

Phänomenologie, Funktion und Physiologie des Schlafes

Hans-Günter Weeß · Ralf Landwehr

Zusammenfassung Der Schlaf wurde lange Zeit als das „unbekanntes Drittel“ des menschlichen Lebens betrachtet. Er wurde als ein rein passiver Prozess angesehen und sowohl von der klinischen als auch wissenschaftlichen Psychologie, ebenso wie von der Medizin, lange Zeit vernachlässigt. In den vergangenen Dekaden ist jedoch der Erkenntnisgewinn der wissenschaftlichen und klinischen Schlafforschung sprunghaft angestiegen. Tatsächlich stellt der Schlaf einen hoch komplexen, dynamischen und nach strengen Regeln ablaufenden physiologischen Prozess mit Auswirkungen auf das Bewusstsein im Wachen dar. Er wird als eigenständiger organischer Zustand verstanden. Funktional hat er eine wichtige Bedeutung für den Wachzustand. Der Schlaf wird in die NonREM-Stadien N1, N2 und N3 unterschieden. Ihnen werden beispielsweise wichtige Bedeutungen für physiologische Erholungsprozesse, aber auch für die Gedächtnisbildung zugeschrieben. Der REM-Schlaf (Rapid Eye Movement Sleep) ist wesentlich an der Entwicklung des zentralen Nervensystems beteiligt, hat Einfluss auf das emotionale Befinden während des Wachens und eine wichtige Bedeutung für Lern- und Gedächtnisprozesse. Schlafen und Wachen werden von zahlreichen Neurotransmittern und anderen Botenstoffen im Gehirn gesteuert.

Schlüsselwörter

- ◉ Schlaf
- ◉ Schlafstadien
- ◉ Funktion
- ◉ Physiologie
- ◉ Neurotransmitter
- ◉ Hormone

Korrespondenzadressen

◉ Dr. Hans-Günter Weeß
Interdisziplinäres Schlafzentrum
Pfalzkrankenhaus
Weinstraße 100
76889 Klingenstein
hans-guenter.weess@pfalzkrankenhaus.de

◉ Dr. Ralf Landwehr
Neurologische Klinik
Westpfalz-Krankenhaus
Hellmut-Hartert-Straße 1
67655 Kaiserslautern

Phänomenologie des Schlafes

Das Wort „Schlaf“ ist altgermanischen Ursprungs und eine Nominalbildung zu „schlafen“ (gotisch „sleps“ und alt- und mittelhochdeutsch „slaf“). Auch das niederländische „slaap“ und englische „sleep“ gehen auf diesen Ursprung zurück. „Schlafen“ bedeutet ursprünglich „schlapp werden“ und ist mit dem Eigenschaftswort „schlaff“ verwandt.

Die Geschichte der modernen Schlafforschung beginnt im Jahre 1928 mit der Entdeckung des Elektroencephalogramms durch den deutschen Psychiater Hans Berger. Seither ist es möglich, die elektrische Aktivität des Gehirns zu registrieren und mit bestimmten Bewusstseinszuständen, z.B. der Schlafentiefe zu korrelieren. Heute werden zur routinemäßigen Beschreibung des Schlafes die Rhythmen und Graphoelemente des Schlaf-EEGs nach den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (2007), welche die ebenfalls auf Erfahrungswis-

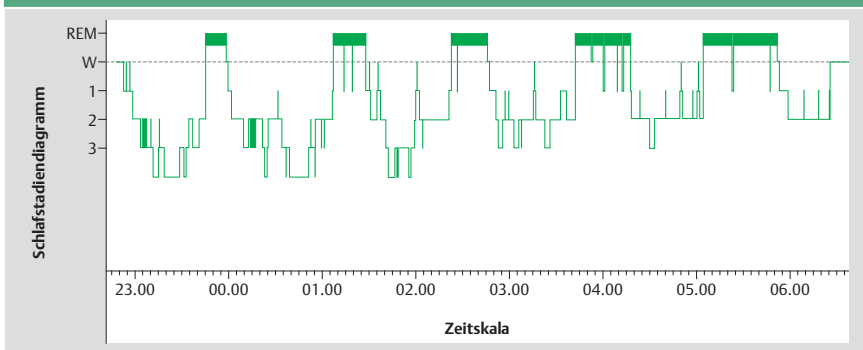
sen beruhenden Richtlinien eines internationalen Expertengremiums unter dem Vorsitz von Rechtschaffen und Kales (1968) abgelöst haben, interpretiert. Darüber hinaus wurden standardisierte Regeln für kardiorespiratorische Aspekte der Polysomnografie (PSG) zur Erkennung von Schlafstörungen von der AASM vorgeschlagen.

Nach den Kriterien der AASM (2007) können fünf verschiedene Schlafstadien inklusive dem Wachzustand unterschieden werden, deren Charakteristika hinsichtlich EEG (Elektroencephalogramm), EOG (Elektrookulogramm) und EMG (Elektromyogramm) in **Tab. 1** dargestellt werden. Das Schlafstadium I (N1) beschreibt den Übergang zwischen Wachen und Schlafen, eine Art Dösen, das Schlafstadium N2 den stabilen Schlaf und das Stadium N3 den Tiefschlaf. Das Stadium REM (engl.: Rapid Eye Movement) wird auch als Traumschlaf, Paradoxe Schlaf oder Aktiver Schlaf bezeichnet.

Der Anteil der Schlafstadien I (N1) und II (N2) am Gesamtschlaf eines gesunden, etwa 30 Jahre alten Schlafers liegt bei ca. 55–60%. Der Tief- oder auch Slow-Wave-Schlaf wird durch das Schlafstadium III (N3) beschrieben, sein Anteil liegt bei ca. 15–25%. Der REM-Schlaf umfasst in der Regel 20–25% der gesamten Schlafmenge. Der Wachanteil während der Schlafperiode wird in der Regel mit weniger als 5% am Gesamtschlaf angegeben. Der Anteil der Schlafstadien an der Gesamtschlafmenge variiert mit dem Alter und dem Geschlecht. Beim Neugeborenen findet sich ein REM-Schlaf-Anteil von ca. 50%, welcher bis zum Erwachsenenalter auf ca. 15–25% zurückgeht. Der Slow-Wave-Anteil nimmt im Gegensatz zu Frauen bei Männern ab dem 50. Lebensjahr kontinuierlich ab. Möglicherweise ergeben sich zwischen Rückgang des Tiefschlafs und

Tab. 1 Charakteristika der verschiedenen Schlafstadien nach AASM.

Stadium	EEG	EOG	EMG	Anteile (mittleres Lebensalter: ca. 30 Jahre)
WACH	dominierende Alpha- u. Beta-Aktivität	Lidschläge, rasche Augenbewegungen	hoher Tonus, Bewegungsartefakte	<5%
NREM I	Theta-Aktivität, (Verteizacken)	langsame, z. T. rollende Augenbewegungen	Abnahme des Muskeltonus (<SW)	ca. 5%
NREM II	Theta-Aktivität, K-Komplexe, Schlafspindeln	keine Augenbewegungen, EEG-Artefakte	Abnahme des Muskeltonus (<SI)	ca. 45–55%
NREM III	Delta-Aktivität >20%, <50%	keine Augenbewegungen, EEG-Artefakte	Abnahme des Muskeltonus (<SII)	ca. 15–25%
REM	Theta- (auch langsame Alpha-) Aktivität, Sägezahnwellen	konjugierte, rasche Augenbewegungen (Rapid Eye Movements)	niedrigster mittlerer Tonus, z. T. phasische Aktivierung (<SIV)	ca. 20–25%

Abb. 1 Typisches Schlafprofil eines gesunden jungen Mannes. (Es werden fünf Schlafzyklen durchlaufen. Deutlich zu sehen ist der höhere Tiefschlafanteil im ersten Nachtdrittel. Im letzten Nachtdrittel kann eine Zunahme des REM-Schlaf-Anteils beobachtet werden.)

verkürzter Lebenserwartung der Männer im Vergleich zu Frauen Zusammenhänge. Die einzelnen Schlafstadien verteilen sich auf charakteristische Art und Weise über die Schlafperiode (► **Abb. 1**).

Innerhalb eines Schlafzyklus, von denen von einem gesunden Schläfer je nach Schlafdauer und interindividueller Varianz vier bis sieben pro Nacht durchlaufen werden, tritt beim Einschlafen zuerst oberflächlicher Schlaf (N1) und in rascher Folge stabiler Schlaf (N2) und Tiefschlaf (N3) auf. Zuletzt kann REM-Schlaf beobachtet werden. Letzterer schließt einen Schlafzyklus ab. Jeder Schlafzyklus hat eine zeitliche Dauer von ca. 70–110 Minuten. Mit der Anzahl der durchlaufenen Schlafzyklen innerhalb einer Schlafperiode nimmt der Anteil des Tiefschlafes (N3) kontinuierlich ab und der Anteil des REM-Schlafes kontinuierlich zu.

Die Dauer einer nächtlichen Schlafperiode ist intraindividuell sehr stabil, im interindividuellen Vergleich ist sie jedoch sehr variabel und wird durch vielerlei Faktoren beeinflusst. In der Regel schlafen junge Erwachsene werktags ca. 7,5 Stunden und am Wochenende ca. 8,5 Stunden. Extreme Schlafzeiten zwischen 4 und 12 Stunden sind jedoch durchaus beobachtbar und nicht von vornherein als pathologisch einzustufen. Entscheidend für die Diagnosestellung einer Schlafstörung ist neben der nächtlichen Schlafqualität auch das Befinden am Tage. Bei vielen Schlafstörungen, vor allem den Ein- und Durchschlafstörungen, kommt dem eingeschränkten Leistungsvermögen oder psychosozialen Veränderungen am Tage bei der Diagnosestellung eine entscheidende Bedeutung zu.

Zusammenhänge zwischen Schlafdauer und Lebenserwartung werden diskutiert. Eindeutige Aussagen lassen sich aufgrund methodischer Einschränkungen einzelner Studien nicht treffen. Es bestehen Hinweise, dass eine durchschnittliche Schlafdauer über 9 Stunden und unter 5 Stunden mit einer etwas verkürzten Lebenserwartung in Zusammenhang stehen könnte.

Funktion und Bedeutung des Schlafes

Die Grundlage für die Entwicklung von Ruhe- und Aktivitätszyklen gab die Erdrotation mit ihrem für alle Organismen unveränderlichen Rhythmus von Tag und Nacht. Die Blüten von Pflanzen öffnen und schließen sich in Abhängigkeit zur Tageszeit. Selbst Einzeller wie die Geißelalge *Gonyaulax polyedra* richten ihre Aktivität nach dem Sonnenstand. Solche Beobachtungen an wenig entwickelten Organismen legen die Vermutung nahe, dass schon früh in der Evolution Anpassungen an die Licht- und Temperaturverhältnisse stattgefunden haben, um die metabolische Aktivität zu regulieren.

Das Wissen um die Bedeutung des Schlafes ist jedem Einzelnen bei Schlafmangel oder Schlafstörungen direkt erfahrbar. Eine wissenschaftliche Annäherung an das Thema stellt sich ungleich schwieriger dar. Trotz intensiver Schlafforschung, beginnend etwa mit der Beschreibung des REM-Schlafes 1953, wurden bisher so wichtige Fragen, wie die nach der Funktion des Schlafes, nur in Ansätzen beantwortet.

Non-REM-Schlaf kann als ein anaboler Zustand verstanden werden, welcher durch physiologische Wachstums- und Erholungsprozesse der Organsysteme, z.B. Immunsystem, Nervensystem, Muskeln und Knochenbau charakterisiert ist. Im Folgenden können nur exemplarisch einige Beispiele genannt werden.

Das Wachstumshormon (Somatotropes Hormon; STH; s.u.) wird in der ersten Hälfte der Schlafperiode bei biologischem Nachtschlaf maximal ausgeschieden. Es wird in der Hirnanhangdrüse (Hypophyse) gebildet – einem kleinen Organ an der Unterseite des Gehirns. Dort werden auch eine Reihe anderer Hormone produziert, die Signale an die Schilddrüse oder die Nebennierenrinde weiterleiten. Dem STH werden neben der wichtigen Bedeutung für das Körperwachstum bei Kindern, anabole Wirkungen für Knochen, Muskeln und Leber zugeschrieben. Außerdem er-

höht STH den Blutzuckerspiegel und wirkt auf die Fettzellen lipolytisch, d.h. fettabbauend. Kortisol, ein körpereigenes (Stress-)Hormon der Nebennierenrinde, wird in der zweiten Hälfte der Schlafperiode maximal ausgeschüttet.

Auch ein Zusammenhang zwischen zahlreichen Komponenten des Immunsystems und Schlaf wird diskutiert, wobei die Befunde in beide Richtungen weisen, d.h. es wurden sowohl stimulierende als auch inhibitorische Einflüsse auf das Immunsystem bei Schlafzugsstudien gezeigt. Bei einem Versuch wurden Ratten 24 Stunden am Schlafen gehindert. Verglichen mit der Kontrollgruppe war der Anteil an weißen Blutkörperchen um 20% reduziert, was auf eine signifikante Veränderung des Immunsystems hindeutet. Schlaf fördert beispielsweise die Wundheilung. Es konnte gezeigt werden, dass Schlafentzug die Heilung von Brandwunden bei Ratten negativ beeinflusst. Vergleicht man verschiedene Tierarten, so ist die Tiefschlafphase von Neugeborenen umso länger, je weniger entwickelt das Baby geboren wird.

Der Wachzustand kann als wiederkehrende, vorübergehende hyperaktive katabolische Phase definiert werden, während derer der Organismus Nahrung aufnimmt und sich fortpflanzen kann. Während des REM-Schlafes finden in erster Linie Prozesse statt, die mit dem psychischen Befinden und dem intellektuellen Leistungsvermögen assoziiert sind.

Die ontogene Theorie besagt, dass die Vorgänge während des REM-Schlafes von Neugeborenen besonders wichtig für die Entwicklung des jungen Organismus zu sein scheinen. Neugeborene schlafen ohnehin sehr viel, aber während ihres Schlafes findet sich, im Vergleich zur gesamten Lebensspanne, mit 50% der höchste Traumschlafanteil. So wird dem REM-Schlaf, insbesondere während der ersten Lebensmonate, eine wichtige Funktion für die Ausdifferenzierung des Gehirns, insbesondere des visuellen Systems, zugeschrieben. Befürworter dieser Theorie vermuten, dass die Atonie der Skelettmuskulatur während des REM-Schlafes eine Stimulation des Gehirns ermöglicht, ohne dass die hierfür notwendigen Bewegungen tatsächlich ausgeführt werden müssen. Bereits im fötalen Entwicklungsstadium werden während des REM-Schlafes Atembewegungen ausgeführt, welche dem REM-Schlaf eine Bedeutung bei der Einübung zukünftig notwendiger Verhaltensweisen zuschreiben könnte. Einige Forscher sind der Ansicht, dass seltene

und nicht immer notwendige, aber für die Erhaltung der Art notwendige Verhaltensweisen während des REM-Schlafes regelhaft gezeigt und trainiert werden, so beispielsweise die eng an den REM-Schlaf gekoppelte Erektion des Mannes und erhöhte Vaginaldurchblutung der Frau. REM-Mangel von Kleinkindern führt zu späteren Entwicklungsproblemen. In Studien, die den Effekt von Schlafmangel an Kleinkindern untersuchten, finden sich Belege, dass Schlafmangel zu Verhaltensstörungen, permanenten Schlafproblemen, reduzierter Gehirnmasse und einer ungewöhnlich hohen Nervenzellsterblichkeit führen kann.

Als wissenschaftlich gesichert gilt der Zusammenhang zwischen Schlaf und Lern- und Gedächtnisprozessen. Jenkins und Dallenbach konnten 1924 erstmals experimentell nachweisen, dass Lernaufgaben, die vor einer Schlafperiode dargeboten werden, besser behalten werden als Aufgaben vor einer Wachperiode derselben Dauer. Dieser das Lernen begünstigende Effekt wurde in vielen experimentellen Untersuchungen belegt, und in der Folge wurden bestimmten Schlafstadien besondere Rollen für Gedächtnisprozesse zugewiesen.

Dem REM-Schlaf wird dabei eine wichtige Bedeutung für das prozedurale Gedächtnis zugewiesen. Insbesondere Studien in der jüngeren Vergangenheit lassen einen Zusammenhang zwischen Non-REM-Schlaf und der deklarativen Gedächtnisleistung vermuten. Die gewonnenen Erkenntnisse sind nicht nur von akademischem Charakter, sondern könnten auch die von Patienten mit Schlafstörungen häufig geklagten Gedächtniseinschränkungen wissenschaftlich absichern.

Der Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und emotionalem Erleben findet vor allem in der Therapie von psychischen Störungen seine praktische Anwendung. In der Depression kann sich ein erhöhter REM-Druck in Form einer verkürzten REM-Latenz (Zeitspanne nach dem Einschlafen bis zum Auftreten der ersten REM-Phase), erhöhtem REM-Anteil und erhöhter REM-Dichte manifestieren. Schlafentzugsstudien, mit dem Ziel der REM-Suppression, konnten eindrucksvoll den stimmungsaufhellenden Effekt nach einer Nacht (REM-)Schlafentzug demonstrieren.

Um den Effekt des Schlafentzugs über einige Tage zu erhalten, kann an den Schlafentzug eine Schlafphasenverlängerung anschließen. Wachtherapie mit Schlafphasenverlängerung zählt zu den

Standardbehandlungsmethoden in der stationären Depressionsbehandlung und wird zusätzlich zur medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlung angewandt. Oft geht eine Wachtherapie auch mit einer gleichzeitigen Lichttherapie einher, welche zusätzlich den zirkadianen Rhythmus beeinflusst. Ein großer Vorzug des Schlafentzugs als Behandlungsmethode bei Depressionen ist das Fehlen von Nebenwirkungen.

Physiologie des Schlafes

Entgegen früherer Annahmen stellt der Schlaf einen komplexen, hoch aktiven Zustand dar. Er kann infolge der zyklischen Schlafstadienabfolge, dem Wechsel von Non-REM- und REM-Schlaf als ein dynamischer Zustand verstanden werden. Während des Schlafes unterliegen in Abhängigkeit zum Schlafzustand multiple physiologische Systeme und Parameter einem dynamischen Wandel. Der gegenwärtige wissenschaftliche Erkenntnisstand ist geprägt von der deskriptiven Beschreibung dieser physiologischen Systeme, kausale Zusammenhänge werden z.T. nur in Ansätzen verstanden.

Auf behavioraler Ebene ist Schlaf ein gegenüber dem Wachen, aber auch dem Winterschlaf und quantitativen Bewusstseinsstörungen (bis hin zum Koma) abgrenzbarer Zustand mit charakteristischer Körperlage, reduzierter motorischer Aktivität und verminderter Reagibilität sensomotorischer Systeme gegenüber internen und externen Stimuli. Die neuronale Aktivität ist hingegen nicht generell reduziert, im REM-Schlaf sogar sehr hoch. Bezüglich des Bewusstseinszustandes ist es wahrscheinlich sinnvoll, NREM-Schlaf und REM-Schlaf als jeweils separate und auch auf physiologischer Ebene deutlich differente Zustände abzugrenzen. Somit können Wachen, NREM-Schlaf und REM-Schlaf als eigenständige physiologische Zustände mit jeweils charakteristischen Eigenschaften klassifiziert werden.

Im Folgenden werden die physiologischen schlafbezogenen Veränderungen im Neurotransmitter-Stoffwechsel, die hormonelle Zyklik und die Temperaturregulation näher beleuchtet.

Neurotransmittersysteme

Der Wachzustand wird aktiv aufrechterhalten durch vorwiegend glutamaterge, daneben auch cholinerge Neurone des as-

zendierenden retikulären aktivierenden Systems (ARAS) im Hirnstamm. Sie erreichen den posterioren Hypothalamus, das Orbitofrontalhirn, und über weitere exzitatorische Bahnen die Kerne des unspezifischen thalamokortikalen Projektionsystems. Weitere aktivierende Projektionen zum Kortex sind noradrenerg, cholinerg, hypokretinerg, histaminerg und peptiderg. Elektrophysiologisches Korrelat der diffusen tonischen und phasischen Aktivierung ist die niedrigamplitudige, hochfrequente Aktivität im EEG.

Schlaf wird induziert durch eine aktive GABAerge Herunterregulation des tonischen Aktivitätsniveaus des ARAS während des Wachens. Hierfür nimmt das Aktivitätsniveau parasymphatischer Zentren im Bereich des anterioren Hypothalamus, der Area praeoptica und der Nuclei tractus solitarii zu, ebenso das von serotonergen Neuronen der Raphe-Kerne. REM-Schlaf wird induziert durch eine Aktivierung der cholinergen Transmission und eine reziproke Hemmung der serotonergen Transmission (s. u.).

Etwa zwei Drittel der kortikalen Neurone sind glutamaterg. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Transmitter mit einer essenziellen Funktion für die gesamte kortikale Aktivität im Wachzustand.

GABA ist der wichtigste und am weitesten verbreitete inhibitorische Transmitter im ZNS. Es bindet an GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren, von denen die GABA_A-Rezeptoren die entscheidenden sedierenden bzw. schlaffördernden sowie anxiolytischen und muskelrelaxierenden Effekte vermitteln. Pharmakologisch wichtig ist der Rezeptor als Bindungsstelle von Benzodiazepinen, Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten, Barbituraten und Alkohol. Benzodiazepine und vor allem Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten werden nicht nur als Tranquilizer bei psychischen Störungen eingesetzt, sondern finden ebenso einen weiten Einsatzbereich als Schlafmittel.

Noradrenalin hat eine zentrale Funktion in der Regulation des Arousalstatus oder Wachheitsniveaus. Die Aktivierung noradrenerger Kerngebiete in Locus coeruleus, ventrolateraler Medulla oblongata und Area praeoptica induziert eine deutliche tonische und phasische Erhöhung des Vigilanzniveaus über ausgedehnte Projektionen zum Frontalhirn und dem gesamten Neokortex. Komplex ist der Einfluss auf den REM-Schlaf mit Modulation der cholinergen Aktivität: Die Stimulation zentraler α_1 -Rezeptoren scheint eine REM-Inhibition zu bewirken, während

durch die Aktivierung von β -Rezeptoren REM-Schlaf induziert wird.

Während die dopaminergen Systeme einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung des Arousal-Niveaus und der kortikalen und behavioralen Aktivität am Tage liefern, sind sie wahrscheinlich an der Schlafregulation nur in geringem Ausmaß beteiligt.

Wichtigstes serotonerges Kerngebiet im ZNS sind die Raphe-Kerne von Mittelhirn, Pons und Medulla. Die rostralen Anteile haben ausgedehnte ascendierende Projektionen zu Thalamus, Hypothalamus und (insbesondere frontalen) Kortex, die caudalen Anteile descendierende Projektionen zum Rückenmark. Während Serotonin tagsüber aktivierende und mehr noch stimmungsaufhellende Wirkungen zeigt, ist es nachts entscheidend für die Entstehung des Schlafes insgesamt und besonders die Tiefschlafregulation. Die Serumkonzentration von Serotonin im Schlaf korreliert direkt mit dem prozentualen Ausmaß des Tiefschlafs.

Im zentralen Nervensystem sind histaminerge Neurone im posterioren Hypothalamus in hoher Konzentration nachweisbar. Sie besitzen sowohl aufsteigende als auch absteigende Projektionen und sind an der Regulation des Wachheitsniveaus, an der zirkadianen Rhythmik des Nucleus supra-chiasmaticus und vielen weiteren, z. B. kognitiven Prozessen, beteiligt.

Azetylcholin wird aus den terminalen Endigungen thalamischer und kortikaler Neurone in hohen Konzentrationen freigesetzt. Seine wichtigste Funktion ist die zyklische Induktion der REM-Phasen durch vorwiegend muskarinerge Rezeptoren. Mit der Aktivierung von REM-Schlaf geht eine Inhibition des Tiefschlafs einher. Cholinerges und serotonerges (teilweise auch noradrenerges) System wirken in der Regulation der Schlafzyklik reziprok. Dementsprechend haben Pharmaka mit cholinergem oder anticholinergem Profil meist ausgeprägte Effekte auf die Parameter REM-Latenz, -Anteil und Dichte.

Die Peptidhormone Hypokretin 1 und 2 (Orexin A und B) werden aus einem Vorläuferprotein ausschließlich in maximal 100 000 Neuronen des dorsalen, lateralen und posterioren Hypothalamus sowie des Nucleus perifornicalis gebildet. Sie projizieren diffus in nahezu alle Bereiche des Kortex und in subkortikale Kerngebiete (vor allem Thalamus, Teile des limbischen Systems und Nucleus subthalamicus), sowie in die dorsale Medulla. Hypokretinerge Neurone scheinen vorwiegend exzita-

torisch auf die Wachheit fördernde Systeme zu wirken. Ihre Aktivität nimmt im Tagesverlauf kontinuierlich zu mit einem Maximum am Abend. Neben der tonischen Komponente zur Wachstimulation scheint Hypokretin die Funktion eines „Flip-Flop-Schalters“ mit Stabilisierung des jeweils aktuellen Vigilanzgrades zu haben. Außerdem besitzen die Hypokretine neben der Wach-Schlaf-Regulation erst teilweise geklärte Einflüsse auf den Energiehaushalt, die zentrale Schmerzverarbeitung und die Modulation von Affekten und Aufmerksamkeit. Neuere Befunde zeigen einen Mangel an Hypokretin im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie. Diese Befunde sind geeignet die hohe Ausprägung an Tagesschläfrigkeit mit zum Teil imperativem Einschlafen in sozial unerwünschten Situationen bei diesen Patienten zu erklären.

Dem vorwiegend inhibitorisch wirkenden Neuromodulator Adenosin wird eine wichtige Funktion in der Wach-Schlaf-Regulation zugeschrieben. Es hemmt exzitatorische Neurone (z. B. noradrenerg, cholinerg) ebenso wie inhibitorische (z. B. GABAerg). Es reduziert den zellulären Metabolismus und damit den Energieumsatz der Neurone.

Temperaturregulation

Die Körperkerntemperatur zeigt eine ausgeprägte Tagesrhythmik mit einem Maximum am Abend vor dem Einschlafen und einem Absinken während der Nacht bis zum Minimum am frühen Morgen. Die Amplitude dieser Temperaturkurve kann bis zu 1°C erreichen. Das Einschlafen wird durch das vorangehende Temperaturmaximum begünstigt. Die Schläfrigkeit wird hingegen maximal während des Temperaturminimums (Nadir) in den frühen Morgenstunden. Zwischen NREM- bzw. REM-Schlaf und Körperkerntemperatur besteht keine enge Beziehung, aber die Kontrolle der Körpertemperatur zeigt im NREM-Schlaf einen erniedrigten Set-Point. Im REM-Schlaf verhält sich der Körper dagegen quasi wechselwarm, denn die zentrale Regulation der Körperkerntemperatur setzt in diesem Stadium aus. Daher werden Mechanismen der Temperaturregulation wie Kältezittern und Schwitzen von diesem Prozess abgekoppelt. Schlafentzugsexperimente dokumentieren eine Unabhängigkeit von Schlaf-Wach-Rhythmus und Temperatur-

rhythmus als jeweils eigenständige zirkadiane Rhythmen.

Hormonelle Sekretion

Der endogene Schrittmacher des Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus (SCN) generiert und synchronisiert zirkadiane Rhythmen zahlreicher physiologischer Prozesse. Die Rhythmen werden auf zahlreichen Ebenen moduliert und modifiziert. Sie sind letztlich Produkt einer komplexen Interaktion des Outputs des zirkadianen Schrittmachers, neuroendokriner Rückkopplungsschleifen (feed back), periodisch wechselnder Verhaltensmuster einschließlich der Schlaf-Wach-Rhythmik, Einflüssen von Licht, sozialen Zeitgebern, Geschlecht und Alter. Nach neueren Erkenntnissen sind nahezu alle Zellen des Körpers in der Lage, ihre Aktivität in einem zirkadianen Rhythmus zu variieren. Die Impulse des zentralen Rhythmusgebers im SCN sind dieser basalen zellulären Rhythmik übergeordnet.

Nahezu alle Hormone zeigen zirkadiane Schwankungen der Serumkonzentrationen infolge einer oszillierenden Sekretion. Einige Hormone werden relativ unabhängig vom Wach-Schlaf-Rhythmus ausgeschüttet oder modulieren ihrerseits die Bereitschaft einzuschlafen oder zu erwachen (z. B. Melatonin, Kortisol). Die Sekretion anderer Hormone wie Renin oder STH wird dagegen stark vom Wach-Schlaf-Rhythmus beeinflusst.

Melatonin wurde in den letzten Jahren als das „Schlafhormon“ bezeichnet. Dieses biogene Amin ist vermutlich das wichtigste Sekretionsprodukt der Corpus pineale. Die Melatoninsynthese und -ausschüttung wird durch Licht inhibiert und im Dunkeln stimuliert. Melatonin zeigt eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik mit einem Maximum während der Nacht und einem Minimum während des Tages, aber wohl unabhängig von Geschlecht, Menstruationszyklus und Schlaf. Befunde von Tierversuchen weisen auf eine schlafinduzierende Wirkung hin. Es wird postuliert, dass Melatonin die zirkadiane Steuerung für den Wachzustand, die im Nucleus suprachiasmaticus liegt, hemmt und dadurch den Schlaf fördert und die Körperkerntemperatur mindert. Melatonin moduliert die zirkadianen Rhythmen und kann Phasenverschiebungen induzieren. Dieser Effekt hängt vom Zeitpunkt der Applikation ab: Exogene Zufuhr am frühen Abend führt zu einer Vorverlagerung, am frühen Morgen dagegen zu einer

Rückverlagerung der Phase. Am stärksten ist dieser Effekt kurz vor dem Maximum der endogenen Sekretion am Abend ausgeprägt.

Die Sekretion von *Kortisol* folgt einer ausgeprägten zirkadianen Rhythmik mit Maximum am frühen Morgen und Minimum gegen Mitternacht mit einem rapiden Anstieg in der zweiten Nachthälfte. Diese strenge Regulation der Kortisolrhythmik durch den zirkadianen Schrittmacher bedingt seine Eignung als Marker für die zirkadiane Phase. Im Widerspruch zu der scheinbaren Unabhängigkeit der Kortisolsekretion von der aktuellen Schlafphase wurden mittlerweile einige Hinweise für eine gewisse Modulation der zeitabhängigen Kortisolsekretion durch den Schlaf identifiziert. So konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass das Erwachen aus dem Schlaf konsistent eine pulsatile Kortisolsekretion stimuliert. Bemerkenswerterweise bewirkt bereits eine antizipierte Verschiebung des Weckzeitpunkts eine entsprechende Phasenverschiebung des Maximums der Kortisolsekretion, wodurch die zeitliche Synchronisation des Maximums mit dem darauffolgenden Erwachen stabilisiert wird. Weiterhin wurde nach Schlafentzug ein erhöhter Kortisolspiegel am folgenden Abend bei gesunden jungen Männern gemessen.

Auch wenn der Beginn des Nachtschlafes einen physiologischen Stimulus für die Ausschüttung von *Somatotropin (STH)* darstellt, existieren Hinweise auf einen zirkadianen Rhythmus der STH-Sekretion. Auch in Abwesenheit von Schlaf lässt sich am späteren Abend und in den frühen Nachtstunden ein deutlicher Gipfel der peripheren STH-Konzentration messen. Umgekehrt konnte nach nächtlichem Erwachen ein ausgeprägter Abfall von STH dokumentiert werden. Diese Hinweise auf eine Reduktion der nächtlichen STH-Sekretion infolge einer Fragmentierung des Schlafs haben eine erhebliche Bedeutung für die Pathophysiologie von Erkrankungen wie Insomnie, schlafbezogene Atmungsstörungen und andere den Schlaf fragmentierende Störungen. Bei Patienten mit OSA wurde eine signifikante Reduktion der nächtlichen STH- (und Prolaktin-)Konzentrationen mit anschließender Normalisierung unter einer nächtlichen Beatmungstherapie nachgewiesen. Besonders gravierend ist der Befund einer reduzierten Wachstumsrate bei Kindern mit OSA, die sich aber nach chirurgischer Behandlung wieder normalisierte.

Die periphere Konzentration von *Thyrotropin (TSH)* bleibt während des Tages

niedrig und steigt am Abend an bis zu ihrem Maximum zum Zeitpunkt des Einschlafens. Während des Schlafs, insbesondere in der zweiten Nachthälfte, fällt der TSH-Spiegel wieder deutlich ab bis auf das niedrige Tagesniveau kurz nach dem Erwachen. Der Schlaf hat auf die TSH-Sekretion eine ausgeprägt hemmende Wirkung, die mit dem Ausmaß des Tiefschlafanteils korreliert. Dementsprechend konnten während eines Schlafentzugsexperiments um mehr als 200% gegenüber den normalen nächtlichen Konzentrationen erhöhte TSH-Spiegel gemessen werden. Eine schlafunabhängige, endogene circadiane Rhythmik von TSH scheint zwar zu existieren, wird aber von den schlafabhängigen Effekten deutlich überlagert.

Die periphere *Prolaktin*-Konzentration zeigt ebenfalls einen deutlichen Anstieg mit dem Einschlafen bis zu einem Maximum in der Nachtmittag. Erwachen während der Nacht oder am Morgen hat einen ausgeprägten inhibitorischen Effekt auf die Prolaktinsekretion. Während diese Wirkungen deutlich schlafabhängig sind, spiegelt sich die zirkadiane Komponente der Prolaktinausschüttung in bereits leicht ansteigenden Spiegeln während des Nachmittags.

Zahlreiche weitere endogene Signalmoleküle, insbesondere Zytokine, sind an der Wach-Schlaf-Regulation beteiligt. Infolge ihrer subtilen und teilweise komplex interagierenden Wirkungsweise sind viele Wirkungen erst ansatzweise bekannt. Teilweise sind sie pathophysiologisch von spezieller Bedeutung, z. B. im Rahmen des veränderten Vigilanzniveaus bei akuten Infektionen. Interleukine können zumindest im Tierexperiment Schlaf induzieren, weiterhin auch Prostaglandin D₂ und Oleamid.

Während des Nachtschlafes wird das appetitzügelnde Hormon Leptin freigesetzt, im Wachzustand das appetitanregende Hormon Ghrelin. Wird dieses Gleichgewicht durch zu wenig Nachtschlaf verschoben, kann das appetitzügelnde Leptin nicht seine Wirkung entfalten, was zu einer Appetitsteigerung in der Nacht führen und damit Gewichtszunahmen von Schlafgestörten mit erklären kann. Durch die appetitzügelnde Wirkung des Leptins ist der Körper in der Lage, ohne Schwierigkeiten über Nacht bis zu zwölf Stunden ohne Nahrungsaufnahme auszukommen. Nach einer schlafarmen Nacht haben manche Menschen Heißhungerattacken oder den Drang, viel öfter als gewohnt irgendetwas essen zu müssen.

Mit der Identifikation zahlreicher weiterer Substanzeffekte auf dieser Ebene ist zu rechnen.

Fazit

Der Schlaf repräsentiert einen eigenständigen, aktiven physiologischen Zustand des menschlichen Organismus. Ihm wird ein bedeutsamer körperlicher und psychischer Erholungseffekt zugeschrieben. Nach wissenschaftlichen Erkenntnissen kann der Schlaf in verschiedene Stadien unterteilt werden. Diesen werden zum Teil spezifische Funktionen zugeschrieben. Im Rahmen von Störungen des physiologischen Schlafprofils können vor allem Störungen von kognitiven Funktionen und emotionalen Prozessen beobachtet werden. Schlafstörungen und ihre negativen Auswirkungen auf das Verhalten und Erleben am Tage gilt es bei der Beurteilung der Symptome psychischer Störungen zu berücksichtigen.



Ralf Landwehr

geb. 1966, Dr. med., Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Somnologe; 1987–1994 Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 1995–2001 Psychiatrische Assistenzzeit und Ausbildung zum Somnologen bei Prof. Dr.

R. Steinberg im Pfalzkrankenhaus für Psychiatrie und Neurologie Klingenmünster; Dissertation über das Thema „Veränderung elektrophysiologischer Parameter bei frühbehandelter Phenylketonurie“ bei PD Dr. C. Benninger in der Neuropädiatrischen Klinik Heidelberg, 2002–2005 Neurologische Assistenzzeit bei Prof. Dr. J. Treib im Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, 2005–2006 Weiterbildung zum Epileptologen als Oberarzt bei Dr. H. Baier in der Abteilung für Epileptologie im Zentrum für Psychiatrie Die Weissenau in Ravensburg, seit 2006 Oberarzt der Neurologischen Klinik im Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern.



Hans-Günter Weeß

Dr. Dipl.-Psych., Psychologischer Psychotherapeut, Somnologe und Leiter der Schlafmedizinischen Abteilung des Pfalzkrankenhauses Klingenmünster seit 1991. Seit 1992 Lehrbeauftragter an der Universität Koblenz-Landau, seit 2008 Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), weiterhin Sprecher der Arbeitsgruppe Vigilanz, Leiter der Akkreditierungskommission Süd-West, Mitglied der Prüferkommission zum Qualifikationsnachweis Somnologie, Leiter der Prüfungskommission Qualifikationsnachweis „Somnologie“ für Naturwissenschaftler und Psychologen der DGSM.

Wissenschaftliche und klinische Schwerpunkte: Diagnostik und Therapie der Tagesschläfrigkeit, schlafmedizinische Methoden, Diagnostik und Therapie der Insomnie, des Restless-Legs-Syndrom und der Narkolepsie, Aus- und Weiterbildung in der Schlafmedizin, gutachterliche Fragestellungen.

Literatur

- 1 *American Academy of Sleep Medicine, Hrsg.* Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Technologie und technische Spezifikationen. Heidelberg: Steinkopff-Verlag, 2008
- 2 *Kryger MH, Roth T, Dement WC.* Principles and Practice of Sleep Medicine. 4. Aufl. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005
- 3 *Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler TM et al.* Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499–519
- 4 *Schulz H.* Kompendium Schlafmedizin. Landsberg: Ecomed Verlag, 2008
- 5 *Stuck B, Maurer J, Schredel M et al.* Praxis der Schlafmedizin. New York, Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, im Druck (2009)
- 6 *Steinberg R, Weeß HG, Landwehr R.* Schlafmedizin – Grundlagen und Praxis. Bremen: UniMed Verlag, 2009

Weitere **Grafiken** zur Polysomnografie der Schlafstadien finden Sie in der Online-Ausgabe.