



Elektronischer Sonderdruck für

A. Rodenbeck

Ein Service von Springer Medizin

Bundesgesundheitsbl 2011 · 54:1270–1275 · DOI 10.1007/s00103-011-1373-3

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

A. Rodenbeck

Biologische Grundlagen des Schlafens und Wachens

A. Rodenbeck^{1,2}

¹ Institut für Physiologie, Abt. Schlafmedizin, Charité –
 Universitätsmedizin Berlin, Sankt-Hedwig-Krankenhaus, Berlin

² Abt. für Lungenheilkunde, Schlaflabor, Evangelisches
 Krankenhaus Weende e.V., Bovenden

Biologische Grundlagen des Schlafens und Wachens

Die wissenschaftliche Erforschung biologischer Grundlagen des Schlafens und Wachens begann mit der Entwicklung des Elektroenzephalogramms 1929, gefolgt von der Entdeckung des Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafes 1950 [1]. In den 1960er-Jahren entstanden zunächst international und dann auch in Deutschland die ersten Forschungsschlaflabore und erst danach die klinischen Schlafzentren.

Der Schlaf selbst ist weit mehr als ein phylogenetisches Relikt, schon bei Einzellern finden sich 24-stündige Ruhe-Aktivitäts-Rhythmen, die vom äußeren Hell-Dunkel-Wechsel gesteuert werden [2] und zumindest sekundär auch der Anpassung an die jeweilige ökologische Nische dienen. Schlaf zu biologisch sinnvollen Zeiten ist insofern eine zirkadiane Notwendigkeit. Aus dem Ruhe-Aktivitäts-Rhythmus entwickelte sich zunächst ein verhaltensbiologisch beobachtbares Schlafen und Wachen und schließlich der elektrophysiologisch messbare Schlaf mit einem regelmäßigen Wechsel aus REM- und NonREM-Schlaf mit verschiedenen Schlafstadien. Der REM-Schlaf findet sich nur bei Vögeln und Säugetieren, sodass insgesamt von einem evolutionsbiologischen Vorteil wie zum Beispiel einer physischen und psychischen Regeneration durch die Ausdifferenzierung des Schlafes und des REM-Schlafes ausgegangen werden muss. Während schon seit Längerem bekannt ist, dass Schlafentzug einen negativen Einfluss auf Lernprozesse hat, wurde

erst vor gut zehn Jahren zunehmend klar, dass der REM-Schlaf der Konsolidierung des räumlichen, prozeduralen und emotionalen Lernens dient, während der Tiefschlaf die Konsolidierung der deklarativen Gedächtnisinhalte auch beim Menschen positiv beeinflusst [3, 4]. Gleichzeitig soll der NonREM-Schlaf die Reaktivierung hippocampal gesteuerter Gedächtnisinhalte in den Neokortex koordinieren, während der REM-Schlaf die nachfolgende synaptische Konsolidierung im Kortex umsetzt [5].

Im Folgenden wird zunächst die interne Schlafregulation, das heißt der regelmäßige Wechsel zwischen NonREM- und REM-Schlaf, dargestellt und anschließend der Wechsel zwischen Wachen und Schlafen einschließlich der zirkadianen Steuerungsmechanismen. Dabei wird jeweils nicht nur auf die biologischen Grundlagen, sondern auch auf die derzeit gültigen grundlegenden Regulationsmodelle eingegangen.

Interne Schlafregulation

Im elektrophysiologisch messbaren Schlaf wechseln sich Phasen des NonREM-Schlafes mit denen des REM-Schlafes regelmäßig ab. Der NonREM-Schlaf wird dabei in verschiedene Schlafstadien weiter differenziert [1]. Die Dauer eines aus NonREM- und anschließendem REM-Schlaf bestehenden Schlafzyklus liegt zwischen 90 und 120 Minuten, sodass der Schlaf des Erwachsenen aus meist drei bis fünf sol-

cher Zyklen besteht. Tiefschlaf wird dabei typischerweise in der ersten Nachthälfte erreicht, während sich die Dauer der REM-Phasen im Schlafverlauf verlängert. Es kommt also innerhalb des ultradianen Rhythmus zu einer Verschiebung der beiden funktionellen Schlafarten zueinander.

1975 legten McCarley und Hobson das reziproke Interaktionsmodell zur Erklärung dieses Wechsels vor. Ausgehend von den ursprünglichen Einzelzelleitungen wurde das Modell später auf ganze Neuronenverbände erweitert [7], sodass diese revidierte Form bis heute Bestand hat. Dabei wirken die aminergen Neuronenverbände mit Serotonin und Noradrenalin als Neurotransmitter sowohl autoinhibitorisch als auch hemmend auf cholinerge Neuronenverbände und vice versa. Dadurch kommt es bei Schlafbeginn zu einem Absinken der aminergen Aktivität und einer zunehmend geringeren Inhibition cholinergischer Verbände, sodass unter physiologischen Bedingungen etwa 90 Minuten nach Schlafbeginn der cholinerg vermittelte REM-Schlaf eintritt und nachfolgend beide Schlafarten alternierend auftreten (■ **Abb. 1**).

Dennoch bleibt ungeklärt, wie es im Schlafverlauf zur physiologischen Zunahme des REM-Schlafes innerhalb der ultradianen Rhythmik kommt. Im Gegensatz zum Tiefschlaf, dessen Anteil am Gesamtschlaf positiv mit der vorausgehenden Wachdauer korreliert, wird das Auftreten des REM-Schlafes offenbar zirkadian, vermutlich abhängig von der zirka-

dianen Körperkerntemperaturrhythmik, gesteuert. Umgekehrt synchronisiert der REM-Schlaf die ultradiane Komponente der zirkadianen Cortisol-Rhythmik. So ist die Cortisol- und ACTH-Sekretion während des REM-Schlafs generell gehemmt und das mehrfache Auftreten der Sekretionspeaks innerhalb der 24-Stunden-Rhythmik wird durch die zeitliche Lage des REM-Schlafes des zweiten Schlafzyklus bestimmt [7]. Durch diese zeitliche Synchronisation zwischen REM-Schlaf und fehlender Cortisol-Sekretion sowie durch die zirkadian geringere Cortisol-Sekretion in der ersten Schlafhälfte sollen hippocampale Gedächtnisprozesse gebahnt werden [8].

Regulation des Schlafens und Wachens

Aus dem polyphasischen Schlafen und Wachen des Säuglings mit zunächst unvorhersehbarer Dauer und Lage der einzelnen Schlafperioden entwickelt sich über den biphasischen Schlaf-Wach-Rhythmus des Kleinkindalters ein monophasischer Rhythmus, der meist bis zur Einschulung erreicht ist und bis ins Senium erhalten bleibt. Dabei ist beim Menschen das Schlafen an die Dunkelstunden des 24-Stunden-Tages gekoppelt. Damit stellt sich die Frage, wie dieser monophasische, zirkadiane Rhythmus gesteuert und aufrechterhalten wird.

Synchronisierung zirkadianer Systeme mit dem Hell-Dunkel-Wechsel

Praktisch alle biologischen Prozesse verlaufen in einem 24-stündigen Rhythmus und sind unter physiologischen Bedingungen zudem eng an Wachen und Schlafen und/oder den äußeren Hell-Dunkel-Wechsel gekoppelt. Ein besonders enger Zusammenhang mit der Schlaf-Wach-Rhythmik zeigt sich bei der Sekretion von Hormonen wie Cortisol, ACTH, Melatonin oder Wachstumshormon, bei der Körperkerntemperatur und beim Blutdruck, das heißt, diese Parameter korrelieren eng mit der Schlafdauer und der Schlafphasenlage, teilweise aber auch mit dem Tiefbeziehungsweise REM-Schlaf. So finden sich die absoluten Minima der Körper-

Bundesgesundheitsbl 2011 · 54:1270–1275 DOI 10.1007/s00103-011-1373-3
© Springer-Verlag 2011

A. Rodenbeck

Biologische Grundlagen des Schlafens und Wachens

Zusammenfassung

Im elektrophysiologisch messbaren Schlaf wird zwischen dem Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf und dem NonREM-Schlaf unterschieden, wobei sich der NonREM-Schlaf in weitere Schlafstadien bis hin zum Tiefschlaf untergliedert. Diese interne Schlafregulation wird durch das seit 1975 gültige reziproke Interaktionsmodell erklärt. Hier wirken serotonerge und noradrenerge Neurotransmitterverbände sowohl autoinhibitorisch als auch hemmend auf cholinerge Neurotransmitterverbände und vice versa ein, sodass es im Schlafverlauf zu einem alternierenden Wechsel beider Schlafarten kommt. Die Zeitpunkte des Einschlafens und des morgendlichen Erwachens werden im Zwei-Prozess-Modell mit einer Interaktion zwischen der Gesamtheit aller zirkadianen Prozesse (C) und dem homöostatischen Schlafdruck (S) bestimmt. Während der Prozess C durch soziale Aktivitäten und Tageslicht die Schlafphasenlage mit dem 24-Stunden-Tag synchroni-

siert und das Auftreten des REM-Schlafes zirkadian mitbestimmt, hängt der Prozess S allein von der Dauer des Wachens ab und hat als physiologisches Korrelat den in der ersten Nachthälfte auftretenden Tiefschlaf. Im Sinne eines Flip-Flop-Modells wird sowohl das Schlafen als auch das Wachen mithilfe des Orexin-Systems jeweils über längere Zeit aufrechterhalten. Es bestehen zahlreiche Varianten des Normalschlafs wie altersabhängige Veränderungen oder Kurz- beziehungsweise Langschläfer. Neuere therapeutische Ansätze berücksichtigen diese biologischen Grundlagen zum Beispiel bei der Auswahl, aber auch der Entwicklung schlafanstoßender Medikamente.

Schlüsselwörter

Neurotransmitter · Hormone · Licht · Orexin · Homöostatische und zirkadiane Synchronisation

Biological principles of sleep and wake

Abstract

Electrophysiologically measurable sleep is divided into rapid eye movement (REM) sleep and nonREM sleep—the latter is further structured into several sleep stages, including deep sleep. This internal sleep regulation is explained by the reciprocal interaction model that was validated in 1975. The interdependence of not only the reciprocal discharge of cholinergic REM-on, but also serotonergic and noradrenergic (REM-off) cell populations distributed over the brain stem results in the alternating pattern of nonREM and REM sleep. The timing of sleep onset and waking is described using the two-process model. Thereby, the theoretical sum of all circadian processes (process C) interacts with the homeostatic sleep drive (process S). Because the occurrence of REM sleep also depends on circadian factors, the decrease of

deep sleep during the night is accepted as a physiological correlate of process S. Social activity and daylight synchronize the circadian process with the external 24-h day. With the help of the orexin system, the flip-flop model explains why both sleep and wake can be sustained over longer periods. Dependency on age and physiological short and long sleepers are the most prominent variations of normal sleep behavior. Newer therapeutic concepts in sleep medicine have taken into consideration these biological basics, e.g., in the selection of sleep medication and in the development of new sleep-inducing medications.

Keywords

Neurotransmitter · Hormones · Light · Orexin · Homeostatic and circadian synchronization

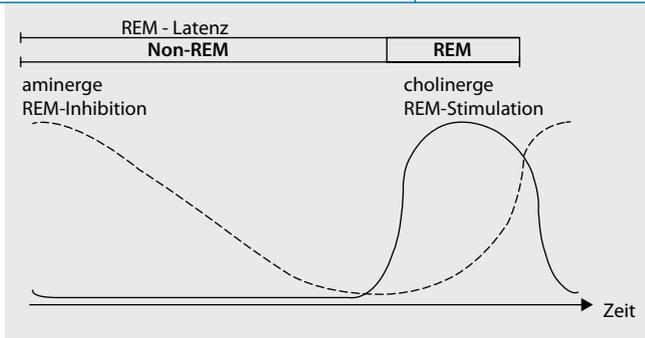


Abb. 1 ◀ Darstellung des ersten Schlafzyklus nach dem reziproken Interaktionsmodell

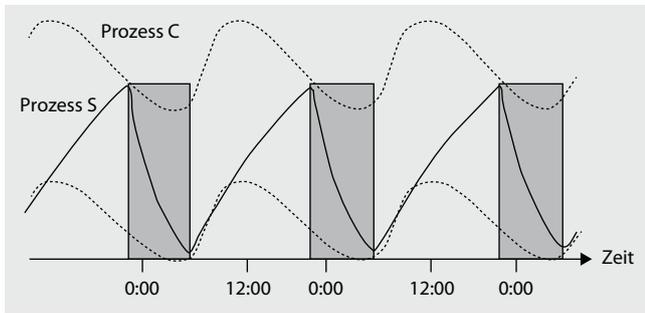


Abb. 2 ◀ Zirkadianer Prozess C (gestrichelte Linien) und homöostatischer Prozess S (durchgezogene Linie) im Zwei-Prozess- beziehungsweise Zwei-Schwellen-Modell

kerntemperatur- und des Blutdruckes etwa gegen 3:00 Uhr nachts, gleichzeitig erreicht die Melatoninausschüttung ihr Maximum. Die Sekretion von Wachstumshormon ist im Regelfall auf den Tiefschlaf des ersten Nachtdrittels beschränkt, während hier die Produktion von Cortisol minimal ist, um anschließend wieder anzusteigen und unmittelbar mit dem Erwachen ihr Maximum zu erreichen. Dabei können parallel ultradiane Rhythmen vorhanden sein: Beispielsweise kommt es sowohl in der Rhythmik des Blutdrucks als auch der Leistungsfähigkeit neben dem absoluten Minimum in den späten Nachtstunden zu einem weiteren Abfall am frühen Nachmittag.

Die zirkadiane Rhythmik von Säugtieren wird reguliert durch a) einen endogenen Schrittmacher, der selbst einen zirkadianen Rhythmus erzeugt, b) Photorezeptoren für Blaulicht zur Synchronisation dieses Schrittmachers mit dem Hell-Dunkel-Wechsel und c) Efferenzen zur zeitlichen Steuerung der verschiedenen biologischen Prozesse [10, 11]. Der oberhalb des optischen Chiasmata lokalisierte Nucleus suprachiasmaticus (SCN) gilt als Schrittmacher oder Master-Zeitgeber bei Säugern. Er besteht aus mehreren Tausend Einzelzellen, die jede für sich bereits einen eigenständigen zirkadianen Rhythmus aufweisen. Die Information über das herrschende Tageslicht wird mittels eines spezifischen, nur auf Blaulicht reagieren-

den, non-visuellen Photorezeptors in der Ganglienschicht der Retina [12] über die Afferenzen des retinohypothalamischen Trakts in den ventrolateralen Eingangsbereich des SCN weitergeleitet und bewirkt so die Synchronisation der einzelnen SCN-Zellen mit dem äußeren Hell-Dunkel-Wechsel. Vom dorsomedialen Ausgangsbereich des SCN ziehen Axone zu verschiedenen anderen Arealen des Hypothalamus und zu anderen zentralen Hirnstrukturen und synchronisieren damit untergeordnete zirkadiane Systeme. GABAerge und serotonerge Afferenzen sowie Rückkopplungen sowohl von der Epiphyse als auch über noch nicht geklärte Mechanismen von ZNS-Strukturen, die die körperliche Aktivität beziehungsweise soziale Faktoren widerspiegeln, dienen der Aufrechterhaltung der Rhythmik ohne direkte Lichtinformation. Diese täglich neu stattfindende Synchronisation ist notwendig, da unter zeitgeberfreien Bedingungen die intrinsische Tageslänge 24,5 bis 25 Stunden beträgt.

Helles Licht (> 2500 lx) mit Tageslichtspektrum kann die Schlafphasenlage verändern [13, 14]. Entscheidend ist dabei der relative Zeitpunkt der Lichtgabe in Beziehung zur Phasenlage des zirkadianen Rhythmus. Als Maß hierfür wird entweder der Zeitpunkt der maximalen nächtlichen Melatonin-Plasma-Sekretion oder der minimalen Körperkerntemperatur, beides etwa zeitgleich zu Beginn

der zweiten Nachthälfte, verwendet. Eine Lichtgabe (> 2500 lx, Tageslichtspektrum) führt vor oder nach diesem Zeitpunkt zu einer Vor- oder Rückverlagerung zirkadianer Rhythmen. Dabei ist die Verschiebung umso größer, je näher der Lichtpuls bei dem Bezugspunkt liegt. Wenn der Lichtpuls also vor dem Bezugspunkt erfolgt, wird die Schlaf-Wach-Rhythmik weiter in den nächsten Tag verlagert; umgekehrt bewirkt ein Lichtpuls nach diesem Zeitpunkt eine Vorverlagerung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Therapeutisch nutzt man solche Verschiebungen bei verschiedenen Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen [13, 14]. In Industrienationen verbringen die meisten Menschen den Großteil des Tages in relativ lichtarmen Beleuchtungssituationen. Obwohl nur relativ wenige spezifische Untersuchungen zu diesem Thema vorliegen, weisen erste Ergebnisse darauf hin, dass die Schlafarchitektur sowohl durch die Lichtstärke als auch -farbe beeinflusst werden kann [10].

Modelle der Schlaf-Wach-Regulation

Der Einfluss der zirkadianen Rhythmik auf die Schlafdauer zeigt sich besonders deutlich in der 24-Stunden-Temperaturrhythmik und in der Sekretion der Hormone der Stressachse und des Melatonins. Prinzipiell ist die nächtliche Cortisol-Ausschüttung bei Gesunden mit kürzeren Schlafzeiten höher als bei Menschen mit längerer Schlafdauer. Auch scheint die (bewusste) Regulation der zirkadianen Sekretion der Stresshormone bei einem angekündigten verfrühten Wecken einen vorbereiteten Prozess des (erwarteten) Endes des Schlafens widerzuspiegeln und damit auch die Schlafdauer zu bestimmen [15]. Das Auftreten von Wachen und Schlafen wird einerseits durch die letztlich vom SCN gesteuerten zirkadianen Prozesse bestimmt und andererseits vom Schlafdruck. Dieser steigt abhängig von der Dauer der Wachperiode. 1982 beschrieb Borbély mit dem Zwei-Prozess-Modell diese Interaktion [16]. Dabei stellt die theoretische Gesamtheit aller zirkadianen Prozesse den sinusförmig verlaufenden Prozess C dar, der mit dem homöostatischen Prozess S als Aus-

druck der ansteigenden Schläfrigkeit derart interagiert, dass sich Schlafen und Wachen regelmäßig abwechseln und zu festen Zeiten im 24-Stunden-Rhythmus auftreten. Wenig später wurde dieses Modell im bis heute gültigen Zwei-Schwellen-Modell [17] dahingehend erweitert, dass der Prozess C durch zwei, in ihrer Phasenlage um 180° verschobene, oszillierende Kurven dargestellt wird, zwischen denen der Prozess S verläuft (Abb. 2). Berühren sich die Kurvenverläufe von S und C, fällt das Einschlafen respektive das Erwachen besonders leicht. Während dabei der Prozess C leicht in den zirkadianen Rhythmen der Temperatur, des Melatonins oder des Cortisols biologisch abbildbar ist, lässt sich hinsichtlich des Prozesses S dessen im Schlaf exponentiell abfallende Schenkel ausgesprochen gut mit der Delta-Aktivität als Maß für den Tiefschlaf darstellen [18].

Der Übergang von Wachen zu Schlafen und umgekehrt erfolgt im Sinne eines Flip-Flop-Systems [19], bei dem die monoaminergen Kerne wie der noradrenerge Locus coeruleus oder die serotonergen dorsalen Raphé-Kerne durch direkte exzitatorische Wirkungen auf den Cortex und eine Hemmung der Schlaf-begünstigenden Neurone des ventralen lateralen präoptischen Areals (VLPO) Wachheit begünstigen. Im Schlaf hemmen umgekehrt die VLPO-Neurone die monoaminerg-vermittelten Regionen des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS) durch GABAerge und galaterge Projektionen. Durch diese reziproke Inhibition werden intermittierende Zustände zwischen Schlafen und Wachen vermieden. Das erst seit wenigen Jahren bekannte Neuropeptid Orexin oder Hypocretin spielt eine entscheidende Rolle für die Stabilisierung dieses Flip-Flop-Systems [20, 21], indem die Orexin-Neurone der perifornicalen Area und des lateralen und posterioren Hypothalamus exzitatorisch auf die monoaminergen Kerngebiete wirken; ein Abfall monoaminerg-er Aktivität bewirkt einen verminderten hemmenden Einfluss der Monoamine auf das Orexin, sodass die Orexin-Neurone desinhibiert werden, damit wiederum verstärkt erregend auf die monoaminergen Gebiete wirken und damit wachheitsvermittelnd sind. Im Schlaf werden nicht nur die mo-

noaminergen Neurone, sondern auch die Orexin-Neurone durch die VLPO-Neurone in ihrer Aktivität gehemmt. Die Orexin-Neurone werden in ihrer Aktivität dabei auch durch den SCN gesteuert. Orexin trägt damit wesentlich zur Vermeidung eines stetigen Wechsels zwischen Wachen und Schlafen bei und stabilisiert beide Zustände über einen längeren Zeitraum hinweg. Geht man davon aus, dass ein Orexin-Neuron mit einem lokalen Interneuron über glutamaterge Synapsen in einer exzitatorischen reziproken Rückkopplungsschleife verbunden ist und gleichzeitig thalamische Neurone mit Hypocretin (Orexin) als Co-Transmitter innerviert, so muss sich dessen synaptische Effektivität mit jeder Transmitter-Ausschüttung verringern [22]. Demgegenüber steht ein nur langsamer Erholungsprozess: Die im aktiven Wachzustand abnehmende synaptische Stärke führt zu einem zunehmenden Schlafdruck und wäre damit ein Ausdruck für den homöostatischen Prozess S im Zwei-Prozess-Modell. Mittlerweile ist es gelungen, die wesentlichen Komponenten homöostatischer Veränderungen des geschilderten Orexin-Modells während der Schlaf- und Wachphase in Computer-Simulationen nachzubilden, einschließlich der Wirkung äußerer Weckreize, eines Zwischenschlafs oder Schlafentzugs [22].

Normalschlaf, Normvarianten und Altersverlauf

Im Allgemeinen wird eine Schlafdauer zwischen sechs und zehn Stunden als normal angesehen, sofern der Schlaf erholsam und die Tagesbefindlichkeit nicht eingeschränkt ist. Bei Erwachsenen liegt die durchschnittliche Dauer in Deutschland bei 7,25 Stunden [23]. Es gaben weniger als 15% der über 14-Jährigen an, wochentags länger als acht Stunden zu schlafen, an Wochenenden lag dagegen bei 25% die Schlafdauer bei über acht Stunden [24]. Bei mindestens einem Drittel der unter 35-Jährigen muss von einem sich aufsummierenden Schlafdefizit an Werktagen und einem kompensatorisch längeren Schlaf an Wochenenden ausgegangen werden, während Ältere offensichtlich kein Schlafdefizit während der Woche haben [24]. Physiologisch ist dieses „Nach-

holen“ des Schlafs notwendig, da ein kompletter oder partieller Schlafentzug zu einer immunologisch veränderten Situation führt, die auch bei wieder ausreichenden Bettzeiten noch weiter bestehen bleibt [25, 26]. Auch ist – zumindest in experimentellen Studien – die Schlafdauer an Wintertagen im Mittel 3,3 Stunden länger als an Sommertagen mit geringer interindividueller Varianz [27].

Neben dem „Normalschlaf“ sind Normvarianten der Schlaf-Schlaf-Rhythmik unterscheidbar [11]. Von physiologischen Kurz- beziehungsweise Langschläfern spricht man immer dann, wenn die durchschnittlich notwendige tägliche Schlafdauer weniger als 75% der altersentsprechenden Norm beziehungsweise mehr als zehn Stunden beträgt, ohne dass es zu Einbußen in der Tagesbefindlichkeit kommt. Kurz- und Langschläfer unterscheiden sich nicht nur in ihrer prinzipiellen Einstellung zum Schlafen; Kurzschläfer tolerieren zudem einen höheren homöostatischen „Schlafdruck“ während des Wachens, messbar an einer erhöhten Aktivität im Theta- und niedrigen Alpha-Frequenzbereich. Das Bedürfnis zum Mittagschlaf ist aus chronobiologischer Sicht sinnvoll, da durch ein Tagesnickerchen die tägliche Synchronisation unserer zirkadianen Systeme mit dem äußeren Hell-Dunkel-Wechsel auch unter zeitgeberfreien Bedingungen aufrechterhalten wird. Dabei ist der mittägliche Abfall – zum Beispiel des Blutdrucks und der Leistungsfähigkeit – durch die ultradiane Rhythmik dieser Parameter bestimmt, die nicht ursächlich durch die Mittagsmahlzeit ausgelöst, aber postprandial verstärkt wird. Die durch einen Mittagschlaf verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit, die Konsolidierung von Gelerntem ist mittlerweile in zahlreichen Studien belegt, ohne dass bei kürzeren Nickerchen bei ansonsten Schlafgesunden – auch älteren Menschen – der Nachtschlaf beeinträchtigt ist.

Zahlreiche Befunde unterstreichen den Einfluss des Lebensalters auf die zirkadiane Rhythmik. So zeigte sich, dass mit zunehmendem Alter der Morgentypus häufiger auftritt, während Jugendliche/Adoleszente überdurchschnittlich häufig dem Abendtypus zuzuordnen sind [28]. Mit fortschreitendem Lebensalter kommt es

offensichtlich zu einer Verkürzung und/oder Vorverlagerung der zirkadianen Rhythmik. Unter Einbeziehung des Zwei-Prozess-Modells wird damit auch die Schlafdauer beeinflusst: Bei einer Vorverlagerung der Rhythmik ist ein früheres Einschlafen möglich, und bei im Regelfall festen morgendlich Aufstehzeiten, zum Beispiel bedingt durch den Arbeitsbeginn, kann so die gewünschte Schlafdauer eher erreicht werden.

Diagnostische und therapeutische Ausblicke

Das reziproke Interaktionsmodell zur internen Schlafregulation steht nicht nur in guter Übereinstimmung mit Befunden bei Gesunden, sondern auch mit den bekannten Neurotransmitterveränderungen bei psychischen Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Serotonin-/Nordrenalin-Mangel bei Depressionen mit parallel deutlich früherem und vermehrtem Auftreten des REM-Schlafes. Die zentrale Rolle des Verhältnisses zwischen aminergen und cholinergen Neurotransmitterniveaus führte zur Annahme, dass dieses Verhältnis pharmakologisch beeinflussbar ist und damit zum Einsatz nicht nur von Benzodiazepinrezeptoragonisten, sondern zunehmend auch von sedierenden Antidepressiva und niederpotenten Antipsychotika als Schlafmittel. Umgekehrt lassen sich die pharmakologischen Effekte – zum Beispiel unter der Gabe selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer – meist in einer deutlich verlängerten REM-Latenz – zumindest bei Therapiebeginn – nachweisen.

Vor dem physiologischen Hintergrund einer wesentlichen Rolle des Cortisols bei erwarteten externen Weckungen beziehungsweise der Schlafdauer ist der erhöhte Cortisol-Spiegel bei manifesten Depressionen, aber auch am Abend und in der Nacht bei Patienten mit primärer beziehungsweise psychophysiologischer Insomnie von großer Bedeutung [29]. Dies gilt umso mehr, als die Höhe des Cortisol-Plasma-Spiegels am Abend mit der Anzahl der nachfolgenden nächtlichen Wachvorgänge korreliert und sich so neben dem psychologischen Circulus vitiosus der Insomnie auch ein neuroendo-

kriner Teufelskreis bei den Betroffenen einstellt, sodass erhöhte Cortisol-Werte nicht nur ein auslösender, sondern auch ein aufrechterhaltender Faktor der Erkrankung sind und die Chronifizierung begünstigen [30]. Die Bedeutsamkeit der frühzeitigen Diagnostik und Therapie der Insomnie zur Verhinderung der Chronifizierung wird damit auch auf neuroendokriner Ebene unterstrichen. Interessanterweise senken sedierende Antidepressiva nicht nur den Cortisol-Spiegel bei Insomnie-Patienten, sondern steigern auch die Melatonin-Ausschüttung. Sie regulieren damit auf verschiedenen neuroendokrinen Ebenen die Schlafregulation. Unter Berücksichtigung zirkadianer Aspekte der Schlaf-Wach-Regulation ist es wichtig zu bedenken, dass die Wirkung von Licht und auch von Medikamenten vom Zeitpunkt ihres Einsatzes relativ zum Melatonin-Maximum respektive Temperaturniveau abhängig ist.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Rodenbeck

Institut für Physiologie, Abt. Schlafmedizin,
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Sankt-Hedwig-Krankenhaus
Große Hamburger Str. 5–11, 10115 Berlin
arodenb@gwdg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Schulz H (2011) Die Entwicklung der Schlafstadienklassifikation. In: Schulz H, Geisler P, Rodenbeck A (Hrsg) Kompendium der Schlafmedizin, 17. Ergänzungslieferung, Kap. I – 9.3.1. ecomed MEDIZIN, Landsberg
- Hardeland R, Balzer I, Poeggeler B et al (1995) On the primary functions of melatonin in evolution: mediation of photoperiodic signals in a unicell, photooxidation, and scavenging of free radicals. *J Pineal Res* 18(2):104–111
- Born J, Wagner U (2009) Sleep, hormones, and memory. *Obstet Gynecol Clin North Am* 36:809–829
- Stickgold R, Walker MP (2007) Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med* 8(4):331–343
- Diekelmann S, Born J (2010) The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 11(2):114–126
- McCarley RW, Hobson JA (1975) Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* 189:58–60
- Hobson JA, Schmajuk NA (1988) Brain state and plasticity: an integration of the reciprocal interaction model of sleep cycle oscillation with attentional models of hippocampal function. *Arch Ital Biol* 126(4):209–224
- Fehm HL, Born J (1991) Evidence for entrainment of nocturnal cortisol secretion to sleep processes in human beings. *Neuroendocrinology* 53(2):171–176
- Born J, Fehm HL (1998) Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106(3):153–163
- Rodenbeck A, Stoll C, Kunz D (2010) Der Einfluss von Licht auf den Schlaf. In: Schulz H, Geisler P, Rodenbeck A (Hrsg) Kompendium der Schlafmedizin, 16. Ergänzungslieferung, Kap. IV-3.1.1.3. ecomed MEDIZIN, Landsberg
- Rodenbeck A (2007) Chronobiologie. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (Hrsg) Enzyklopädie der Schlafmedizin. Springer, Berlin, S 212–217
- Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM et al (2001) Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci* 21:6405–6412
- Sack RL, Auckley D, Auger RR et al (2007a) Circadian rhythm sleep disorders: Part I, Basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep* 30:1460–1483
- Sack RL, Auckley D, Auger RR et al (2007b) Circadian rhythm sleep disorders: Part II, Advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *Sleep* 30:1484–1501
- Späth-Schwalbe E, Schöller T, Kern W et al (1992) Nocturnal adrenocorticotropic and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 75(6):1431–1435
- Borbély AA (1982) A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1(3):195–204
- Daan S, Beersma DG, Borbély AA (1984) Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 246(2 Pt 2):R161–R183
- Achermann P, Dijk DJ, Brunner DP, Borbély AA (1993) A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Res Bull* 31:97
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE (2001) The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 24:726–731
- Tsujino N, Sakurai T (2009) Orexin/Hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev* 61:162–176
- Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437:1257–1263
- Postnova S, Voigt K, Braun HA (2009) A mathematical model of homeostatic regulation of sleep-wake cycles by hypocretin/orexin. *J Biol Rhythms* 24(6):523–535
- Ohayon MM, Zulley J (2001) Correlates of global sleep dissatisfaction in the German population. *Sleep* 24:780–787
- Meier U (2004) Das Schlafverhalten der deutschen Bevölkerung – eine repräsentative Studie. *Somnologie* 8:87–94
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E (1999) Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354(9188):1435–1439
- Ruiz FS, Andersen ML, Martins RC et al (2010) Immune alterations after selective rapid eye movement or total sleep deprivation in healthy male volunteers. *Innate Immun* [Epub ahead of print]

27. Wehr T (1991) The duration of human melatonin secretion and sleep respond to changes in day-length (photoperiod). *J Clin Endocrinol Metab* 73:1276–1280
28. Ando K, Kripke DF, Ancoli-Israel S (2002) Delayed and advanced sleep phase symptoms. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 39(1):11–18
29. Rodenbeck A, Huether G, Rütger E, Hajak G (2002) Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. *Neurosci Lett* 324(2):159–163
30. Rodenbeck A, Hajak G (2001) Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Rev Neurol (Paris)* 157(11 Pt 2):57–61

Robert Koch-Institut priorisiert die wichtigsten Infektionserreger

Das Robert Koch-Institut hat 127 Infektionserreger nach ihrer Bedeutung für die epidemiologische Forschung und Überwachung priorisiert. „Es galt, Erreger von Infektionen in Deutschland nach Wichtigkeit zu klassifizieren und zwar in nachvollziehbarer Weise, nach definierten Kriterien, nicht zuletzt, um Ressourcen gezielt zu nutzen“, sagt RKI-Präsident Reinhard Burger. Ihre Arbeit haben die RKI-Wissenschaftler bei der Fachzeitschrift *PLoS ONE* (10/2011) veröffentlicht, eine deutsche Fassung ist im *Epidemiologischen Bulletin* des Robert Koch-Instituts in der Ausgabe 44 vom 7.11.2011 erschienen.

Ergebnis der Bewertung ist eine Einteilung der Erreger in vier Prioritätsgruppen. Die Gruppe mit der höchsten Priorität umfasst 26 Erreger. Darunter sind solche, die seit Jahren bereits einen großen Raum im Öffentlichen Gesundheitsdienst und im Infektionsschutz einnehmen, wie HIV, Influenza, Legionellen, Masern oder Tuberkulose. In dieser Gruppe finden sich auch Erreger, die häufig im Krankenhaus übertragen werden oder aufgrund von Resistenzen mit Antibiotika schwer zu behandeln sind, etwa *Klebsiella* oder *Staphylococcus aureus* (einschließlich der multiresistenten *S. aureus*, MRSA). Auch Erreger, die in der Öffentlichkeit bislang eher weniger wahrgenommen wurden, wie *Campylobacter*, *Helicobacter pylori* oder das Respiratorische Synzytial Virus, (RSV) erhielten die höchste Priorität.

„Es ist auch im internationalen Vergleich die erste Priorisierung dieser Art mit einer derart systematischen und transparenten Evidenzbasis“, unterstreicht Gérard Krause, Leiter der Abteilung für Infektions-epidemiologie. Die RKI-Wissenschaftler entwickelten und verfeinerten die Priorisierungs-Methode in den vergangenen Jahren, eine erste Veröffentlichung zum Thema war 2004 erschienen.

Nach Erstellung einer Liste mit 127 in Deutschland vorkommenden Krankheitserregern wurden zehn Bewertungskriterien entwickelt, darunter Sterblichkeit, Häufigkeit, Krankheitslast und Therapiemöglichkeit. Diese Kriterien wurden nach ihrer Bedeutung für die Surveillance und die epidemiologische Forschung gewichtet (Werte von 0 bis 10). Dann wurden bei jedem Krankheitserreger die zehn Kriterien bewertet (mit +1, 0 oder -1) und mit dem Gewichtungsfaktor multipliziert. Die Summe ergab die Gesamtwertung eines Erregers. Die Rangfolge wurde in vier Wertebereiche gruppiert (höchste, hohe, mittlere und niedrige Priorität). An dem mehrstufigen (Delphi-)Verfahren nahmen neben den RKI-Wissenschaftlern 72 Experten aus wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Referenzlaboratorien und dem Öffentlichen Gesundheitsdienst teil.

„Neben der Transparenz hat unsere Methode auch den Vorteil, dass andere Institutionen im Bereich der Infektionsforschung große Teile des Verfahrens übernehmen und durch spezifische Elemente erweitern können, um eine eigene Priorisierung zu erstellen“, erläutert Gérard Krause.

Die aktuellen Veröffentlichungen sind im Internet abrufbar:

- *Epidemiologisches Bulletin* 44/2011: www.rki.de > Infektionsschutz > *Epid. Bulletin*
- Balabanova Y, Gilsdorf A, Buda S et al (2011) Communicable Diseases Prioritized for Surveillance and Epidemiological Research: Results of a Standardized Prioritization Procedure in Germany 2011. *PLoS ONE* 6(10): e25691. doi: 10.1371/journal.pone.0025691

Weitere Informationen:

- www.rki.de > Infektionsschutz > Priorisierung