bei diesem Prozess ein wichtiger Vermittler zu sein. Wenn Adenosin in die Region direkt vor dem Hypothalamus injiziert wird, hat sich bei einer Vielzahl von Tieren gezeigt, dass es zuverlässig und sofort den Nicht-REM-Schlaf auslöst. Interessanterweise kann man die Bedeutung von Adenosin jeden Tag nachvollziehen, denn Kaffee oder Tee mit dem darin enthaltenen Koffein wirkt durch Blockieren der Adenosinrezeptoren.

Wie viel Schlaf braucht der Mensch?

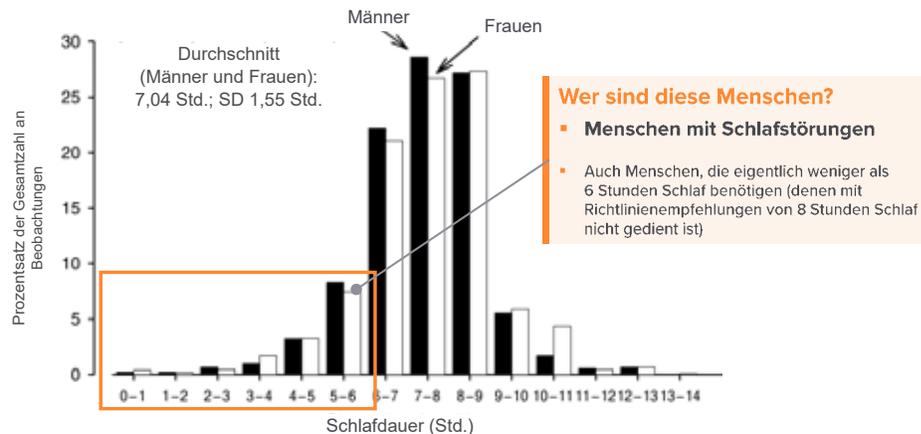
Verteilung des berichteten Schlafs in einer Stichprobe von britischen Erwachsenen (N = 1997)



Eine entscheidende Frage ist nun, wie viel Schlaf braucht der Mensch. Solche Diagramme, die die Verteilung des Schlafs, des tatsächlichen Schlafs in der Bevölkerung zeigen, sind sehr verbreitet. Der Durchschnitt in der Bevölkerung, der bei siebeneinhalb bis acht Stunden liegt, wird oft falsch verstanden. Eine zahlenmäßig nicht geringe Gruppe von Menschen bilden die Ausläufer dieser Verteilung in beide Richtungen. Was den Schlafbedarf betrifft, sind Menschen von Interesse, die weniger als sieben Stunden schlafen.

Wie viel Schlaf braucht der Mensch?

Verteilung des berichteten Schlafs in einer Stichprobe von britischen Erwachsenen (N = 1997)



Zu dieser Gruppe gehören Menschen mit Schlafstörungen, die gerne mehr schlafen würden, es aber nicht können. Andere sind vielleicht der Meinung, dass sie mehr schlafen sollten, brauchen aber tatsächlich weniger als sieben oder acht Stunden Schlaf. Diesen Menschen erweisen die publizierten Richtwerte einen schlechten Dienst, denn sie glauben, dass etwas Schreckliches passieren wird, wenn sie ihre sieben Stunden Schlaf nicht einhalten.

Dass Schlafmangel negative Folgen für die Gesundheit hat, wurde in vielen Studien nachgewiesen. Diese Studien befassen sich im Allgemeinen mit den Auswirkungen auf die Bevölkerung. Sie gehen also nicht auf die Möglichkeit ein, dass sich bei manchen Menschen eine bestimmte Menge mehr oder weniger Schlaf nicht negativ auswirkt. Es gibt individuelle Unterschiede bei Menschen, die in Experimenten mit Schlafentzug und bei Beobachtungen des natürlichen Schlafs zuverlässig festgestellt wurden und die über die Zeit stabil sind. Manche Menschen kommen mit sechs Stunden Schlaf oder fünf Stunden Schlaf gut zurecht, andere nicht.

Möglichkeit von Kurzschläfern

Der individuelle Schlafbedarf lässt sich schwer ermitteln.

- Es fehlt eine präzise Methode.
- Nach heutigem Stand fragt man: „Wie viel Schlaf brauchen Sie, um sich wohl zu fühlen und leistungsfähig zu sein?“

Schlafentzug hat negative Folgen für die Gesundheit.

- Das wurde in zahlreichen Schlafentzugsexperimenten belegt.
- Bei diesen Experimenten wurde jedoch ein Zusammenhang innerhalb einer diversen Studienpopulation gemessen und nicht die Möglichkeit berücksichtigt, dass die optimale Schlafmenge bei verschiedenen Personen innerhalb dieser Population variieren könnte.

Folgen von Schlafentzug bei einigen Personen minimal

- Experimente mit Schlafentzug zeigen eigenschaftsbezogene Unterschiede bei den Reaktionen auf Schlafmangel.
- Die Unterschiede sind im Zeitverlauf stabil und deuten darauf hin, dass Menschen unterschiedlich von Schlafverlust betroffen sind.

Ashbrook LH, et al. Neuropsychopharmacol. 2020;45:45-54.

Gibt es Kurzschläfer? Dies soll hier erwähnt werden, um den Schlafbedarf eines Patienten einschätzen zu können. In Wirklichkeit gibt es keine perfekte oder gar optimale Methode, um herauszufinden, wie viel Schlaf ein Mensch braucht. Das Beste ist, einfach zu fragen: „Wie viel Schlaf brauchen Sie, um sich gut zu fühlen und zu funktionieren?“ Ich frage meine PatientInnen in der klinischen Praxis danach.

Evidenz für genetische Variation beim Schlafbedarf



Vier seltene Einzelgenmutationen

Assoziiert mit einem stabilen Schlafverhalten von 4 bis 6,5 Stunden/Nacht ohne Schlafbeschwerden, Tagesmüdigkeit oder deutliche Beeinträchtigungen

(1) *hDEC2*^[a,b]

Normales humanes DEC2 unterdrückt die Hypocretin/Orexin-Expression.

Bei dieser Mutation wird mehr hDEC2 synthetisiert.

(2) *ADRB1*^[c]

Der adrenerge Beta-1-Rezeptor unterdrückt normalerweise die wachmachenden Neuronen des Tegmentum pontis.

Mutanten synthetisieren weniger Rezeptoren.

(3) und (4) *GRM1*^[d]

Zwei verschiedene Mutationen des metabotropen Glutamatrezeptors vom Typ 1 mit FNSS assoziiert

FNSS = familiär natural short sleep (familiärer natürlicher Kurzschlaf).

a. He Y, et al. Science. 2009;325:866-870; b. Hirano A, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2018;115:3434-3439; c. Shi G, et al. Neuron. 2019;103:1044-1055; d. Shi G, et al. Curr Biol. 2021;31:13-24.e4.

Eine Entwicklung in jüngster Zeit deutet darauf hin, dass es wahrscheinlich Menschen gibt, die nicht so viel Schlaf brauchen. Unsere Gruppe hat herausgefunden, dass es drei verschiedene Gene gibt, bei denen es sich um autosomal dominante Einzelgenmutationen handelt, die ein geringeres Schlafbedürfnis vermitteln. Dazu gehören Menschen, die vier bis sechseinhalb Stunden pro Nacht schlafen, keine Beschwerden haben und ausgezeichnet funktionieren. Sie haben keine Manie. Es wurden keine nachteiligen Auswirkungen festgestellt, soweit man das beurteilen kann. Es scheint also die Möglichkeit zu bestehen, dass einige mit weniger Schlaf auskommen. Dies sollte bei der Überlegung, wie viel Schlaf eine Person braucht, berücksichtigt werden.

Der zirkadiane Rhythmus steuert viele Körpersysteme

Zirka dian ungefähr ein Tag

Zyklus von ca. 24
Stunden

Durchschnitt beim
Menschen =
24,2 Stunden



Synchronisiert die Organsysteme auf die optimale Phase

Bei fast allen Arten beobachtet
Gewöhnt den Organismus an Licht/Dunkelheit und Umgebung



Die Zeitgeber sorgen für einen 24-Stunden-Rhythmus

Das Licht ist der wichtigste Zeitgeber. Andere sind soziale Interaktion, Mahlzeiten und Sport.



Der Nucleus suprachiasmaticus ist der zentrale Taktgeber

Er befindet sich im Hypothalamus. Aktiviert wachheitsfördernde neuronale Systeme, die angesichts des zunehmenden homöostatischen Schlaftriebs die Wachheit am Tag aufrechterhalten. Zur Schlafenszeit sinkt die Aktivierung, um schlafen zu können.

Diese

Gentry NW, et al. J Clin Invest. 2021;131:e148282.

11/21

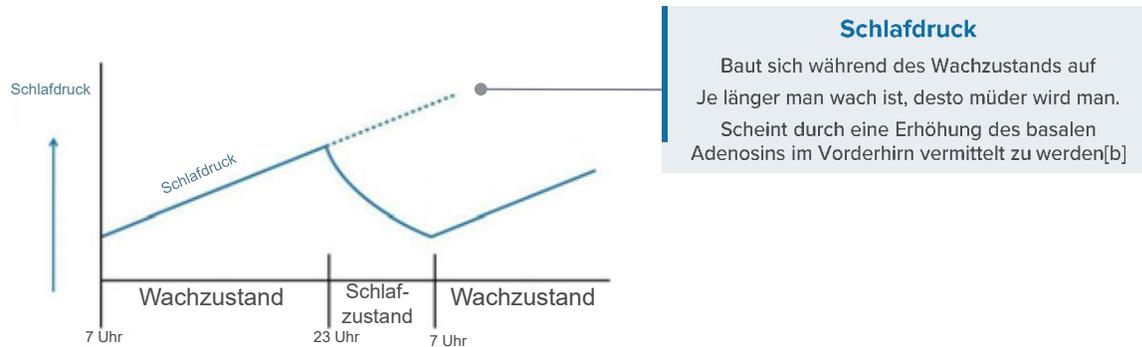
Ein entscheidender Aspekt der Schlaf-Wach-Funktion ist die Interaktion mit dem zirkadianen Rhythmus – „diem“ bedeutet etwa eine Tageslänge. Der menschliche Zyklus beträgt etwas mehr als 24 Stunden, was keine Probleme verursacht, denn das Licht und die Umgebung sind hier ausschlaggebend. Eine Reihe anderer Signale sind auch wichtig, aber das Licht ist das wichtigste. Es hält den Körper auf Kurs. Der zirkadiane Rhythmus ist ein System, das die Aktivitäten von praktisch jeder Zelle im Körper und allen Organen aufeinander abstimmt. So werden zum Beispiel die Verdauungssäfte nur zu einer Zeit gebildet, wenn man normalerweise isst. Mitten in der Nacht Verdauungssäfte zu produzieren ist kontraproduktiv. Umgekehrt ist es kontraproduktiv, mitten in der Nacht zu essen, weil der Körper zu dieser Zeit nicht auf die Verdauung vorbereitet ist. Für alles gibt es die optimale Zeit, das wir anhand des zirkadianen Rhythmus verstehen und wozu der Schlaf gehört. Der Schlaf findet bei jedem Tier zu einer bestimmten Tageszeit statt, er ist quasi einprogrammiert. Diese innere Uhr befindet sich in einem Teil des Gehirns, dem sogenannten Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus. Die Funktion dieser Uhr besteht im Wesentlichen darin, das Aufwachen zu fördern, zu bestimmten Tageszeiten wach zu halten und zusammenhängende längere Wachphasen zu ermöglichen.

Grundlegende Mechanismen von Schlaf und Erregung

Ich komme nun auf einige grundlegende Mechanismen der Physiologie von Schlaf und Wachheit zu sprechen.

Antriebsfaktoren für Schlaf und Erregung

Homöostatischer Schlafantrieb^[a]

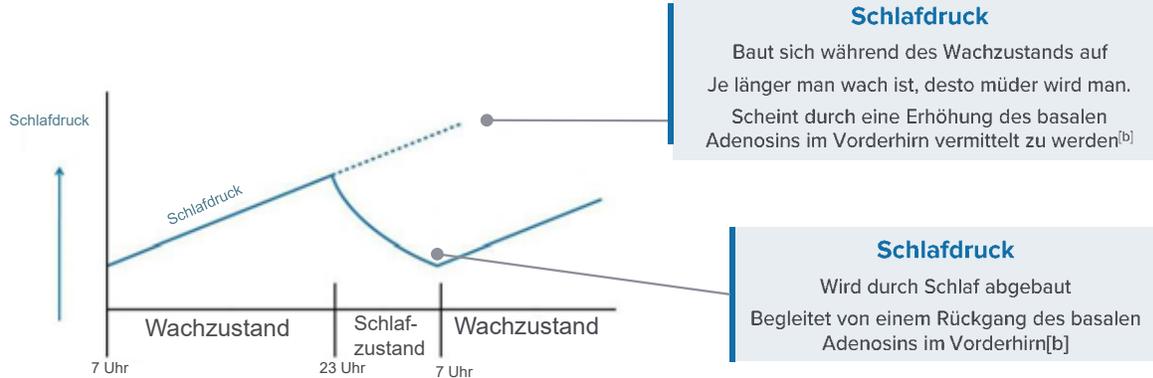


a. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020. Aufgerufen am 7. Februar 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html>; b. Porkka-Heiskanen T, et al. Sleep Medicine Rev. 2002;6:321-332.

Je länger man im Laufe des Tages wach ist, desto mehr steigt die Schläfrigkeit und die Fähigkeit zu schlafen an. Wenn man nach einer durchgeschlafenen Nacht versucht zu schlafen, geht das nicht. Man ist völlig ausgeruht. Je länger man wach ist, desto mehr tritt das Phänomen des sogenannten Schlafdrucks auf. Dies scheint durch das Adenosin im basalen Vorderhirn vermittelt zu werden. Je länger man wach ist, desto mehr ATP verbraucht man. Die Phosphatbindungen von Adenosintriphosphat werden aufgelöst, was Adenosin freisetzt und schläfrig macht.

Antriebsfaktoren für Schlaf und Erregung

Homöostatischer Schlafantrieb^[a]

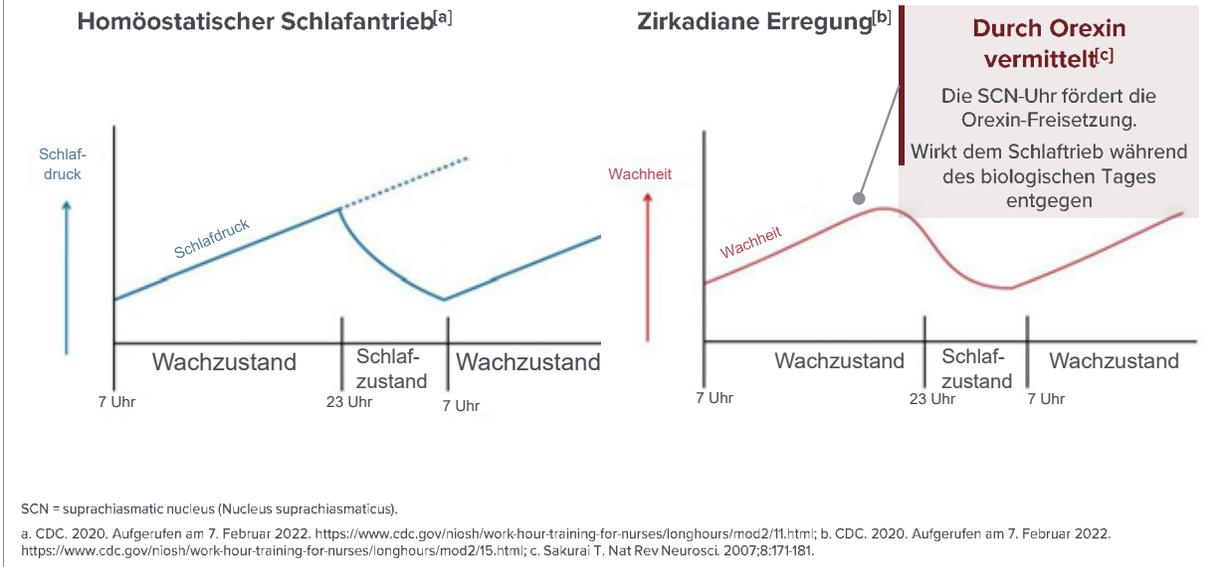


a. CDC. 2020. Aufgerufen am 7. Februar 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html>; b. Porkka-Heiskanen T, et al. Sleep Medicine Rev. 2002;6:321-332.

Dieser Druck zum Einschlafen und das Adenosin werden durch den Schlaf ausgeglichen. Der Druck verschwindet nach einer durchgeschlafenen Nacht. Das zirkadiane System wechselwirkt mit diesem homöostatischen System. Je länger sich im Wachsein der homöostatische Schlaftrieb aufbaut, desto stärker wird auch der Wachtrieb, um diesen Druck zu kompensieren, angetrieben durch die innere Uhr, den Nucleus suprachiasmaticus und den Hypothalamus, der die Neuronenaktivität antreibt.

Wenn es dann an der Zeit ist, ins Bett zu gehen, schaltet er sich ab und man schläft ein. Die Funktion des Schlaf-Wach-Rhythmus wird also durch zwei Hauptfaktoren bestimmt: einen homoostatischen, der dafür sorgt, dass man umso schlafriger wird, je länger man wach ist, und einen zirkadianen, der von der inneren Uhr gesteuert wird und während eines biologischen Tages längere Wachzeiten zulässt.

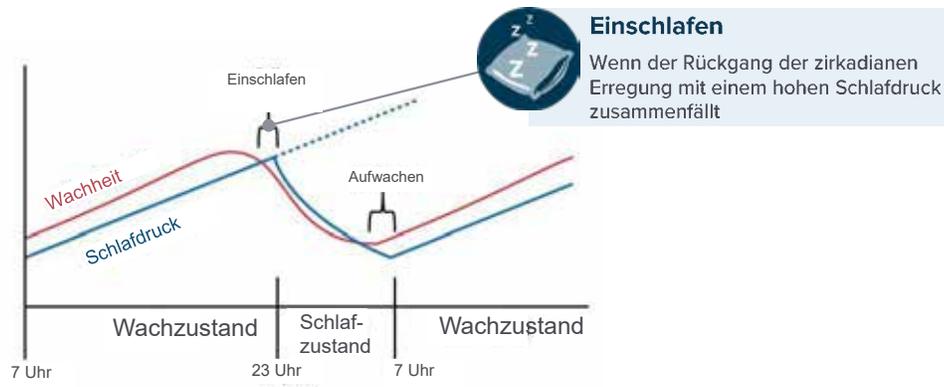
Antriebsfaktoren für Schlaf und Erregung



Wenn diese beiden Systeme nicht aufeinander abgestimmt sind, treten Probleme auf. Wenn sie aufeinander abgestimmt sind, funktioniert alles reibungslos. Während der Wachzeit ist man munter und energiegeladener und während der Schlafphasen schläft man.

Synchronisation des homöostatischen und zirkadianen Prozesses

Synchronisierte Prozesse

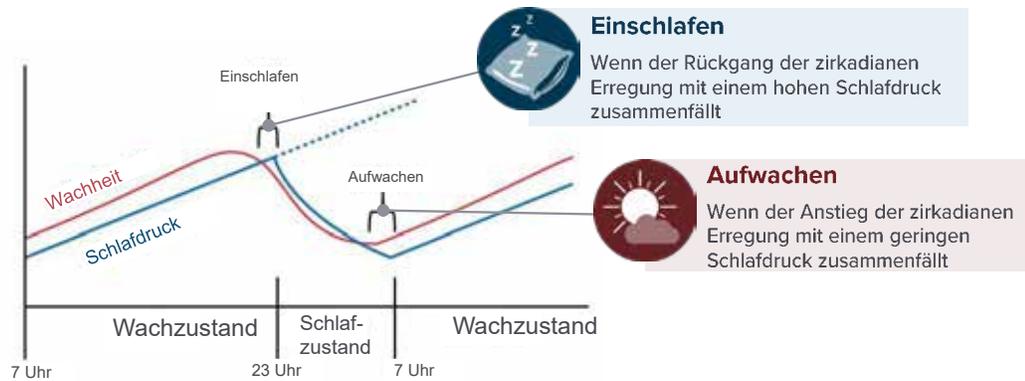


CDC, 2020. Aufgerufen am 7. Februar 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

Doch was passiert am Höhepunkt des homöostatischen Schlaftriebs, nämlich dann, wenn der zirkadiane Wachheitstrieb nachlässt? Das ist in der Regel der Zeitpunkt des Einschlafens. Der homöostatische Schlaftrieb lässt dann wieder nach und die innere Uhr setzt die wachmachenden Aktivitäten oder Systeme in Gang. Das ist der Zeitpunkt des Aufwachens.

Synchronisation des homöostatischen und zirkadianen Prozesses

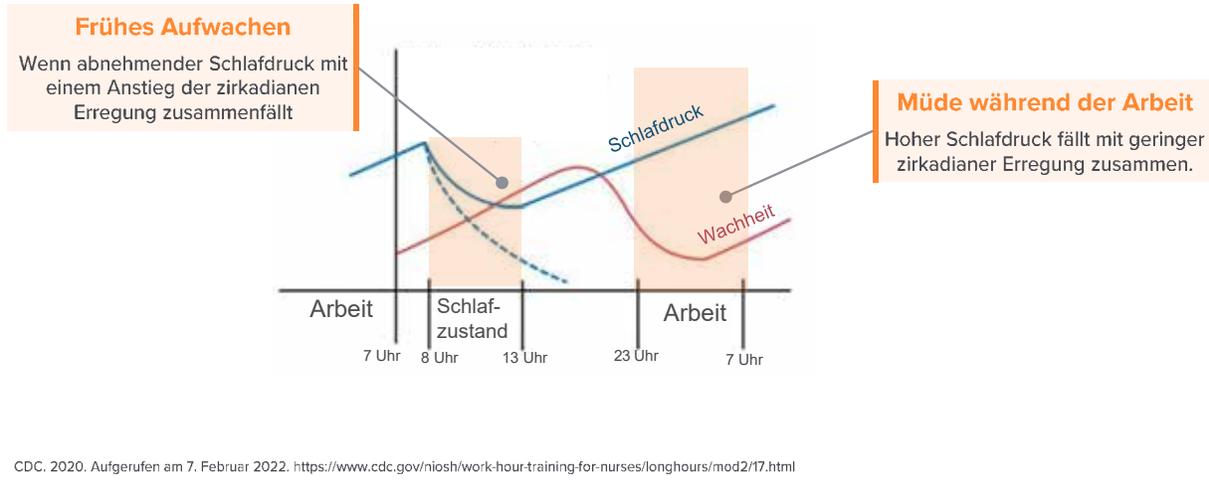
Synchronisierte Prozesse



CDC. 2020. Aufgerufen am 7. Februar 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/16.html>

Probleme treten bei Jetlag auf, wenn man versucht, zwischen einer Zeitonenverschiebung von sechs bis zwölf Stunden zu funktionieren, oder beispielsweise beim Schichtdienst, wenn man versucht, tagsüber zu schlafen. Der homöostatische Schlaftrieb während der Arbeitszeit ist hoch und der Arbeitende ist schläfrig und kann nur schwer funktionieren. Umgekehrt sendet die innere Uhr starke Aufwachsignale, wenn man als Schichtarbeiter versucht, tagsüber zu schlafen. Nach dieser biologischen Uhr ist es gerade Tag, was den Schlaf behindert, obwohl ein großer homöostatischer Schlaftrieb und Schlafdruck aufgebaut wurden.

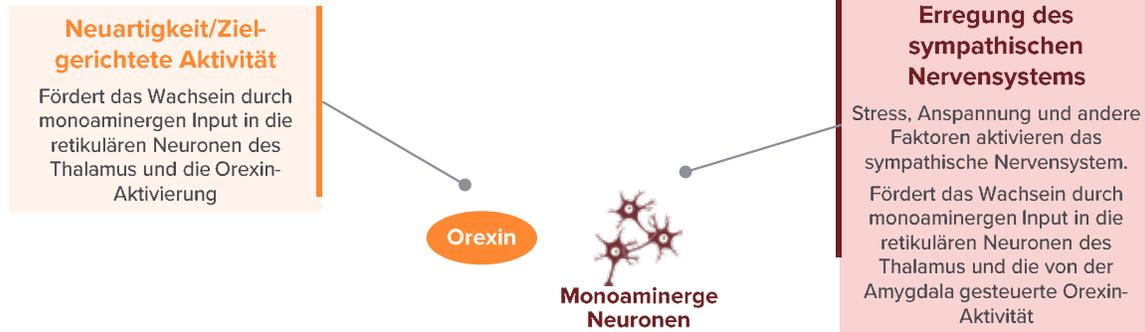
Jetlag und Schichtarbeit können die Schlafprozesse desynchronisieren



Sind diese beiden Prozesse nicht aufeinander abgestimmt, funktioniert der Rhythmus nicht so gut. Das ist eine grundlegende Art und Weise, wie man einige kritische Schlafstörungen versteht.

Für die Aufrechterhaltung des Wachzustandes ist eine Reihe verschiedener neuronaler Systeme verantwortlich, die in verschiedenen Situationen entscheidend sind. Eines davon sind die Orexin-Neuronen, auch Hypocretin-Orexin-Neuronen genannt. Dieses Peptid wurde vor Kurzem von zwei verschiedenen Gruppen entdeckt und von der einen Hypocretin und von der anderen Orexin genannt wurde. Die Orexin-Neuronen benutzen die innere Uhr, um den Wachzustand aufrechtzuerhalten, der allerdings auch von anderen Aktivitäten gesteuert wird. Die monoaminergen Neuronen - die Monoamine - vermitteln in einer Reihe von Situationen ein gewisses Maß an Wachsein. Wenn es beispielsweise etwas Neues gibt oder man sich für etwas interessiert oder man aufgeregt ist, dann fördern diese Neuronen im positiven Sinne die Wachheit. Stellen Sie sich vor, Sie interessieren sich für eine Frage, suchen danach im Internet und recherchieren dazu. Sie haben dann die Fähigkeit, wach zu bleiben, denn Sie interessieren sich dafür bzw. etwas ist Ihnen wichtig. Es gibt viele positiv verstärkende Aktivitäten, die die Wachsamkeit fördern können.

Verschiedene Arten von Wachsein mit unterschiedlichen Signalwegen und Transmittern



Krystal AD, et al. J Clin Psychiatry. 2013;74(suppl 1):3-20.

Auch Stress und Angst können den Wachzustand fördern. Dass das sympathische Nervensystem Wachsamkeit fördern kann, hat einen guten Grund. Angenommen, man geht auf einem Feld spazieren und plötzlich kommt ein Wolf und greift an, dann geht man nicht einfach schlafen, nur weil es Schlafenszeit ist. Das wäre der sichere Tod. Historisch gesehen ist es ein Vorteil, wenn das sympathische Nervensystem das normale Schlaf-Wach-System außer Kraft setzen kann. Diese Reaktion geschieht in einer Vielzahl von Situationen. Vermittelt wird sie durch monoaminerge Neuronen und diese Orexin-Neuronen.

Aufrechterhaltung des Wachseins: retikuläres Aktivierungssystem

NA

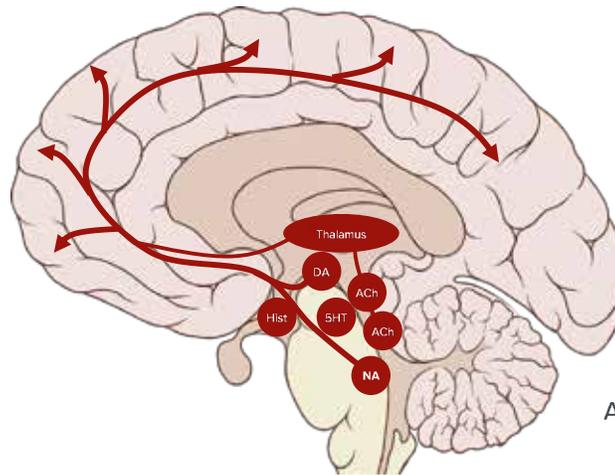
Noradrenalin aus dem Locus caeruleus

5HT

Serotonin aus den Raphe-Kernen

DA

Dopamin aus Bereich A10



Hist

Histamin aus dem Nucleus tuberomammillaris

ACh

Acetylcholin aus Pons und Mittelhirn der Formatio reticularis

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

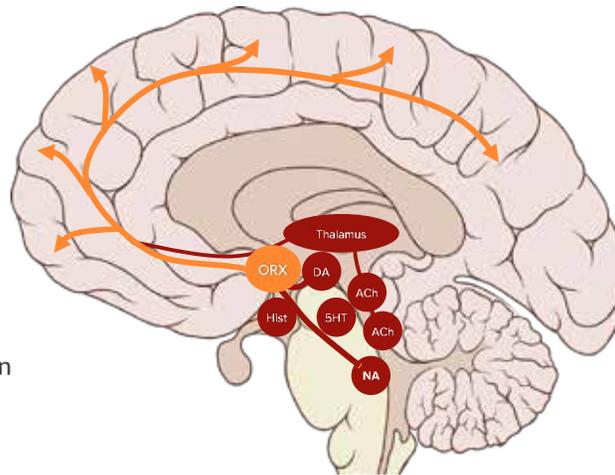
Zur Anatomie der Monoamine gehört z. B. Noradrenalin (NA), das vom Locus caeruleus freigesetzt wird. 5-HT ist Serotonin, das aus den Raphe-Kernen im Hirnstamm kommt, wie Sie der Abbildung entnehmen können. Dopamin ist ein weiteres wichtiges Monoamin, das ebenfalls aus dem Hirnstamm kommt und zusammen mit Histamin – aus dem Nucleus tuberomammillaris – und Acetylcholin die Gruppe der Monoamine bildet.

Orexin stammt aus dem lateralen Hypothalamus und ist der primäre Wachmacher, der von der inneren Uhr gesteuert wird und das Wachsein in einer Reihe von Situationen vermittelt, in denen die Monoamine aktiviert werden können.

Aufrechterhaltung des Wachseins: Orexin

ORX

Orexin aus dem lateralen Hypothalamus

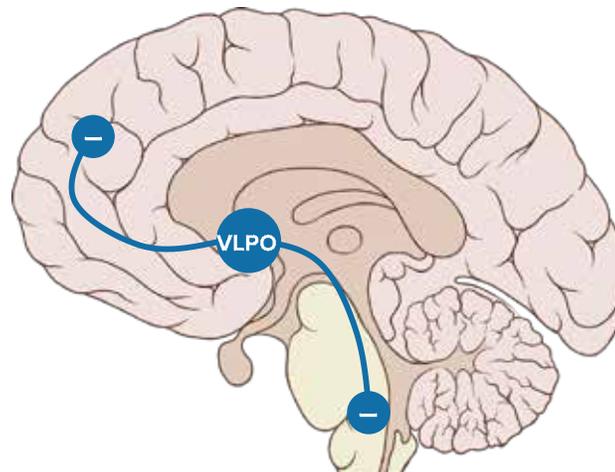


Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Übergang in den Nicht-REM-Schlaf

GABA

GABA aus dem Nucleus praeopticus lateralis (VLPO)



GABA = Gamma-Amino-Buttersäure.

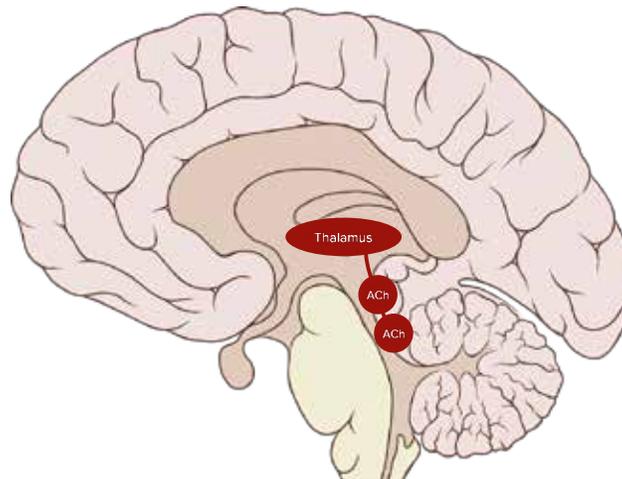
Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.

Auf der anderen Seite steht GABA – der primäre inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn, der die Aktivität weitgehend herunterfahren kann. Er wird in hohem Maße durch Adenosin gesteuert. Je mehr Adenosin gebildet wird, desto mehr Aktivität wird in den inhibitorischen GABAergen Neuronen ausgelöst. Dies scheint den Übergang zum Nicht-REM-Schlaf zu erleichtern.

REM-Schlaf

Der Pons ist notwendig und ausreichend für den REM-Schlaf.

- Für den REM-Schlaf werden pontine cholinerge Erregungsneuronen benötigt.
- Neuronen in Hypothalamus, Mittelhirn und Medulla sind ebenfalls beteiligt.



Héricé C, et al. Neurosci Res. 2019;140:77-92.

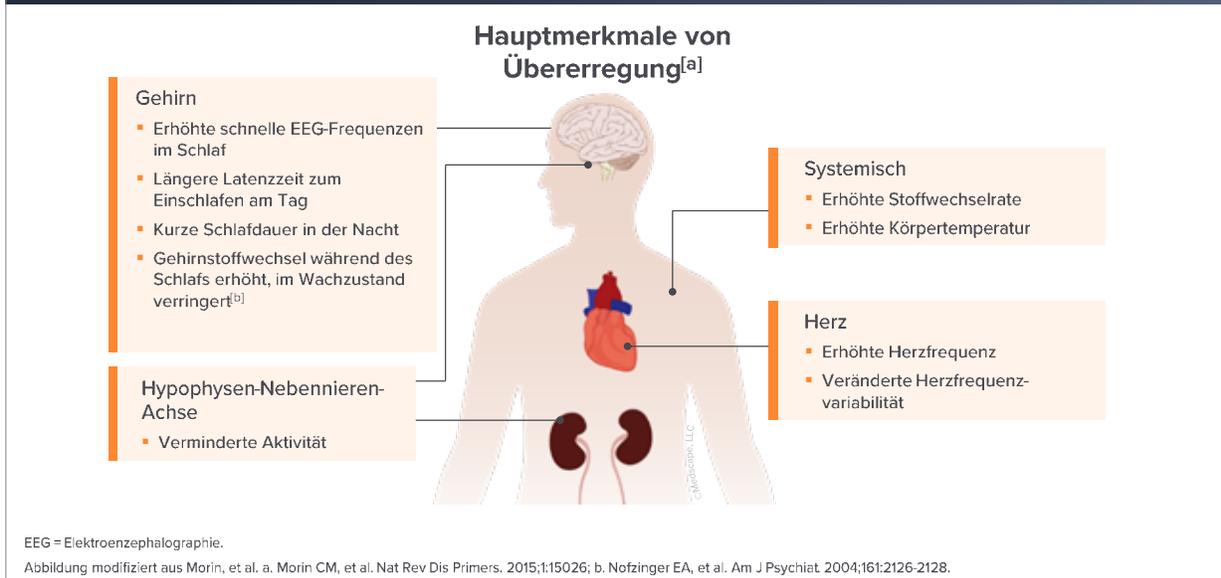
Der REM-Schlaf stellt einen einzigartigen Zustand dar. Er zeichnet sich in jeder Nacht dadurch aus, dass es im Schlaf zu Unterbrechungen der Temperaturregulierung und zu sexueller Erregung kommt, die bereits in der Gebärmutter auftritt. In diesem Zustand treten auch Träume und andere bemerkenswerte Phänomene auf. Mechanistisch gesehen, ist der Pons-Teil des Gehirns ein entscheidendes Merkmal oder ein entscheidendes physiologisches Element des REM-Schlafs. In einer Reihe von Experimenten wurde gezeigt, dass der Pons für den REM-Schlaf notwendig ist. Ferner spielen auch Neuronen im Hypothalamus, im Mittelhirn und im Rückenmark eine Rolle.

Medscape
EDUCATION GLOBAL

Pathophysiologie von Schlafstörungen

Ich werde nun ein wenig über die Pathophysiologie der Schlafstörung sprechen. Die Pathophysiologie der Schlafstörung ist noch nicht endgültig erforscht. Verschiedene Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Schlafstörung mit Übererregung bzw. Hyperarousal zusammenhängt, und zwar rund um die Uhr. Schlafstörungen sind nicht nur ein Problem des Schlafes. Die Gehirnaktivität im Schlaf fällt durch eine erhöhte, schnelle EEG-Frequenz auf, die auf eine Aktivierung des Erregungssystems hinweist. Zum anderen brauchen PatientInnen mit Schlafstörungen auch tagsüber länger, um einzuschlafen. Menschen mit Schlafstörungen haben nachts einen kürzeren Schlaf.

Übererregung bei Menschen mit Schlafstörungen



Der Gehirnstoffwechsel, die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die Herzfrequenz und die Körpertemperatur sind während des Schlafs erhöht und die Herzfrequenzvariabilität ist verändert. Dies sind die Hauptmerkmale dieser Beobachtung. Interessanterweise kann man dies nicht einfach hervorrufen, indem man jemandem den Schlafplan von Menschen mit Schlafstörungen verordnet. Das wurde versucht, aber es funktionierte nicht. Wahrscheinlich ist es genau andersherum.

Folgen von schlechtem Schlaf

Nun noch ein kurzer Überblick über die Folgen von schlechtem Schlaf.

Folgen von Schlafentzug

Nagetiere

- Anhaltender Schlafentzug bei Nagetieren führt nach etwa einem Monat zum Tod.
- Begleitet von einem drastischen Abfall der Temperatur und des Körpergewichts trotz stark erhöhter Nahrungsaufnahme

Menschen

- Wurde bei Menschen mit Schlafstörungen und in Studien über Schlafentzug untersucht
- Die Auswirkungen sind unterschiedlich, betreffen aber in der Regel dieselben Bereiche.

Rechtschaffen A, et al. Sleep. 1989;25:68-87.

Zahlreiche Schlafentzugexperimente wurden sowohl an Nagetieren als auch an Menschen und anderen Tieren durchgeführt. Bei Nagetieren war es möglich, den Schlaf über einen längeren Zeitraum zu unterdrücken, und nach etwa einem Monat trat der Tod in Verbindung mit einem rapiden Abfall der Temperatur und des Körpergewichts trotz steigender Nahrungsaufnahme ein. Man nimmt an, dass dies eine der Ursachen ist. Es gibt auch einige Hinweise auf Veränderungen im Immunsystem, die eine Rolle spielen könnten. Beim Menschen war der Schlafentzug nur begrenzt, da es ethisch nicht vertretbar oder machbar wäre, einem Menschen einen Monat lang den Schlaf zu entziehen. Dabei wurden ähnliche enorme Beeinträchtigungen beobachtet.

Folgen von schlechtem Schlaf



Unfälle



Geistige Gesundheit



Körperliche Gesundheit



Kognition und Demenz



Beeinträchtigung auf der Arbeit

13 % der Arbeitsunfälle konnten auf schlechten Schlaf zurückgeführt werden.
Metaanalyse von 27 Studien, 268.332 Teilnehmende

Uehli K, et al. Sleep Med Rev 2014;18:61-73.

Eine Folge von Schlafstörungen und Schlafentzug ist die Zunahme von Unfällen, beispielsweise von Arbeits- und Autounfällen.

Folgen von schlechtem Schlaf



Unfälle



**Geistige
Gesundheit**



Körperliche Gesundheit



Kognition und Demenz



Beeinträchtigung auf der Arbeit

Schlafstörungen sind ein Risikofaktor für zukünftige Depressionen.^[a]
Möglicherweise besteht ein kausaler Zusammenhang, und die Behandlung von Schlafstörungen verringert nachweislich das Risiko, eine Depression zu entwickeln.^[b]

a. Morin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026; b. Cheng P, et al. Sleep. 2019;42:zsz150.

Die Schlafstörung ist ein starker Prädiktor für zukünftige Depressionen und andere psychische Probleme, darunter auch Drogenmissbrauch.

Folgen von schlechtem Schlaf



Unfälle



Geistige Gesundheit



**Körperliche
Gesundheit**



Kognition und Demenz



Beeinträchtigung auf der Arbeit

Bluthochdruck steht in Verbindung mit Schlafstörungen mit kurzer Schlafdauer^[a,b] und Schlafstörungen mit Übererregung.^[c]
Metabolisches Syndrom steht in Verbindung mit Schlaflosigkeit und schlechtem Schlaf.^[d,e]

a. Bathgate CJ, et al. Sleep. 2016;39:1037-1045; b. Fernandez-Mendoza J, et al. Hypertension. 2012;60:929-935; c. Li Y, et al. Hypertension. 2015;65:644-650; d. Zhang Y, et al. J Clin Neurosci. 2021;89:430-436; e. Gaston SA, et al. Diabetol Metab Syndr. 2019;11:17.

Auch Bluthochdruck wird mit Schlafstörungen in Verbindung gebracht, ebenso wie das metabolische Syndrom, insbesondere bei denjenigen, die laut Polysomnogramm Kurzschläfer sind. Menschen mit Schlafstörungen müssen diese Symptome nicht automatisch aufweisen. Bei PatientInnen mit Schlafstörungen gibt es Hinweise, dass die Fähigkeit zu anhaltender Aufmerksamkeit beeinträchtigt ist. Bei Menschen mit Schlafentzug sind die kognitiven Defizite viel deutlicher. Das heißt, schon bei geringem Schlafentzug lassen sich Beeinträchtigungen bei einfachen Dingen wie Aufmerksamkeit und Reaktionszeit bei einer Vielzahl von Aufgaben nachweisen.

Folgen von schlechtem Schlaf



Unfälle



Geistige Gesundheit



Körperliche Gesundheit



Kognition und Demenz



Beeinträchtigung auf der Arbeit

Psychomotorische Defizite stehen in Verbindung mit Schlafstörungen und Schlafeinschränkungen.^[a,b]

Die Defizite verbessern sich mit besserem Schlaf.^[c]

Gestörter Slow-Wave-Schlaf steht in Verbindung mit erhöhtem Amyloid- β -Spiegel bei gesunden Probanden.^[d]

Reduzierter NREM-Schlaf steht in Verbindung mit der Pathologie der Alzheimer-Krankheit, insbesondere der Tauopathie.^[e]

a. Edinger JD, et al. Sleep. 2008;31:599-607; b. Lowe CJ, et al. Neurosci Biobehav Rev. 2017;80:586-604; c. Lucassen EA, et al. Plos One. 2014;9:e84832; d. Ju Y-ES, et al. Brain 2017;140:2104-11; e. Lucey BP, et al. Sci Transl Med. 2019;11:eaau6550.

Nun häufen sich die Hinweise darauf, dass eine Störung des Slow-Wave-Schlafs Marker erhöht, die Menschen für neurodegenerative Erkrankungen wie die Bildung von Amyloid-Tau prädisponieren könnten. Der Zusammenhang mit der Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen ist unklar, aber es scheint einige Hinweise darauf zu geben. Menschen, die unter Schlafmangel oder Schlafstörungen leiden, sind in ihrer Arbeitsleistung beeinträchtigt, was in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen wurde.

Folgen von schlechtem Schlaf



Unfälle



Geistige Gesundheit



Körperliche Gesundheit



Kognition und Demenz



Beeinträchtigung auf der Arbeit

Erhöhtes Risiko einer schweren Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit bei Menschen mit Schlafstörungen, die mit Hypnotika behandelt werden, im Vergleich zu Personen ohne Schlafstörungen.

Okawara M, et al. Plos One. 2020;15:e0243635.

Zusammenfassend möchte ich Folgendes festhalten: Der Mensch verbringt ein Drittel seiner Zeit mit Schlaf, wobei die Frage nach dem Warum bislang nicht beantwortet wurde. Die Pathophysiologie und Schlafprobleme sowie die grundlegenden Schlaf-Wach-Mechanismen sind besser erforscht. Schlaf ist für viele wichtigen Funktionen unerlässlich. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass das Schlafbedürfnis von Mensch zu Mensch unterschiedlich ist. Aber wenn das Bedürfnis nicht gedeckt wird, kumulieren sich schädliche Auswirkungen und es kommt zu Beeinträchtigungen.

Wenn eine Person acht Stunden Schlaf bekommt, sie aber möglicherweise neun Stunden braucht, wird sie beeinträchtigt sein. Jemand, der fünf Stunden lang schläft und auch nur fünf braucht, wird eher nicht beeinträchtigt sein. Es gibt keine Zahl, die allein definiert, ob eine Person von einer Schlafstörung betroffen ist. Es hängt von der jeweiligen Person ab. An dieser Stelle möchte ich ein paar Fragen stellen.

Die wichtigsten Erkenntnisse

- Man versteht zwar nicht, warum Menschen schlafen, aber die Schlaf-Wach-Mechanismen und die wichtigen Zusammenhänge zwischen Schlaffaktoren und vielen der lebenswichtigen Funktionen werden zunehmend besser verstanden.
- Das Schlafbedürfnis ist von Mensch zu Mensch verschieden, aber wenn man aufgrund von Schlafentzug, Schlafstörungen oder anderen Faktoren nicht die benötigte Menge an Schlaf bekommt, hat das nachteilige Auswirkungen auf Physiologie, Funktionsfähigkeit und Gesundheit.

Fragen und Antworten

Die erste Frage lautet: Beeinträchtigt die Einnahme von Melatonin und anderen Schlafmitteln das normale Schlafverhalten? Melatonin wirkt sich in erster Linie auf die innere Uhr aus, indem es deren Phasen verschiebt, und kann bei allen Prozessen im Körper, auch beim Schlaf, dafür sorgen, dass sie zu unterschiedlichen Zeiten ablaufen, je nach dem Zeitpunkt der Einnahme. Ansonsten scheint es keine signifikanten Auswirkungen auf den Schlaf zu haben. Andere Schlafmedikamente haben zwar geringfügige Auswirkungen auf die Anzahl der REM-Schlafphasen oder den Slow-Wave-Schlaf, aber anscheinend nicht in einem klinisch signifikanten Maße. Ihre Hauptwirkung besteht darin, dass sie die Menschen schneller einschlafen oder in der Nacht besser durchschlafen lassen. Viele Menschen, die von diesen Medikamenten profitieren oder sie einnehmen, sagen: „Ich fühle mich besser, schlafe besser und bin leistungsfähiger.“ Sie sagen nicht: „Na ja, ich fühle mich besser und bin leistungsfähiger, aber mit meinem Schlaf stimmt etwas nicht. Dieses Medikament hat irgendetwas Komisches mit mir gemacht.“ Das hören Sie vielleicht in seltenen Fällen, aber im Großen und Ganzen scheint es keine unerwünschten Wirkungen zu geben.

Die nächste Frage lautet: Long-COVID-PatientInnen berichten über lebhafte Träume und Albträume. Hängt das mit der krankheitsbedingten Entzündung oder mit etwas anderem zusammen? Das ist eine wirklich interessante Frage. Menschen mit Long-COVID, die Schlafstörungen haben, suchen meine Praxis auf, aber auch welche, die eher viel schlafen. Es gibt einige Forschungsstudien, die den Zusammenhang zwischen Schlaf und COVID untersuchen. Aber zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch keine Erkenntnisse vor.

Die nächste Frage lautet: Beeinflussen Epilepsie-Medikamente den Schlaf? Im Großen und Ganzen tun sie das. In der Regel wirken sie schlaffördernd, aber nicht alle auf dieselbe Weise. Epilepsie-Medikamente unterscheiden sich in ihrer Wirkungsweise, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Pregabalin. Das sind alles unterschiedliche Medikamente und sie haben unterschiedliche Wirkungen. Im Großen und Ganzen sind sie eher schlaffördernd.

Die nächste Frage lautet: Inwiefern spielt Schlafmangel eine Rolle bei Adipositas? Der Zusammenhang zwischen Schlaf und Gewicht bzw. Schlaf und möglicher Adipositas beruht auf Gegenüberstellungen. Bei der Untersuchung großer Bevölkerungsgruppen stellt man fest, dass Menschen, die weniger schlafen, tendenziell mehr Gewicht haben oder häufiger fettleibig sind. Umgekehrt zeigen Experimente auf individueller Ebene im Labor, die z. B. den Slow-Wave-Schlaf stören, einen gesteigerten Appetit und Hungergefühl, aber das beweist nicht, dass dies tatsächlich eine Rolle spielt. Das sind nur Gegenüberstellungen. Die individuellen Wirkungen scheinen ursächlich zu sein, aber das Problem dabei ist, dass sie nur von kurzer Dauer sind. Es ist nicht klar, ob dies im Laufe der Zeit wirklich einen wichtigen klinischen Faktor darstellt. Ich würde sagen, dass diese Frage noch nicht vollständig geklärt ist. Es ist aber eine wichtige Frage, die man untersuchen sollte.

Die nächste Frage lautet: Ist es bewiesen, dass Schlafmangel zu Demenz, Alzheimer, führen kann? Hier sind die Beobachtungen ähnlich. Es gibt Korrelationen und es gibt einige Laborergebnisse, die zeigen, dass sich bei Tieren, denen man den Schlaf entzieht, Substanzen wie Beta-Amyloid anhäufen und Tau-Werte ansteigen. Es sieht so aus, als ob diese Peptide nicht oder nur unzureichend aus dem Gehirn und der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit abtransportiert werden, aber auch das bedeutet nicht, dass das Problem beim Menschen auftritt. Ich forsche auf diesem Gebiet und tausche mich mit KollegInnen aus, die sich ihr ganzes Leben lang mit neurodegenerativen Erkrankungen befassen. Ihren Berichten zufolge kann das bei Menschen, die dafür anfällig sind, eine Rolle spielen. Unwahrscheinlich hingegen ist, dass Menschen, die nicht anfällig sind, also nicht den genetischen Hintergrund dazu haben, diese Krankheit entwickeln, wenn sie sich selbst den Schlaf entziehen. Aber auch hier sind die Forschenden unentschieden, und die Überlegungen werden wahrscheinlich noch eine ganze Weile andauern, bevor eine neue Antwort gegeben werden kann.

Die nächste Frage lautet: Sind sechs Stunden Schlaf in Intervallen über Tag und Nacht verteilt genauso effektiv wie sechs Stunden ununterbrochener Schlaf in der Nacht? Meiner Meinung nach ist es für Menschen mit Schlafstörungen unvorteilhaft, den Schlaf auf Tag und Nacht aufzuteilen. Sie stellen die Frage, ob ein Mittagsschlaf gut oder schlecht ist? Wenn man unter Schlafstörungen leidet, ist ein Mittagsschlaf nicht so gut, denn er nimmt etwas von der Nachtschlafzeit weg. Aber anderen Menschen scheint er gut zu tun, besonders älteren Erwachsenen, denn er fördert die Kognition. Darauf gibt es keine richtige Antwort, da es ein bisschen kompliziert ist. Aber im Allgemeinen könnte ein Mittagsschlaf gut sein.

Wir müssen an dieser Stelle mit den Fragen aufhören. Ich freue mich über die vielen Fragen, die Sie gestellt haben.

Medscape
EDUCATION GLOBAL

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser Schulung

Auf der rechten Programmseite finden Sie hilfreiche Instrumente und Ressourcen für Sie bzw. Ihre PatientInnen.

Ich möchte Ihnen für Ihre Teilnahme an der heutigen Sitzung danken. Ich danke Ihnen für Ihre Teilnahme und freue mich darauf, in Zukunft wieder mit Ihnen zu sprechen.

Dies ist eine redigierte Übersetzung der wortgetreuen, nicht redigierten Niederschrift.

Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung

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/973568

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

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte CME@medscape.net.

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und 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 Fortbildungsprogramme auf medscape.org fördern. Es werden möglicherweise therapeutische Produkte, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, oder die Verwendung von Produkten außerhalb der zugelassenen Indikation besprochen. Vor der Verwendung der hier besprochenen therapeutischen Produkte sollte ein Arzt konsultiert werden. Vor der Behandlung von Patientinnen und Patienten oder der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien sollten die Leserinnen und Leser alle Informationen und Daten überprüfen.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC