

Regulation von Müdigkeit und Wachheit

Chronobiologie der Schlaf-Wach-Regulation

Störungen der Schlaf-Wach-Regulation kommen immer häufiger vor und sind oftmals Grund für einen Arztbesuch. Schlafgewohnheiten sind eher rigide, sehr individuell und abhängig von Chronotyp, Alter und Geschlecht. Im Artikel werden Regulationsmechanismen, Störungen und therapeutische Ansätze beschrieben.

Das Schlaf-Wachverhalten beim Menschen wird primär von einem endogenen Taktgeber (zentrale Uhr) in den suprachiasmatischen Nuclei (SCN) des anterioren Hypothalamus gesteuert (1). Der Schlaf-Wach-Rhythmus bleibt so auch ohne externe Stimuli (Licht-Dunkel-Wechsel, Information der äusseren Zeit) bestehen, weicht jedoch etwas von 24 Stunden ab, daher „circa diem“ – ungefähr einen Tag. Um dennoch mit der Periodizität des



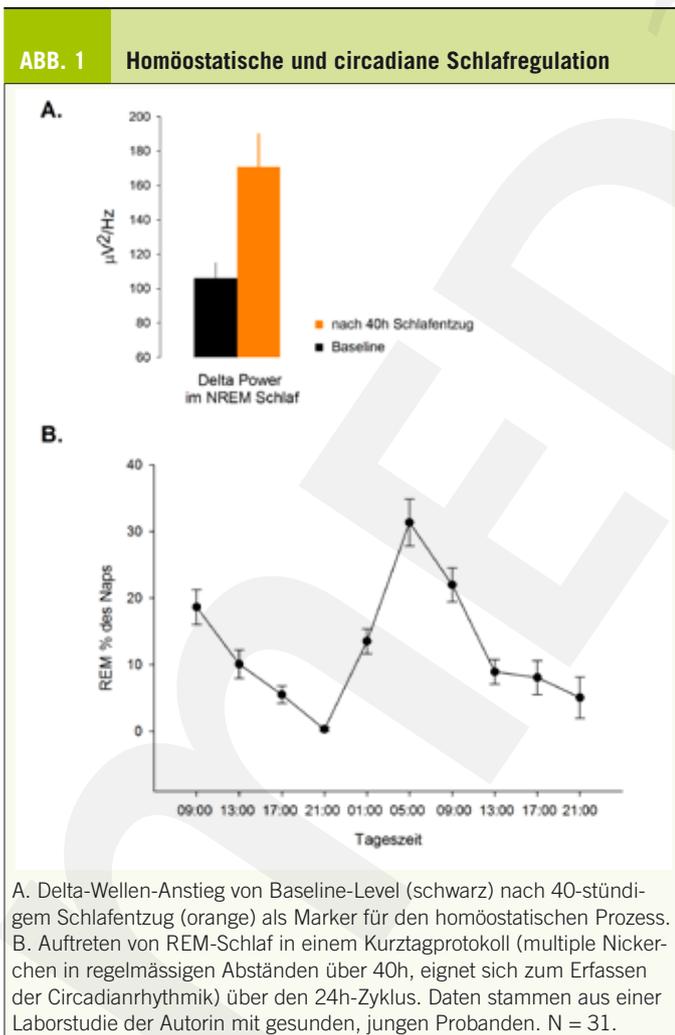
Dr. phil. Micheline Maire
Psychologin MSc
Basel

24h-Tag-Nacht-Zyklus synchronisiert zu bleiben, dient der Licht-Dunkel-Wechsel.

Schlaf-Wach-Regulation: Circadiane und homöostatische Einflüsse

Licht ist der wichtigste „Zeitgeber“ unseres Organismus (2). In der Retina sitzen sogenannte nicht-visuelle photosensitive Rezeptoren, die direkt mit dem SCN verschaltet sind und somit dem Licht seinen Weg ins Gehirn ermöglichen, das dann u.a. die Ausschüttung des Hormons Melatonin reguliert (3). Dabei hat kurzwelliges Licht (i.e., hoher Blauanteil) den stärksten Effekt (4). Die endogene Melatoninproduktion steigt abends kurz vor der regulären Schlafenszeit an und erreicht in der Mitte der Nacht das Maximum (5). Auch die Thermophysio-logie ist circadian reguliert, die Körperkerntemperatur erreicht in der Mitte der biologischen Nacht die tiefsten Werte (6). Ein zweiter Prozess interagiert mit dem endogenen circadianen Rhythmus: der homöostatische Prozess. Dies ist eine Art Sanduhr, die sich während der Wachzeit füllt, während des Schlafes wieder leert und so unsere Schlaf-Wach-Historie aufzeichnet (7). Je länger wir wach sind, desto höher ist die Einschlafneigung bzw. unser „Schlafdruck“.

Während einer normalen Nacht durchläuft der Mensch ca. fünf Schlafzyklen mit Leicht-, Tief- und Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM-Schlaf), wobei der grösste Anteil an Tiefschlaf in der ersten Nachthälfte auftritt und zugleich klassischer Marker für den homöostatischen Prozess ist. Je höher der Schlafdruck, desto länger dauert dieses Stadium v.a. im ersten Schlafzyklus. Elektrophysiologisch ist der Tiefschlaf durch einen hohen Anteil an niederfrequenten und hochamplitudigen Delta-Wellen charakterisiert. Nach Schlafentzug tauchen diese vermehrt auf (Abb. 1). Nebst der zentralen Erholungsfunktion wird dem Tiefschlaf eine Rolle bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten zugeschrieben (8). Der REM-Schlaf hingegen ist circadian reguliert und wenig abhängig davon, wie viel wir vorher geschlafen haben – der grösste Anteil tritt gegen Ende der biologischen Nacht auf (Abb. 1) und ist gekennzeichnet durch ein dem Wachzustand ähnelndes elektrophysiologisches Muster mit hochfrequenten Wellen niederer Amplitude und einer charakteristischen, aktiven Hemmung des Muskeltonus



(9). Der REM-Schlaf wird auch als „Traumschlaf“ bezeichnet – der Mensch kann zwar in allen Schlafstadien träumen (10), die Inhalte während des REM-Schlafs sind aber emotionaler geprägt und weniger strukturiert (11). Tatsächlich scheint der REM-Schlaf bei der emotionalen Verarbeitung eine Rolle zu spielen (12).

Der circadiane und der schlafhomöostatische Prozess wirken sich nicht nur auf den Schlaf aus, sondern auch auf subjektive Müdigkeit und kognitive Leistung während der Wachzeit (13). Die Interaktion der beiden Prozesse führt dazu, dass bei Schlafentzug die grösste Müdigkeit und schlechteste Leistung während der biologischen Nacht gemessen wird, wenn der Melatoninspiegel am höchsten ist (14), während sich Müdigkeit und Leistung am biologischen Tag wieder etwas erholen (Abb. 2).

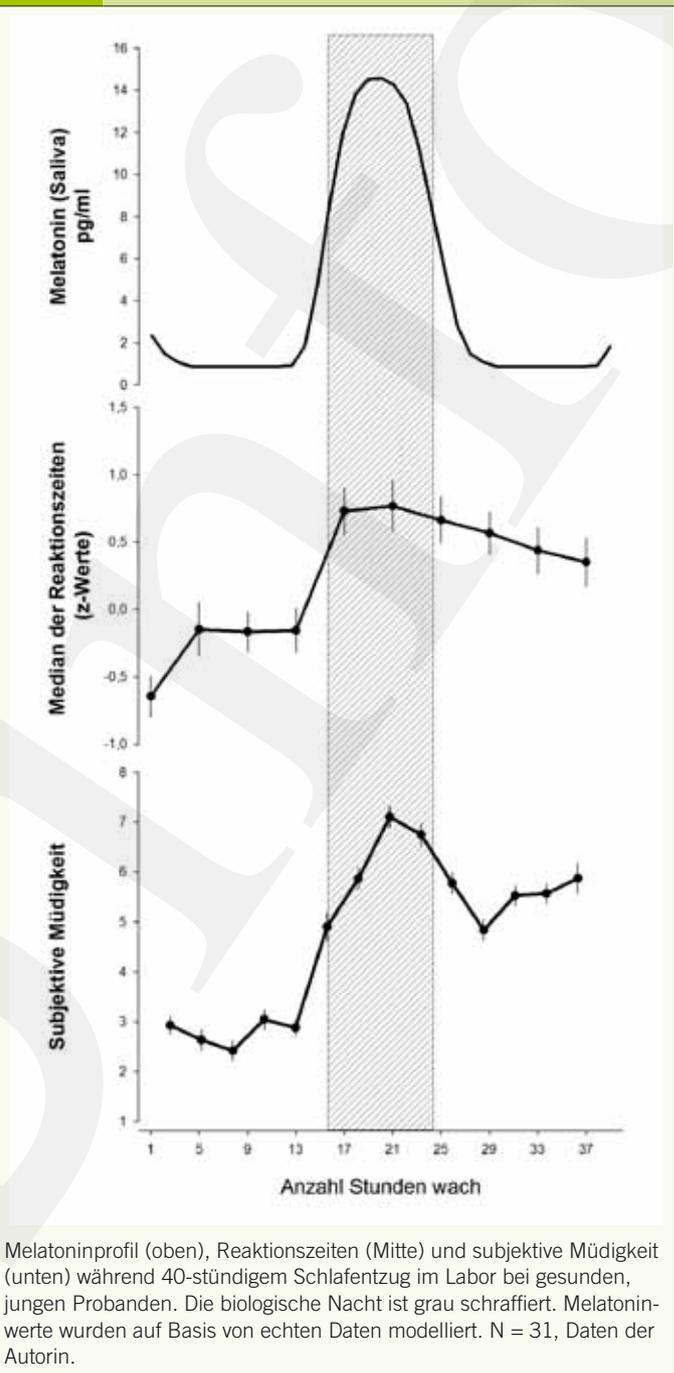
Lerchen und Eulen, Lang- und Kurzschläfer

Der Chronotyp umschreibt, ob man bevorzugt früh oder spät zu Bett geht und aufsteht, also Lerche oder Eule ist. Mit Fragebögen erfassbar (z.B. Munich Chronotype Questionnaire (15)), korreliert der Chronotyp mit dem circadianen Melatonin-Profil und hat Einfluss auf die Schlafarchitektur sowie die Leistungsfähigkeit und deren zerebrale Korrelate zu bestimmten Tageszeiten (16–19). Der sogenannte „soziale Jetlag“ tritt dann auf, wenn man aufgrund des beruflichen oder sozialen Lebens zu früh aufstehen muss (Eulen) oder erst spät zu Bett gehen kann, aber früh wieder erwacht (Lerchen) und so eine „Schlafschuld“ aufbaut, die an freien Tagen durch verlängerte Schlafdauer kompensiert wird. Generell sind Jugendliche eher Eulen, wohingegen im Alter eine Verschiebung zum Frühtyp zu beobachten ist. Neben dem Timing der Schlaf-Wach-episoden variiert auch die Schlafdauer individuell. Durchschnittlich liegt diese bei ca. 7.5 Stunden. Bei Langschläfern dauert die Melatoninausschüttung länger als bei Kurzschläfern, so dass die biologische Nacht bei letzteren tatsächlich auch kürzer ist (20). Dies erklärt, warum die Umstellung auf andere Schlafgewohnheiten den meisten Menschen schwerfällt (20). Auch hier hat das Alter einen Einfluss: Die Schlafdauer nimmt mit zunehmendem Alter ab (21). Geschlecht wirkt sich ebenso sowohl auf den Chronotyp als auch auf die Schlafdauer aus: Frauen sind eher Frühtypen und schlafen circa eine Stunde mehr als Männer (22, 23).

Circadiane Störungen der Schlaf-Wach-Regulation

Gerade in unserer 24-h-Gesellschaft treten Störungen der Schlaf-Wach-Regulation immer häufiger auf. In einer aktuellen repräsentativen Umfrage gaben rund 20 % der Befragten an, regelmässig schlechte Nächte zu haben (23). In Deutschland sind Schlafprobleme der dritthäufigste Grund für einen Arztbesuch (24). Neben Schlafstörungen rein organischen Ursprungs sind Ein- und Durchschlafstörungen sehr häufig. In einer Studie von 2007 (25) klagt bis zu einem Drittel der Schweizer Bevölkerung über solche Beschwerden. In schwerer Form treten diese als chronische Insomnie auf (gemäss International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3(26): Dauer > 3 Mt., Symptomatik mind. 3 x proWoche; kognitive, emotionale oder soziale Einschränkungen tagsüber). Schlechte Schlafhygiene (z.B. unregelmässige Bettzeiten, Koffein am Abend etc.) kann Auslöser und aufrechterhaltender Faktor sein, aber auch psychiatrische Erkrankungen gehen oft mit Insomnie-Symptomen einher (27). Auch circadiane Schlaf-Wach-Störungen (Tab. 1) sind charakterisiert durch Schwierigkeiten, zum gewünschten Zeitpunkt einzuschlafen bzw. wach zu sein und werden häufig mit

ABB. 2 Interaktion des circadianen und des schlafhomöostatischen Prozesses



Insomnie verwechselt oder nicht erkannt (28). Dies auch, weil Insomniesymptome häufig Folge der circadianen Schlaf-Wach-Störungen sind. Neben dem Delayed Sleep Phase Disorder (sehr extreme Eulen; Tabelle 1), welches v.a. bei jungen Leuten auftritt, ist die Störung vom Typ Schichtarbeit am häufigsten (29). SchichtarbeiterInnen leiden u.U. konstant unter Jet-Lag, da die innere Uhr nicht mit den Arbeitszeiten und den Umweltbedingungen im Einklang ist. Dies führt zu schlechter Schlafqualität, verkürzter Schlafdauer sowie Insomnie-Symptomen (30) und in Folge zu gesundheitlichen Beschwerden. Zwar passt sich die circadiane Rhythmik nach einer gewissen Dauer der Schichtarbeit an, eine vollkommene Adaptation bleibt jedoch gerade bei Nachtarbeitern oft aus, da sich die

TAB. 1 Zirkadiane Schlaf-Wachstörungen gemäss ICDS-3	
Zirkadiane Schlaf-Wach-Störung	Klinik
Verspätetes Schlafphasensyndrom (Delayed sleep phase syndrome)	Schlaf-Wachzeiten sind massiv verspätet im Vergleich zu normalen Individuen. Unfähigkeit, zur gewünschten Zeit einzuschlafen bzw. aufzuwachen
Vorverschobenes Schlafphasensyndrom (Advanced sleep phase syndrome)	Schlaf-Wachzeiten sind massiv verfrüht im Vergleich zu normalen Individuen. Unfähigkeit, bis zur gewünschten Zeit wachzubleiben bzw. zu schlafen
Unregelmässiger Schlaf-Wachtyp	Desorganisierte Schlaf-Wachzeiten, kein klares Muster vorhanden. Insomniesymptome und exzessive Tagesschläfrigkeit
Non-24h-Schlaf-Wach-Rhythmus-Syndrom	I.R. bei abweichender intrinsischer Periodenlänge bzw. Unfähigkeit zur Synchronisation, häufig bei Blinden; fluktuierende Perioden von Insomnie und exzessiver Tagesmüdigkeit
Störung vom Typ Schichtarbeit	Unfähigkeit, zur durch die Arbeit vorgegebenen Zeit wach zu sein (nachts) bzw. zu schlafen (tagsüber)
Störung vom Typ Jet Lag	Einschlaf- und Aufwachprobleme aufgrund Überqueren von Zeitzonen

(40). Bei Jet-Lag oder Advanced/Delayed Sleep Phase Disorder (Tab. 1) kann Licht die innere mit der äusseren Uhr synchronisieren. Auch bei Schlafstörungen im Rahmen der Schichtarbeit macht eine Lichttherapie Sinn (41).

Die handelsüblichen Therapielampen sind relativ kostengünstig und die Anwendung einfach. Optimal ist eine Stärke von 10000 Lux, wobei ein integrierter UV-Filter sehr wichtig ist. Dauer und Zeitpunkt der Anwendung sind abhängig von der Problematik und sollen individuell festgelegt werden (Anwendungshinweise und -beispiele auf www.cet.org). Auch Melatonin eignet sich sehr gut zur Behandlung von circadianen Rhythmusstörungen (38), hat kaum Nebenwirkungen und wird v.a. in den USA wegen der leicht schlaffördernden Wirkung auch zur Insomniebehandlung eingesetzt (42). In der Schweiz ist Melatonin unter dem Namen Circadin zur kurzfristigen Insomniebehandlung bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen. Bei Patienten mit Ein- oder Durchschlafstörungen haben pflanzliche Präparate allerdings den besten Ruf (23). 25% der Betroffenen wählen diese Massnahme, am häufigsten Baldrianpräparate (23). Bisher gibt es jedoch wenige doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studien, welche klare Evidenz von Phytohypnotika bieten. Offenbar sind z.T. subjektive Parameter leicht verbessert unter der Einnahme von Baldrian, wobei hier Kombipräparate mit Hopfen am effektivsten erscheinen (43). Die neuste Metaanalyse findet keine Effekte von Monopräparaten von Baldrian, die Placebo überlegen sind (44). Hier sind aber eindeutig weitere kontrollierte Studien nötig.

externen Zeitgeber (Licht, soziale Stimuli) nicht vollkommen ausschalten lassen (30).

Licht hat als stärkster Zeitgeber viel Einfluss auf die Schlaf-Wachregulation: es unterdrückt die Melatoninproduktion und kann deshalb störend wirken. Bereits eine kurze Licht-Exposition kann die innere Uhr beeinflussen (31,32) und den Tagschlaf der Nachtarbeiter stören. Auch bei regulären Arbeitszeiten spielt Licht eine wichtige Rolle. Einerseits sind die meisten Räume, in denen wir uns tagsüber aufhalten zu dunkel – ein Mangel an Licht über längere Zeit kann uns desynchronisieren, zu Schlafstörungen und auch zu Depression führen (33,34). Im Winter, wo wenig natürliches Licht vorhanden ist, häuft sich die saisonal-abhängige Depression (seasonal affective disorder, SAD) (35). Andererseits verwenden wir abends vor dem Schlafengehen häufig Tablets, Smartphones und Laptops – meist mit Blaulicht-emittierenden LED-Bildschirmen ausgestattet, die unserem Organismus zur falschen Zeit „Tag“ signalisieren und Melatonin supprimieren (36,37). In Folge ist die Einschlafzeit erhöht und der Tiefschlaf reduziert. Zu viel Licht zum falschen Zeitpunkt, aber auch zu wenig Licht kann daher schädlich sein.

Hypnotika, Lichttherapie, Melatonin, Phytotherapie – was hilft?

Hypnotika (z.B. Non-/Benzodiazepine) als Therapie bei Störungen der Schlaf-Wachregulation haben gerade bei langfristiger Anwendung Nachteile (Absetzeffekte, Toleranzentwicklung, Hang-over-Effekte)(38). Bei richtiger Anwendung und richtigem Timing kann man sich – nebenwirkungsarm – das Licht zu Nutze machen: Lichttherapie wird seit längerem bei circadianen Schlaf-Wachstörungen und auch bei SAD (39) angewendet. Auch erste Hinweise zur Wirksamkeit bei Depressionen während der Schwangerschaft liegen vor

Dr. phil. Micheline Maire, Psychologin MSc

Zentrum für Chronobiologie
 Universitäre Psychiatrische Kliniken
 Wilhelm Klein-Strasse 27, 4012 Basel
micheline.maire@upkbs.ch

Interessenkonflikt: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Das Schlaf-Wachverhalten wird durch einen homöostatischen und einen circadianen Prozess reguliert
 - Tiefschlaf ist v.a. homöostatisch reguliert, EEG-Delta-Aktivität ist klassischer Marker für Schlafhomöostase
 - REM-Schlaf ist v.a. circadian reguliert, das Hormon Melatonin ist der stabilste Marker der inneren Uhr
 - Beide Prozesse wirken sich auf die Leistungsfähigkeit aus
- ◆ Schlafgewohnheiten sind eher rigide, sehr individuell und abhängig vom Alter und Geschlecht
 - Der Chronotyp beschreibt die bevorzugte Tageszeit für Schlaf und Wachheit
 - Lang- und Kurzschläfer haben eine unterschiedlich lange biologische Nacht
- ◆ Circadiane Rhythmusstörungen
 - Zur falschen Zeit wach bzw. müde, Symptome ähneln oft einer Insomnie
 - Lichttherapie hilft, ev. in Kombination mit Melatoningaben
 - Phytotherapie ist zwar populär, klare Belege stehen jedoch noch aus

Literatur:

1. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci.* 2005 Mar;28(3):152-7.
2. Cajochen C, Chellappa S, Schmidt C. What keeps us awake? The role of clocks and hourglasses, light, and melatonin. *International review of neurobiology.* 2010;93:57-90.
3. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science.* 2002 Feb 8;295(5557):1065-70.
4. Wright HR, Lack LC. Effect of light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm. *Chronobiol Int.* 2001 Sep;18(5):801-8.
5. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *Journal of neuroendocrinology.* 2003 Apr;15(4):432-7.
6. Kräuchi K. How is the circadian rhythm of core body temperature regulated? *Clin Auton Res.* 2002;12:147-9.
7. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology.* 1982;1(3):195-204.
8. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2006 Feb;10(1):49-62.
9. Daan S, Beersma DGM, Borbély AA. Timing of human sleep : recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol.* 1984;246:R161-R78.
10. Chellappa SL, Cajochen C. Ultradian and circadian modulation of dream recall: EEG correlates and age effects. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology.* 2013 Aug;89(2):165-70.
11. McNamara P, Johnson P, McLaren D, Harris E, Beauharnais C, Auerbach S. REM and NREM sleep mentation. *International review of neurobiology.* 2010;92:69-86.
12. Riemann D, Spiegelhalder K, Nissen C, Hirscher V, Baglioni C, Feige B. REM sleep instability--a new pathway for insomnia? *Pharmacopsychiatry.* 2012 Jul;45(5):167-76.
13. Schmidt C, Collette F, Cajochen C, Peigneux P. A time to think: circadian rhythms in human cognition. *Cogn Neuropsychol.* 2007 Oct;24(7):755-89.
14. Cajochen C, Khalsa SB, Wyatt JK, Czeisler CA, Dijk DJ. EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *The American journal of physiology.* 1999 Sep;277(3 Pt 2):R640-9.
15. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms.* 2003 Feb;18(1):80-90.
16. Schmidt C, Collette F, Leclercq Y, et al. Homeostatic sleep pressure and responses to sustained attention in the suprachiasmatic area. *Science.* 2009 Apr 24;324(5926):516-9.
17. Kantermann T, Sung H, Burgess HJ. Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the Dim Light Melatonin Onset. *J Biol Rhythms.* 2015 Aug 4.
18. Schmidt C, Peigneux P, Leclercq Y, et al. Circadian Preference Modulates the Neural Substrate of Conflict Processing across the Day. *PLoS ONE.* 2012;7(1):e29658.
19. Mongrain V, Carrier J, Dumont M. Chronotype and sex effects on sleep architecture and quantitative sleep EEG in healthy young adults. *Sleep.* 2005 Jul 1;28(7):819-27.
20. Aeschbach D, Sher L, Postolache TT, Matthews JR, Jackson MA, Wehr TA. A longer biological night in long sleepers than in short sleepers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2003 Jan;88(1):26-30.
21. Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiol Int.* 2000 May;17(3):285-311.
22. Adan A, Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int.* 2002 Jul;19(4):709-20.
23. Tinguely G, Landolt HP, Cajochen C. [Sleep habits, sleep quality and sleep medicine use of the Swiss population result]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique.* 2014 Nov;71(11):637-46.
24. Wittchen HU, Krause P, Hofler M, et al. [NISAS-2000: The "Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study". Prevalence and interventions in primary care]. *Fortschritte der Medizin Originalien.* 2001;119(1):9-19.
25. Delini-Stula AB, R.; Holsboer-Trachsler, E. Sleep behavior of the Swiss population: Prevalence and the daytime consequences of insomnia. *Somnologie.* 2007;11:193-201.
26. Association ASD. *The International Classification of Sleep Disorders. Third Edition.* 3 ed. Rochester: American Sleep Disorders Association; 2014.
27. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet neurology.* 2015 May;14(5):547-58.
28. Kim MJ, Lee JH, Duffy JF. Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Journal of clinical outcomes management : JCOM.* 2013 Nov 1;20(11):513-28.
29. Kim W, Woo JS, Kim W. Disrupted circadian rhythm in night shift workers: what can we do? *International journal of cardiology.* 2012 Feb 9;154(3):369-70.
30. Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathologie-biologie.* 2014 Oct;62(5):292-301.
31. Cajochen C. Alerting effects of light. *Sleep Med Rev.* 2007 Dec;11(6):453-64.
32. Cajochen C, Zeitzer JM, Czeisler CA, Dijk DJ. Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behav Brain Res.* 2000 Oct;115(1):75-83.
33. Bedrosian TA, Nelson RJ. Influence of the modern light environment on mood. *Molecular psychiatry.* 2013 Jul;18(7):751-7.
34. Munch M, Bromundt V. Light and chronobiology: implications for health and disease. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2012 Dec;14(4):448-53.
35. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr.* 2005 Aug;10(8):647-63; quiz 72.
36. Cajochen C, Frey S, Anders D, et al. Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *J Appl Physiol.* 2011 May;110(5):1432-8.
37. Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Jan 27;112(4):1232-7.
38. Nissen C, Frase L, Hajak G, Wetter TC. [Hypnotics--state of the science]. *Der Nervenarzt.* 2014 Jan;85(1):67-76.
39. Wirz-Justice A. Seasonal Affective Disorder and Light Therapy. In: J. L, editor. *From the Biological Clock to Chronopharmacology.* Stuttgart: Medpharm; 1996. p. 189-200.
40. Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *The Journal of clinical psychiatry.* 2011 Jul;72(7):986-93.
41. Neill-Sztramko SE, Pahwa M, Demers PA, Gotay CC. Health-related interventions among night shift workers: a critical review of the literature. *Scandinavian journal of work, environment & health.* 2014 Nov;40(6):543-56.
42. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2014 Apr;15(4):385-92.
43. Salter S, Brownie S. Treating primary insomnia - the efficacy of valerian and hops. *Australian family physician.* 2010 Jun;39(6):433-7.
44. Leach MJ, Page AT. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2014 Dec 17;24C:1-12.