

Schlaf-Wach- störungen

Hans-Peter Landolt

Institut für Pharmakologie
und Toxikologie

Universität Zürich

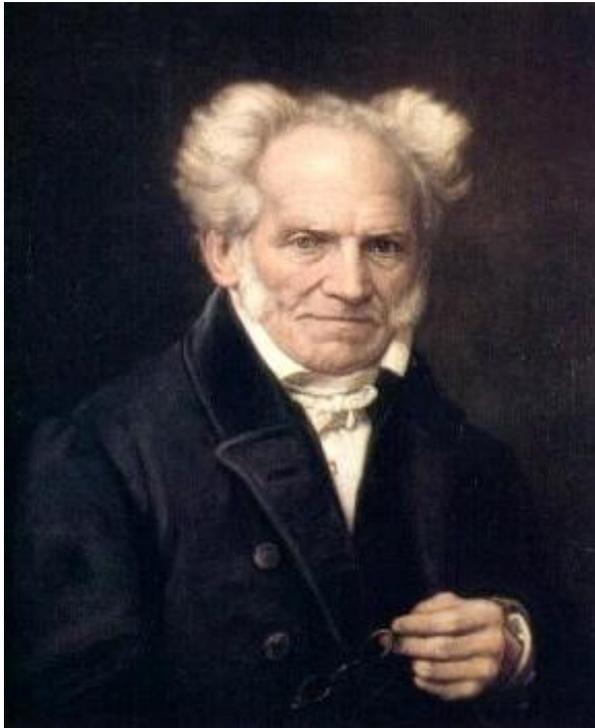


Schlaf-Wachstörungen:

- Schlaf-Wachregulation
- Einteilung/Differenzialdiagnosen
- Pharmakologie
- Therapeutische Aspekte

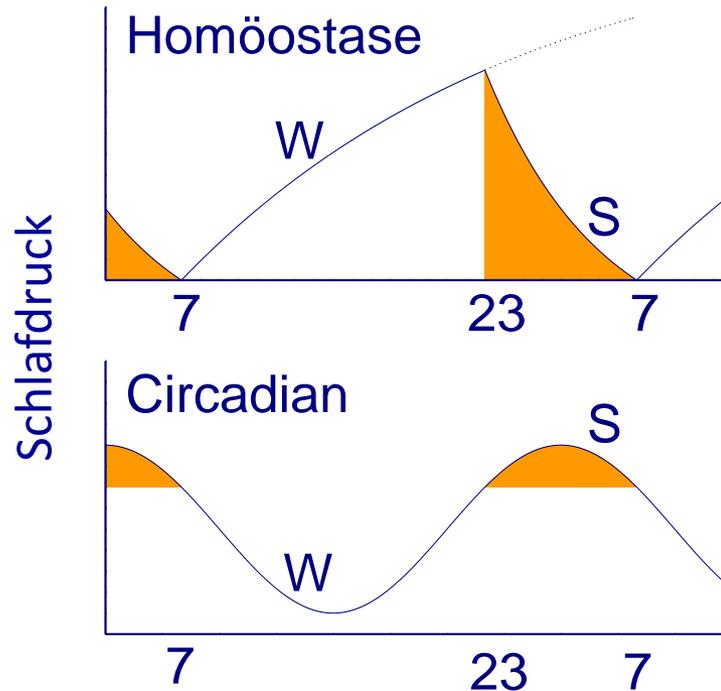
Ein gesunder Schlaf ist wichtig !



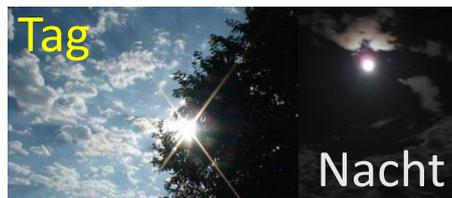


*"Der Schlaf ist für
den ganzen Menschen,
was das Aufziehen
für die Uhr"*

*Arthur Schopenhauer
(1788-1860)*

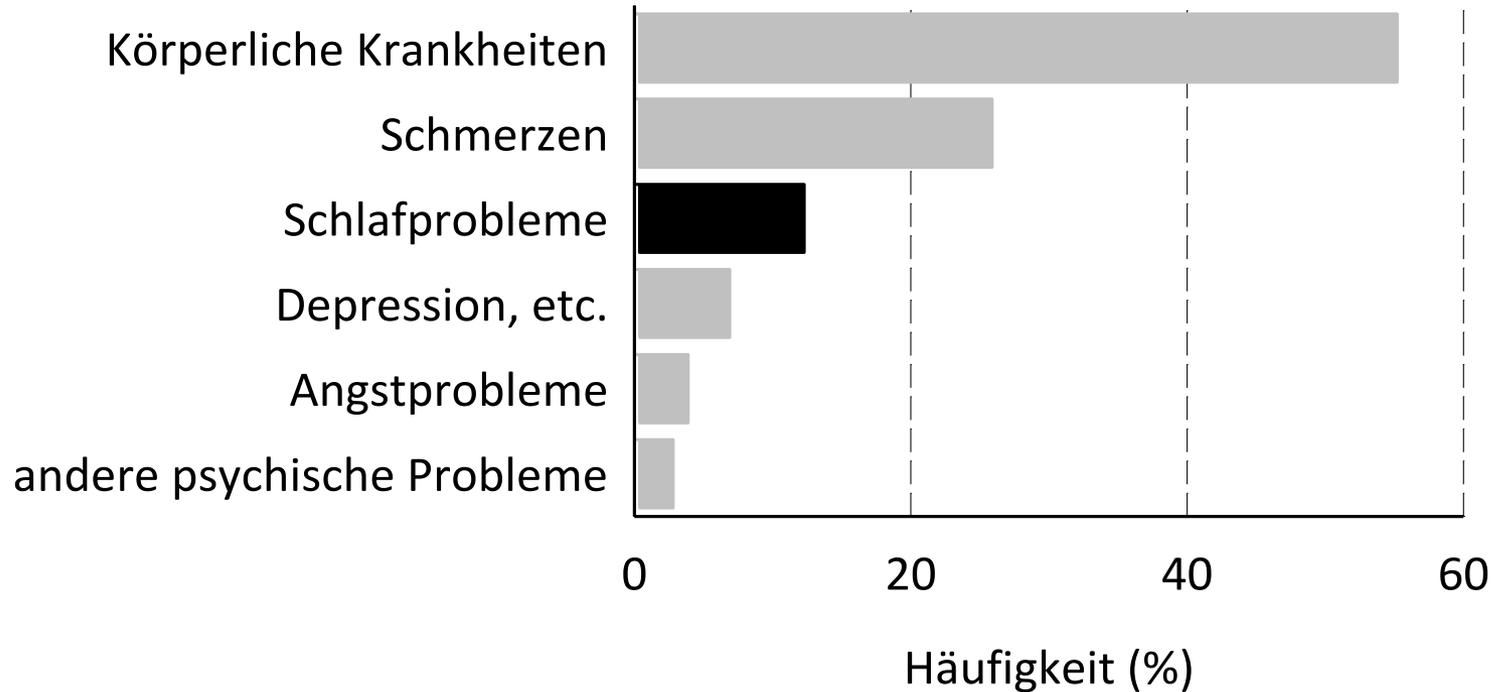


Wir schlafen,
wenn wir «müde»
sind und wenn es
Zeit dafür ist



Borbély, Hum Neurobiol (1982)

Schlafprobleme: häufig bei Arztbesuchen



17'821 Personen

Wittchen et al., Nervenheilkunde (2001)

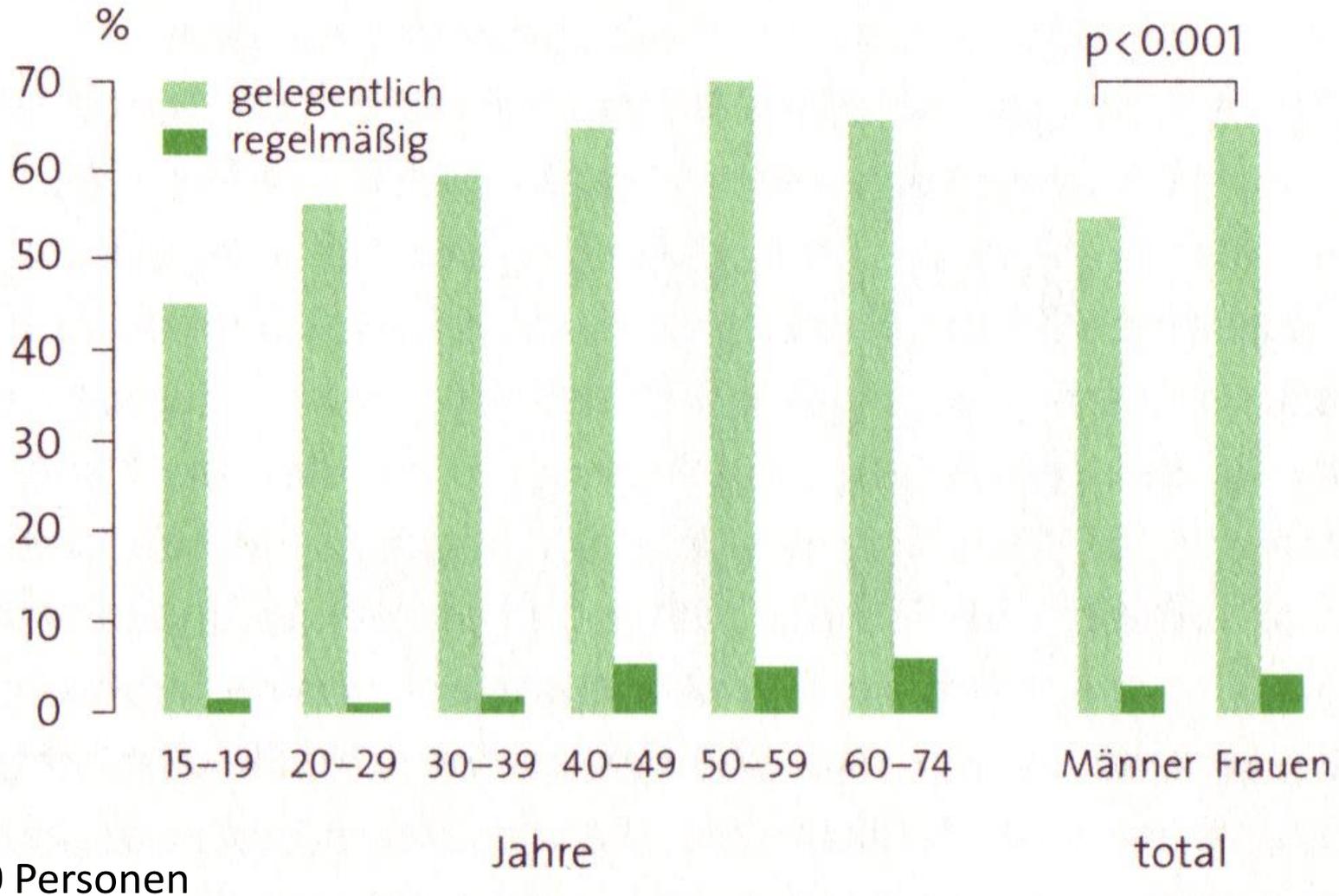
Schlafstörung / Tagesschläfrigkeit
+
erhebliche Beeinträchtigung am Tag

- Besteht adäquater Umgang mit Schlaf (“Schlafhygiene”) ?
- Ist der nicht erholsame Schlaf das Symptom einer anderen Erkrankung ?
- Werden schlafstörende Substanzen eingenommen ?
- Besteht eine Störung der circadianen Rhythmik ?

- Leicht, körperliche Tätigkeit, z.B. Spaziergang
- Abends nur leichte Mahlzeit
- Entspannungstraining, «abschalten»
- Kaffee, Tee, Stimulanzien, Alkohol vermeiden
- Günstige Schlafumgebung
- Persönliche Schlafquote erfüllen
- Regelmässige Bettgehzeit (Monotonie, «Ritual»)
- Nicht schlaflos im Bett liegen
- Durchbrechen der Erwartungshaltung
- Medikamente können Schlafstörungen programmieren



Nächte mit schlechter Schlafqualität



- Organische Krankheiten nehmen im Alter zu
(bei über 60-jährigen beträgt der Anteil bis 80 %)
 - ✓ Schmerzsyndrome
 - ✓ Internistische Erkrankungen
(endokrinologisch, rheumatologisch, kardiovaskulär, pulmonal)
 - ✓ Urologische Erkrankungen
 - ✓ Neurologische Erkrankungen
- Psychische Krankheiten
(sehr häufig mit Schlafstörungen verbunden)



Schlafstörungen bei psych. Krankheiten

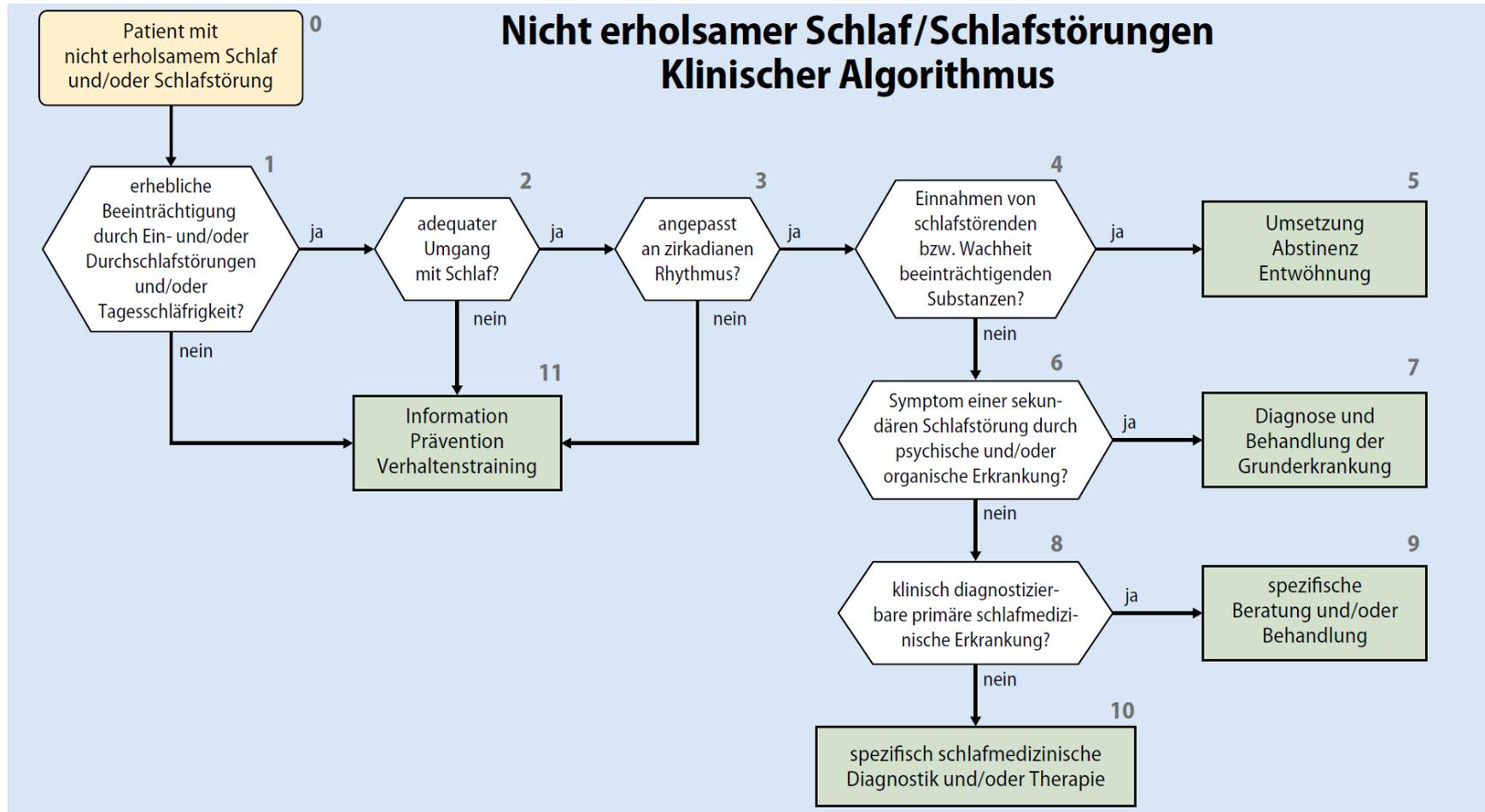
Krankheit	Störung des Schlafverlaufs	Tiefschlaf-Reduktion	REM Schlaf-enthemmung	Tages-schläfrigkeit
Affektive Erkrankungen	+++	++	++	+
Angsterkrankungen	+	/	/	/
Alkoholabhängigkeit	++	+++	+	/
Borderline-Persönlichkeitsstörungen	+	/	+	/
Demenzen	+++	+++	+	/
Essstörungen	+	/	/	/
Schizophrenien	+++	++	+	

+++ fast alle Patienten; ++ ~ 50 % der Patienten; + ~ 10-20 % der Patienten; / nicht vorhanden

Benca et al., Arch Gen Psychiatry (1992)

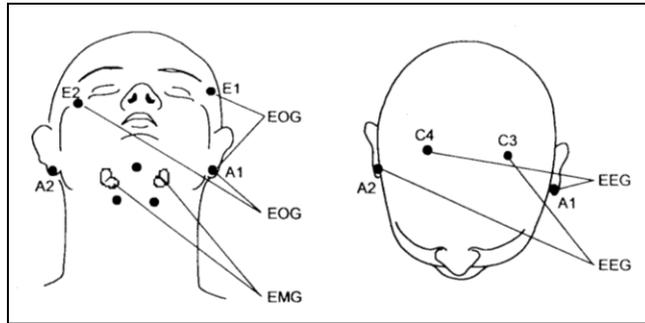
Beispiele schlaf/wach-störender Medikamente

Krankheitsbild	Schläfrigkeit	Schlafstörung
Psychiatrie		
Depression	z.B. Tri-, Tetracyklica	z.B. SSRI
Schizophrenie	z.B. Haloperidol, Clozapin	
Angststörungen	z.B. Benzodiazepine	
Stimulantien		z.B. Methylphenidat
Innere Medizin		
Bluthochdruck	z.B. Methyldopa	z.B. β -Blocker
		z.B. Thiazide
Schmerzen	z.B. Opioide	z.B. NSAID
Entzündung, Rheuma		z.B. Glucocorticoide
Magen-Darmerkrankungen	z.B. Anticholinergika	
Neurologie		
Epilepsie	z.B. Benzodiazepine	
Parkinson Krankheit	z.B. Dopamin, -agonisten	
Drogen und Genussmittel	z.B. GHB	z.B. Alkohol, Koffein



Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin (2009)

Polysomnographie (PSG)



Biosignale

Klassische PSG

Schlaf

- Elektroencephalogramm (EEG)
- Elektrookulogramm (EOG)
- Elektromyogramm (EMG)

Kreislauf

- Elektrokardiogramm (EKG)
- Herzfrequenz
- Blutdruck
- Körpertemperatur
- Sauerstoffsättigung



Videoüberwachung



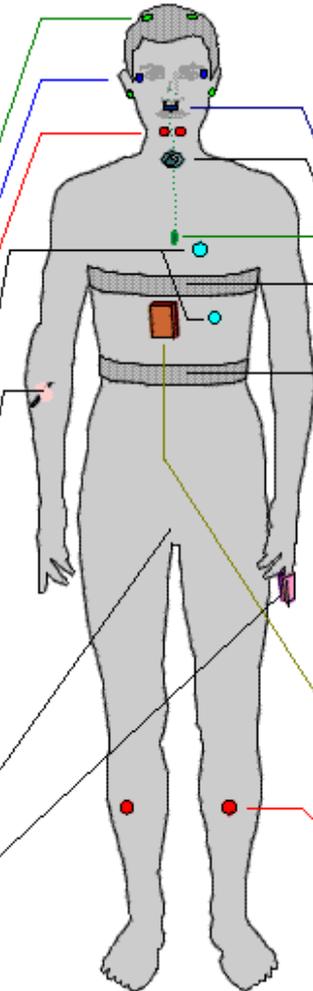
Raummikrofon

Atmung

- Atemfluß Mund/Nase
- Schnarchgeräusch
- Oesophagusdruck
- Atembewegungen Thorax
- Atembewegungen Abdomen

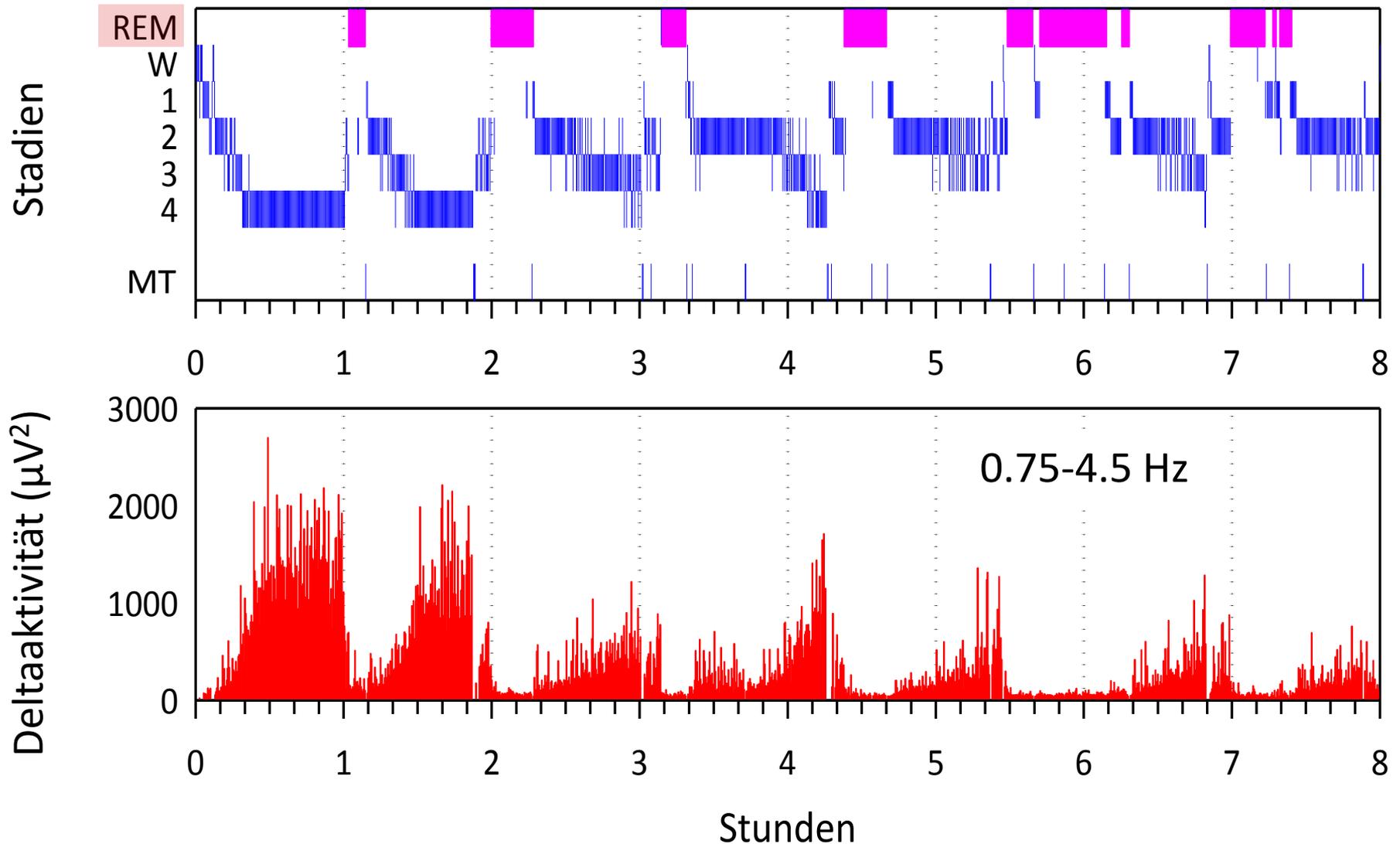
Bewegung

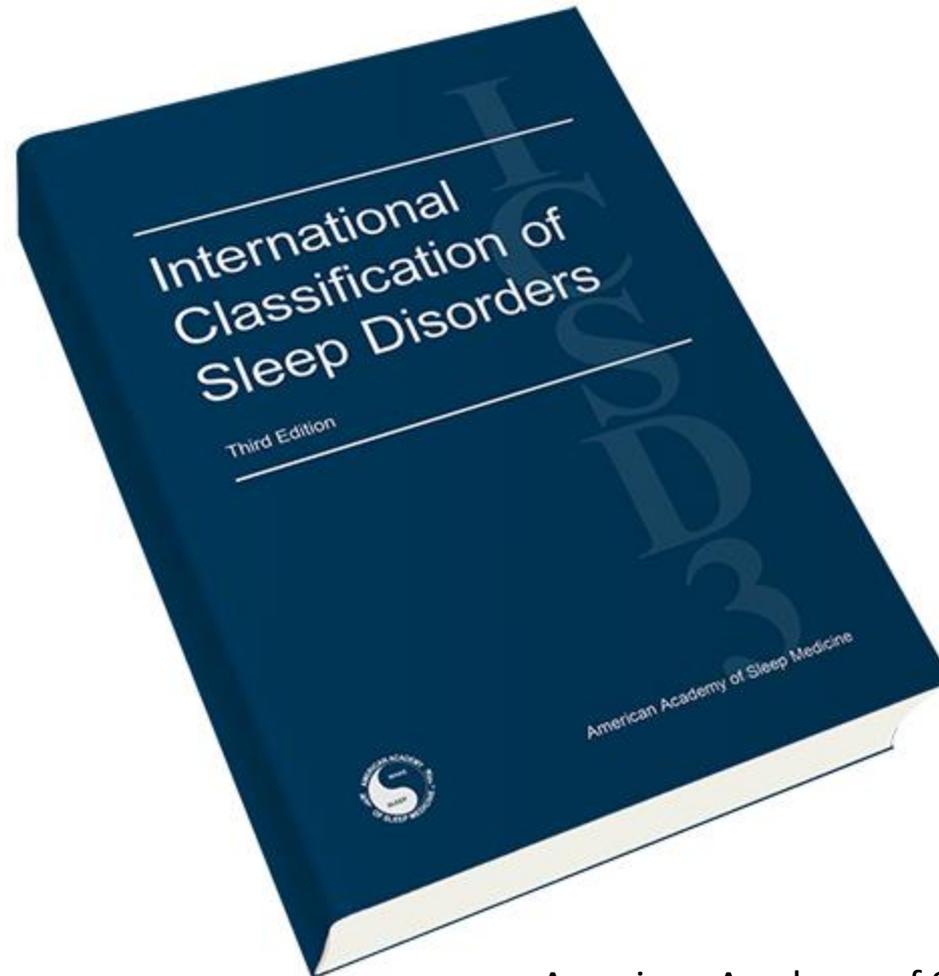
- Körperlage
- Elektromyogramm (EMG) Bein



Der Schlaf ist kein einheitlicher Zustand

NonREM-REM Schlaf-Zyklen





American Academy of Sleep Medicine (2014)

Kategorie	Schlaf-Wachstörung
I.	Insomnien
II.	Schlafbezogene Atmungsstörungen
III.	Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs; nicht bedingt durch Störungen der circadianen Rhythmik, schlafbezogene Atmungsstörungen oder andere Gründe für einen gestörten Nachtschlaf
IV.	Störungen der circadianen Rhythmik
V.	Parasomnien
VI.	Schlafbezogene Bewegungsstörungen
VII.	Isolierte Symptome, offensichtliche Normvarianten und ungelöste Probleme
VIII.	Andere Schlafstörungen

American Academy of Sleep Medicine, ICSD-3 (2014)

- Bei erwachsener Bevölkerung am häufigsten
- Chronische Insomnie tritt im Alter vermehrt auf

Tab. 5.7.2 Diagnostische Kriterien für die nichtorganische Insomnie (F 51.0) nach ICD-10

- Es liegen Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen oder eine schlechte Schlafqualität vor.
- Die Schlafstörungen treten wenigstens 3-mal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auf.
- Die Betroffenen denken v. a. nachts viel an ihre Schlafstörung und machen sich während des Tages übertriebene Sorgen über deren negative Konsequenzen.
- Die unbefriedigende Schlafdauer oder Schlafqualität verursachen einen deutlichen Leidensdruck oder wirken sich störend auf Alltagsaktivitäten aus.

a) Schlafberatung

- Aufklärung über Schlaf und Schlafstörungen
- Regeln der Schlafhygiene

b) Verhaltenstherapeutische Interventionen

- Entspannungsmethoden
(autogenes Training, Muskelrelaxation, Joga)
- Stimuluskontrolle
(nur ins Bett wenn schläfrig; aus Bett wenn kein Schlaf;
Bett nur für Schlaf, Beziehung; Aufwachzeit konstant)
- Schlafrestriktion, keine Tagesschlafchen
- Kognitiv-verhaltenstherapeutische Techniken
(Veränderung von Einstellungsmustern)

Pharmakologische Therapiestrategien

- a) **Pflanzliche Sedativa**
(z.B. Baldrian, Hopfen, Johanniskraut, Melisse)
- b) **Antihistaminika** (z.B. Diphenhydramin, Doxylamin)
- c) **Positive GABA_A-Rezeptor Modulatoren**
(Benzodiazepine & Z-Hypnotika)
- d) **Sedierende Antidepressiva**
(z.B. Mirtazapin, Trazodon, Mianserin)
- e) **Niedrigpotente Neuroleptika**



Pflanzliche Präparate als Hypnotika

(z.B. Baldrian, Hopfen, Johanniskraut, Melisse)



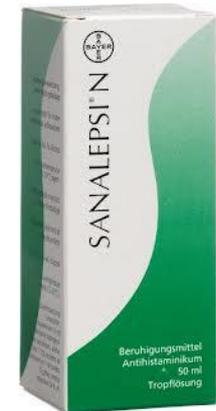
- lange Tradition, hohe Akzeptanz
- geringe unerwünschte Wirkungen



- schwache, wenig zuverlässige Wirkung
- Wirkstoffe weitgehend unbekannt
- unerwünschte Wirkungen ungenau abgeklärt
- Laboruntersuchungen häufig fehlend

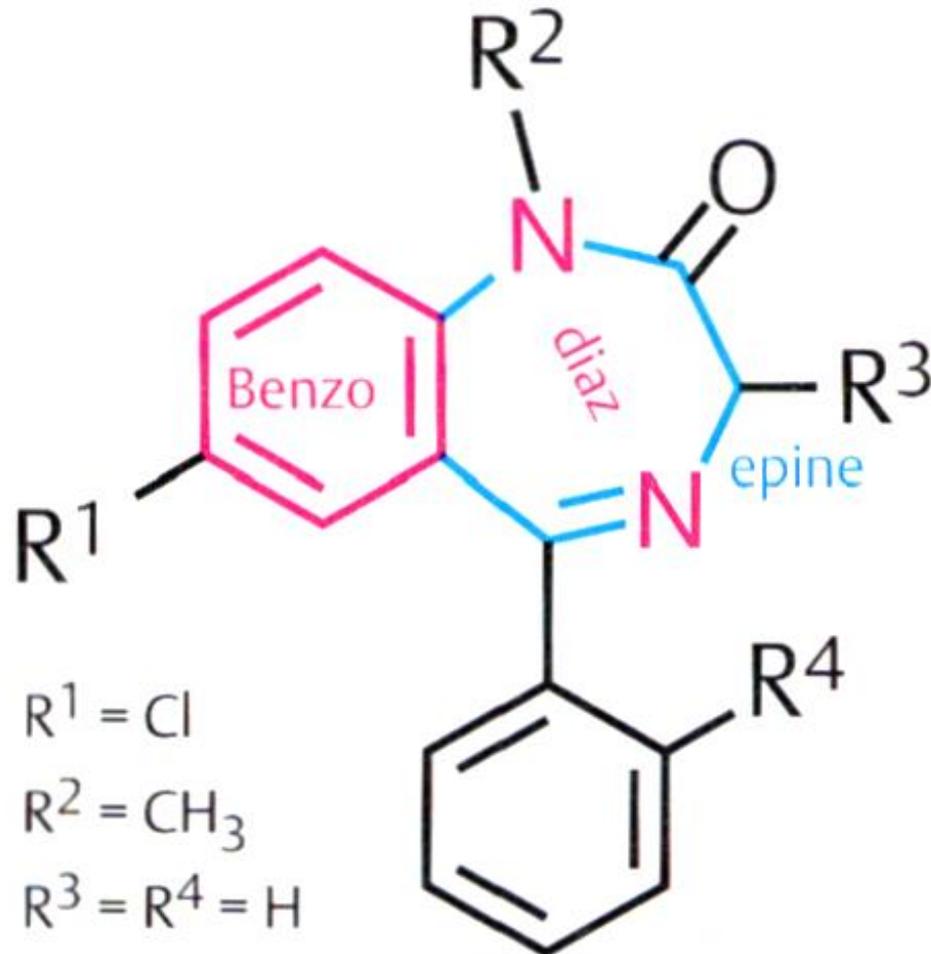
- H₁ Rezeptor Antagonisten (1. Generation)
- rezeptfrei erhältlich
- Diphenhydramin (**BENOCTEN**)
Abenddosierung: 50-100 mg; Eliminations-HWZ. 5 Std.
- Doxylamin (**SANALEPSI-N**)
Abenddosierung: 25-50 mg; Eliminations-HWZ. 10 Std.
- beschränkte schlaffördernde Wirkung
- unerwünschte Wirkungen

Mundtrockenheit, Verstopfung, Verwirrung (ältere Patienten)
enge therapeutische Breite!



Benzodiazepine und Analoga

(Z-Hypnotika)



Am häufigsten verschriebene Hypnotika



	Dose (mg)*	Elimination half-life (h)†	Tmax (h)†	Active metabolites	Indications and comments‡
Rapid elimination					
Triazolam§¶	0.125/0.25	2-3	1.0	No	Mainly for sleep onset and possibly sleep maintenance; less accumulation of drug over time; possibly more rebound insomnia, anterograde amnesia, untoward drug reactions described with triazolam
Zolpidem§	5/10	1.5-4	1.0-1.5	No	
Zaleplon§	5/10	1.0	0.5-1.0	No	
Zopiclone	3.75/7.5	5-6	0.5-2.0	*	
Intermediate elimination					
Temazepam§	15/30	8-15	1.0-1.5	No	Possibly sleep onset, may be preferred for sleep maintenance; less accumulation compared with longer-acting agents
Lorazepam	0.5/1.0	12-15	2.0	No	
Slow elimination					
Flurazepam§	15/30	48-120 (n-desalkyl-flurazepam)	1.0	Yes	Possibly sleep onset but more typically for sleep maintenance; higher risk for daytime sedation and related complications due to drug accumulation, especially in elderly people or those with delayed metabolism
Quazepam§	7.5/15	48-120 (n-desalkyl-flurazepam)	2.0	Yes	

*Recommended starting dose in elderly and medically ill patients/usual recommended dose. †Elimination half-life and Tmax represent estimated averages for healthy adults. ‡All benzodiazepines carry potential for dose escalation and for psychological and physical dependence. §US Food and Drug Administration approved hypnotic. ¶Not available in Norway or the UK. *Active metabolite (S)-desmethylzopiclone currently in development as a hypnotic drug

Table 2: Hypnotic drugs

Sateia & Nowell, Lancet (2004)

„Z-Hypnotika“ (≠ Benzodiazepine)

		Struktur	Dosis (mg)	HWZ.	Wirkung
Zolpidem	Stilnox [®]	Imidazopyridin	5 (10)	2.7 Std.	1, 2, 3, 4
	Stilnox-CR [®]	Imidazopyridin	6.25 (12.5)	2.9 Std.	1, 2, 3, 4
Zopiclon	Imovane [®]	Cyclopyrrolon	7.5	~ 5 Std.	1, 2, 3, 4
Eszopiclon	US: Lunesta [®]	Cyclopyrrolon	1, 2, 3	~ 6 Std.	1, 2, 3, 4
Zaleplon	Sonata [®]	Pyrazolopyrimidin	5, 10	1 Std.	1



Wirkungen:

1. verkürzt Einschlafdauer
2. verringert Häufigkeit des Aufwachens
3. verkürzt Wachzeit nach Einschlafen
4. verlängert Gesamtschlafdauer

Nachts

- zuverlässige hypnotische Wirkung

Tagsüber

- minimale Beeinträchtigung von Befinden und Leistung (bei richtiger Anwendung)

Toxizität und Interaktionen

- grosse therapeutische Breite
- Wirkung antagonisiert durch Flumazenil
- praktisch keine Enzyminduktion
- kein übermässiges Abhängigkeitspotential



Nachts

- Schlaf-EEG und Schlafstruktur verändert
(↓ Delta-Aktivität, ↓ Tiefschlaf, ↓ REM Schlaf)
- Atemstörung (cave: Schlafapnoe-Syndrom)
- bei Erwachen in der Nacht:
Stürze, Verwirrung, Amnesie
- paradoxe Reaktionen im Alter

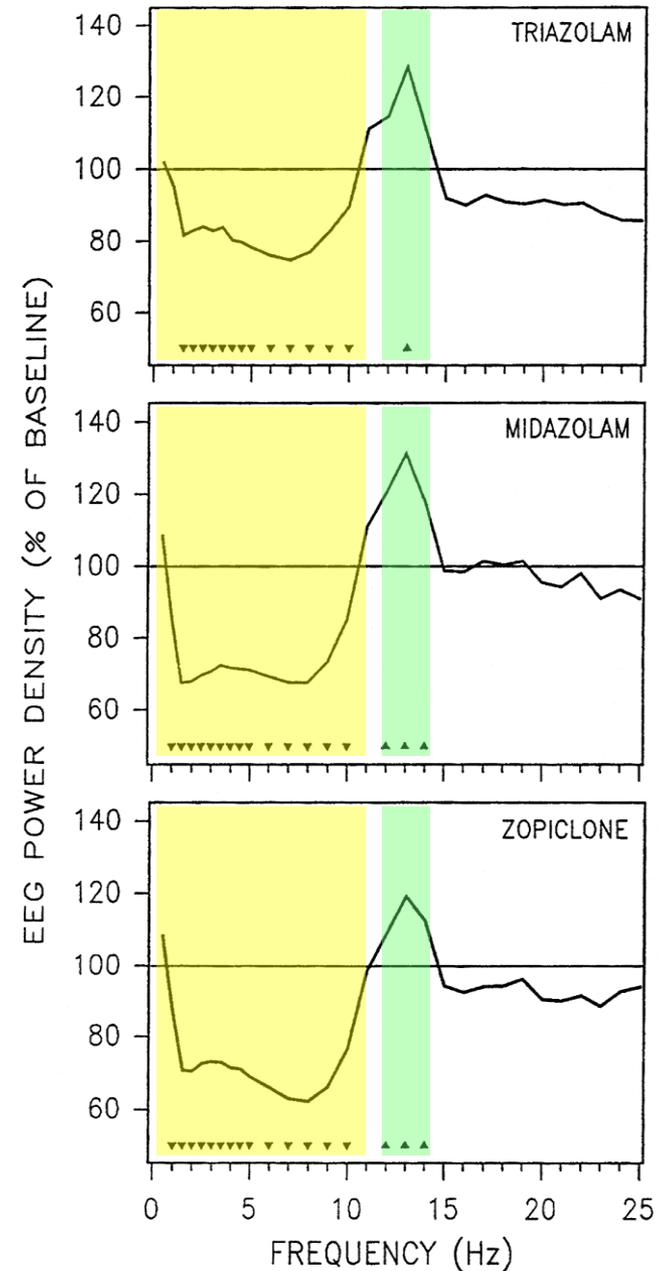


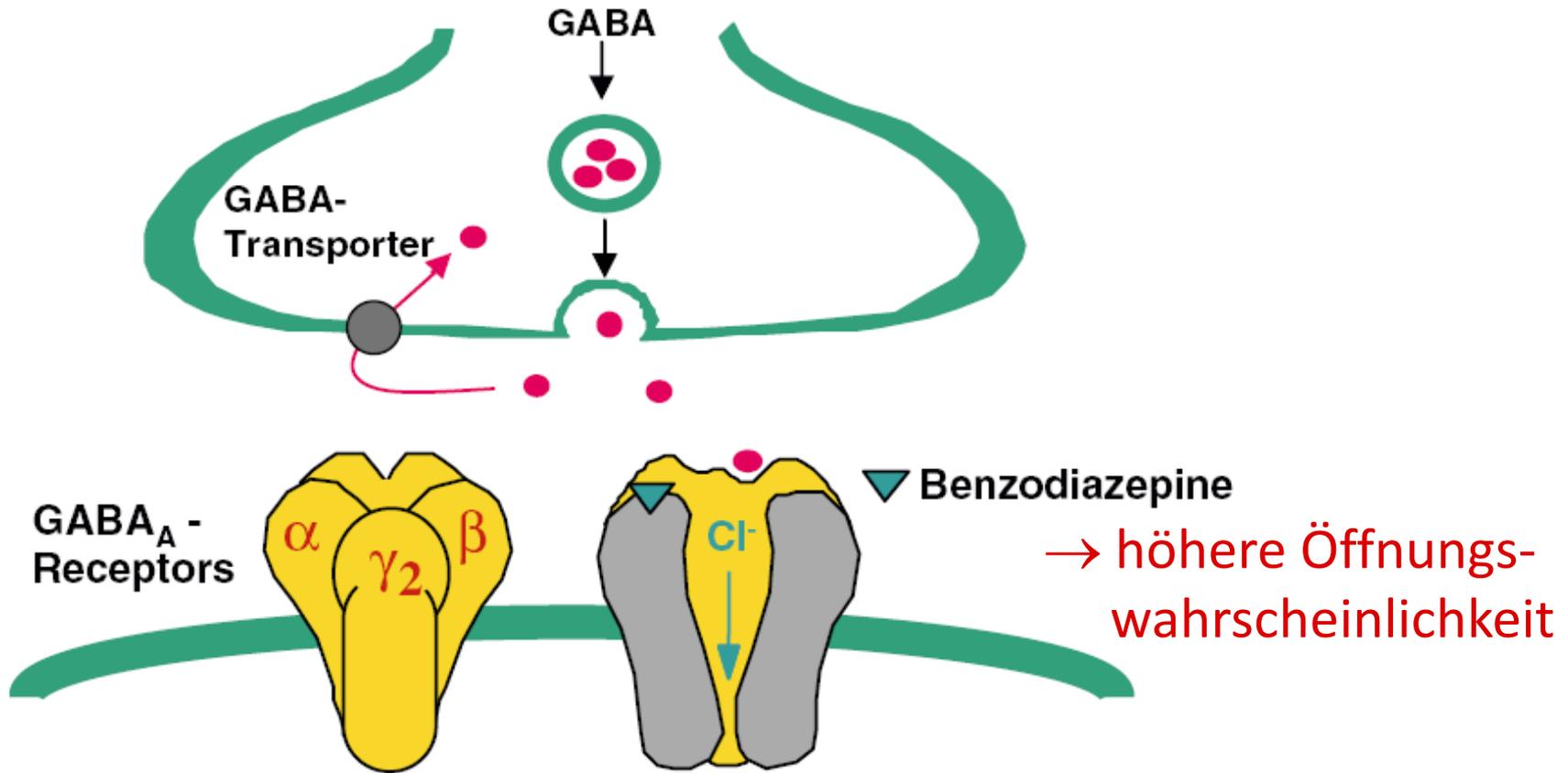
Tagsüber

- übermässige Sedation und Leistungsbeeinträchtigung
(cave: ältere Patienten!)

Spektrale „Benzodiazepin Signatur“

- unabhängig von
chemischer Struktur





Möhler (2006)

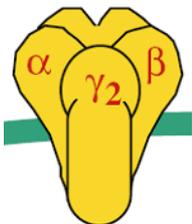
” α_1 -Selektivität” der Z-Hypnotika



TAB. 1 | **AKTIVITÄT VON INDIPLON UND Z-HYPNOTIKA AN VERSCHIEDENEN GABA_A-SUBTYPEN^a**

	Indiplon	Zolpidem	Zopiclon	Zaleplon
native Neuronen ^b	15,8	121	206	2659
$\alpha_1\beta_2\gamma_2$	2.6	70	158	499
$\alpha_2\beta_2\gamma_2$	24	349	598	1098
$\alpha_3\beta_3\gamma_2$	60	831	1187	1514
$\alpha_5\beta_2\gamma_2$	77	kein Effekt	146	> 3000

^a Die aufgelisteten EC₅₀-Werte [nM] sind Konzentrationen des Hypnotikums, die zu einer halbmaximalen Erhöhung des GABA-aktivierten Chloridstroms führen [7].
^b Zellkulturen gewonnen aus dem Cortex von Ratten.



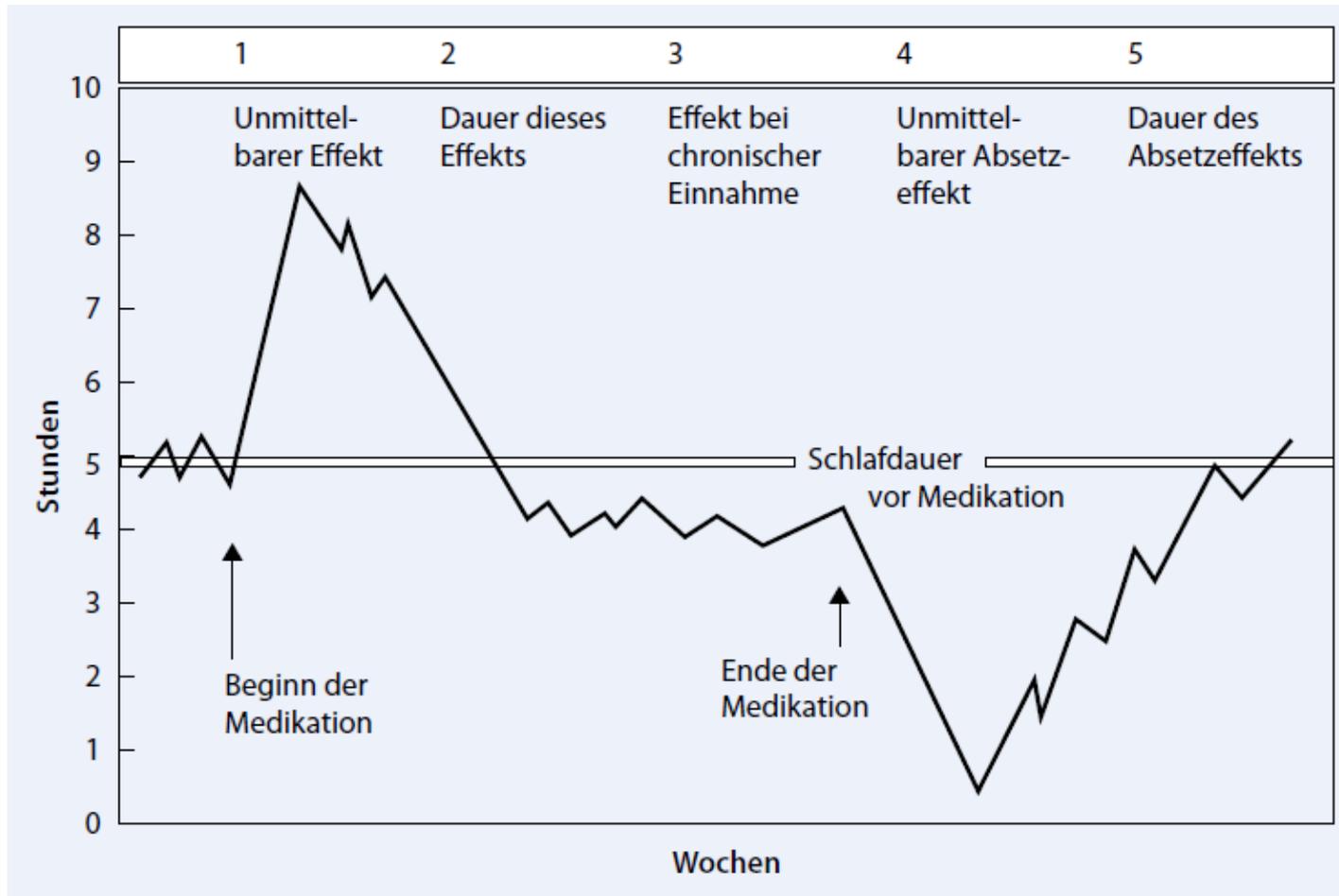
GABA_A Rezeptor

Zlotos, Pharmazie in unserer Zeit (2007)

Toxizität und Interaktionen

- Gewohnheitsbildung (evtl. Abhängigkeit)
- additive Wirkung mit Alkohol und anderen ZNS wirksamen, sedierenden Pharmaka
- Toleranzentwicklung
- Absetzinsomnie





Nissen et al., Nervenarzt (2014)

Antidepressiva als 'Schlafmittel' (off-label)



TAB. 1 | AFFINITÄTEN VON ANTIDEPRESSIVA AN VERSCHIEDENEN REZEPTOREN UND IHRE DOSIERUNG*

Antidepressivum	Klasse	5-HTT	NAT	M ₁	H ₁	5-HT ₂	D ₂	α ₁	α ₂	t _{1/2} [h]	Dosis als Antidepressivum [mg/d]	Dosis als Schlafmittel [mg]
Amitriptylin	TC	++	++	+++	+++	++	0	+++	0	10-28	~ 200	10-50
Doxepin	TC	+	++	++	+++	++	0	+++	0	15-20	~ 200	10-50
Maprotilin	Tet	0	++	++	+++	+	0	+	0	20-58	~ 150	b)
Mianserin ^a	Tet	0	++	0	+++	++	0	++	++	b)	~ 100	b)
Mirtazapin	Tet	0	0	0	+++	++	0	+	++	20-40	~ 45	7,5-30
Trazodon	PhP	+	0	0	0	++	0	++	+	3-9	~ 300	25-100
Trimipramin	TC	0	0	++	+++	+	+	+++	0	23-24	~ 400	25-100

* Daten aus [3, 9, 10]
^a) Gefahr von Granulocytopenien. ^b) keine exakten Angaben.
 Abkürzungen: 5-HTT: Serotonintransporter; NAT: Noradrenalintransporter; M₁: Muscarinrezeptorsubtyp; H₁: Histaminrezeptorsubtyp; 5-HT₂: Serotoninrezeptorsubtyp; DA: Dopaminrezeptor; α₁, α₂: Adrenorezeptorsubtypen; t_{1/2}: *In-vivo*-Halbwertszeit; TC: Tricyclisches Antidepressivum; Tet: Tetracyclisches Antidepressivum; PhP: Phenylpiperazin.
 Affinitäten zu den Rezeptoren: 0: K_i > 10000 nM; +: K_i ~ 10000-1000 nM; ++: K_i ~ 1000-100 nM; +++: K_i < 100 nM.

- In den USA ist Trazodon das bei Schlafstörungen am häufigsten verschriebene Medikament
- Bei Behandlung der Depression weitgehend abgelöst (SSRI)
- Andauernde Wirksamkeit bei Insomnie wenig belegt
- Unerwünschte Wirkungen: orthostatische Hypotonie, Priapismus, Suizidalität (bei Kindern und Adoleszenten)

Wirkung von Antidepressiva auf den Schlaf

Wirkstoff	Schlaf-kontinuität	Tiefschlaf	REM Schlaf	Andere
Trizyklika	↑ oder ↓	↔ bis ↑	↓ bis ↓↓	Verstärkt PLMS Verschlimmert Apnoe
SSRI/SNRI	↔ bis ↓	↔ bis ↓	↓	Verstärkt PLMS Verschlimmert Apnoe
Bupropion	↓	↔ bis ↓	↔ bis ↑	Stimulierend
Trazodon	↑	↔ bis ↑	↔ bis ↑	Sehr sedierend
Mirtazepin	↑	↔ bis ↑	↔ bis ↑	Sedierend (tiefe Dosis)
Agomelatin	↑	↑	↔	Keine Sedation

↑ erhöht

↓ erniedrigt

↔ keine Veränderung

SSRI Selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer

SNRI Selektive Noradrenalin Wiederaufnahme Hemmer

PLMS Periodische Beinbewegungen im Schlaf

- **Atempausen im Schlaf**
 - mehr als 5 pro Stunde Schlaf
 - länger als 10 Sekunden

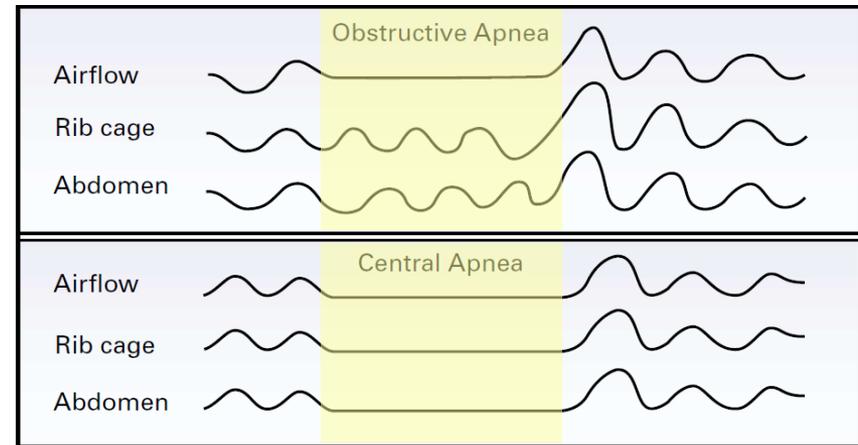
- **Müdigkeit am Tag und/oder Schlafstörungen**

- **Weitere Beschwerden am Tag**
 - erhöhte Einschlafneigung
 - morgendliche Kopfschmerzen und Konzentrations-schwierigkeiten
 - Beeinträchtigung des Wohlbefindens
 - Auswirkungen auf soziale und berufliche Funktionen
 - erhöhtes Unfallrisiko

■ Formen:

- Obstruktive Apnoe

- Zentrale Apnoe



■ Mögliche Therapien:

- Reduktion eines allfälligen Übergewichts
- Vermeiden von abendlichem Alkoholgenuss
- Schlafen in Seitenlage (z.B. Einnähen eines Tennisballs ins Pyjama am Rücken)
- Überdruckbeatmung [Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)]

REVERSAL OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA BY CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE APPLIED THROUGH THE NARES

THE LANCET, APRIL 18, 1981

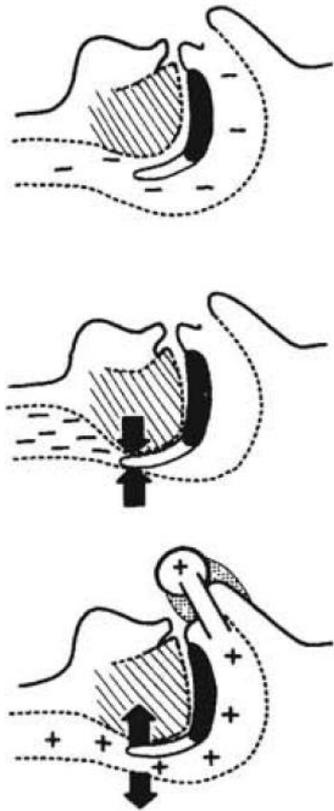


Fig. 1—Mechanism of upper airway occlusion and its prevention by CPAP.



Pneumatische Schienung der
oberen Luftwege

Hypersomnie

(erhöhte Tagesschläfrigkeit)

Tritt bei der erwachsener Bevölkerung mit einer Häufigkeit von ungefähr 5 % auf

Typisch sind:

- häufig Schläfrigkeit und Energielosigkeit (u.a. beim sog. "chronic fatigue" Syndrom)
- erhöhte Einschlafneigung am Tag (evtl. "Schlafattacken")

Mögliche Ursachen:

- Narkolepsie
- idiopathische Hypersomnie
- chronisches Schlafmanko
- körperliche Erkrankungen und Medikamente

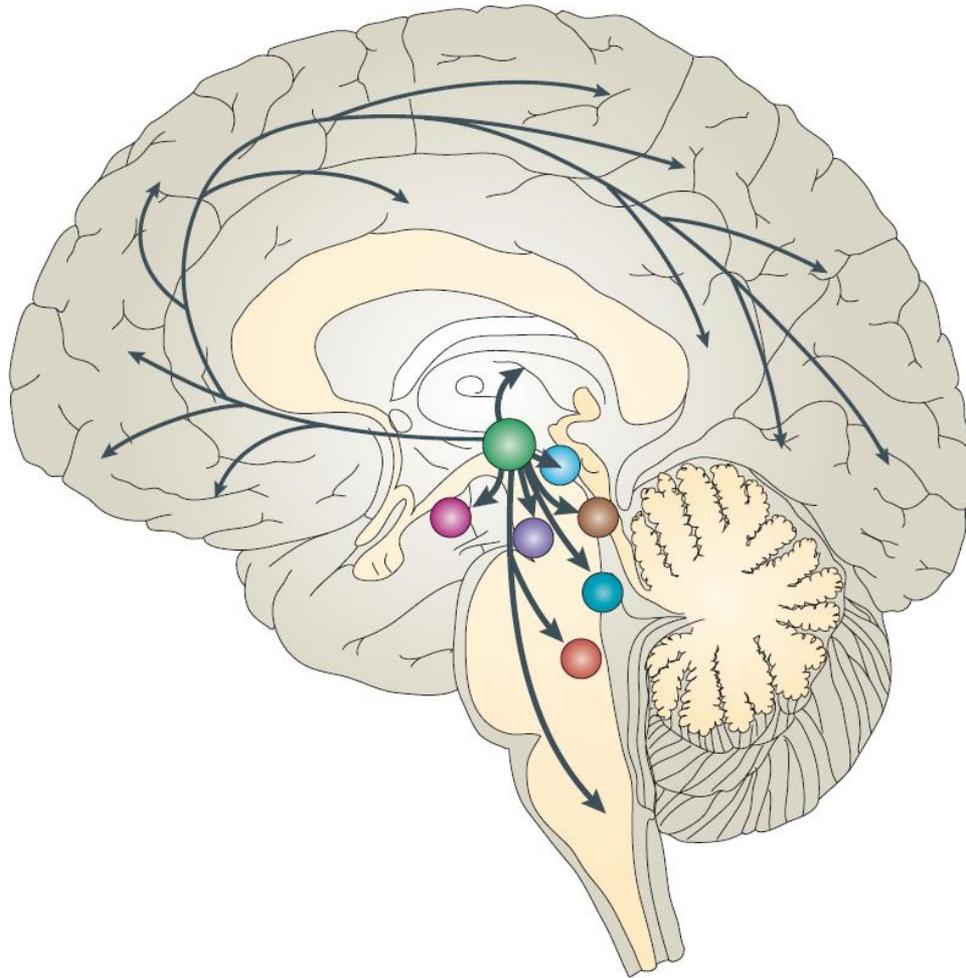


Johann Heinrich Füssli (1802)

- Unwiderstehliche Schlafattacken
- Kataplexie
- Schlafparalyse
- Hypnagoge Halluzinationen
- Schlafstruktur (SOREM)

- Prävalenz: ~ 1 : 2'000

- **Narkolepsie Modell Hund:**
Mutation des Hypocretin-2 (Hcrt-2) Rezeptors
- Hypocretin-1 (OX-A) und Hypocretin-2 (OX-B)
= Peptide in Neuronen des Zwischenhirns
- Wirken über G-Protein gekoppelte Rezeptoren
- **Narkolepsie Mensch:**
Reduzierte Zahl von Hcrt-Neuronen im Gehirn
 - neurodegenerative Erkrankung?
 - Autoimmunkrankheit?



Hypocretin (LHA/PH)

Noradrenalin (LC)

Histamin (TMN)

Serotonin (Raphé)

Dopamin (VTA)

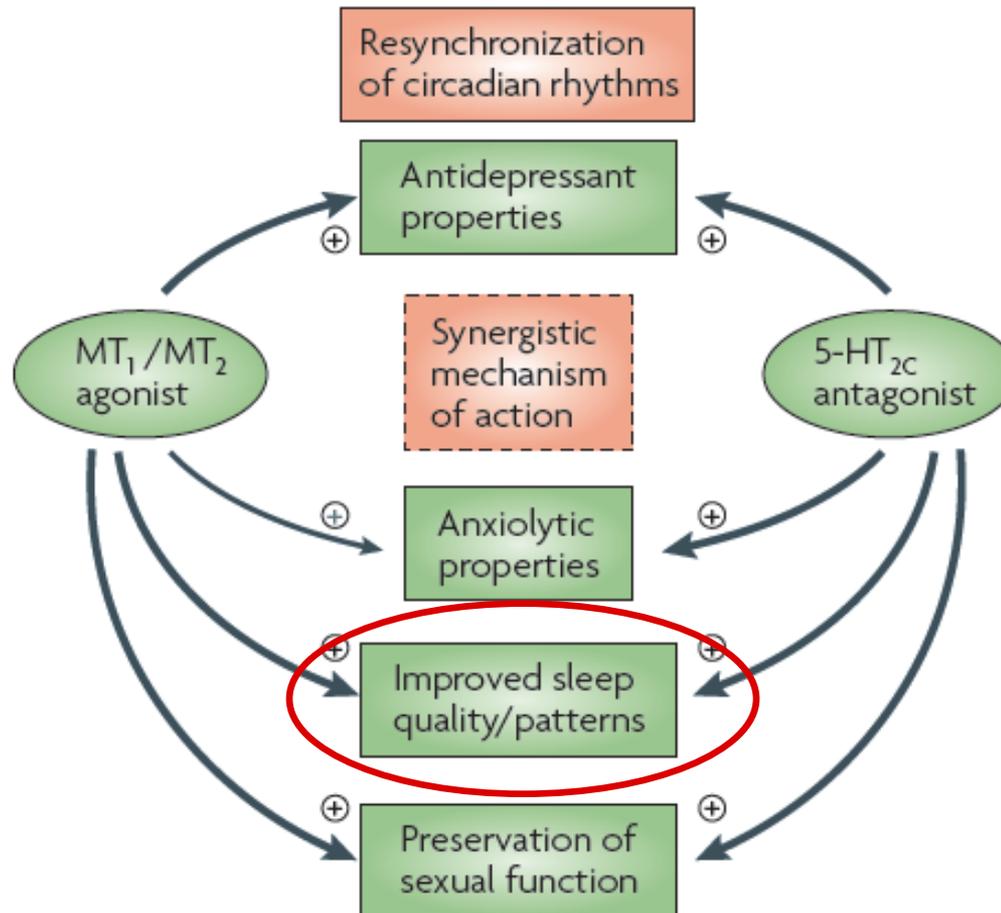
Acetylcholin

(PPT/LDT)

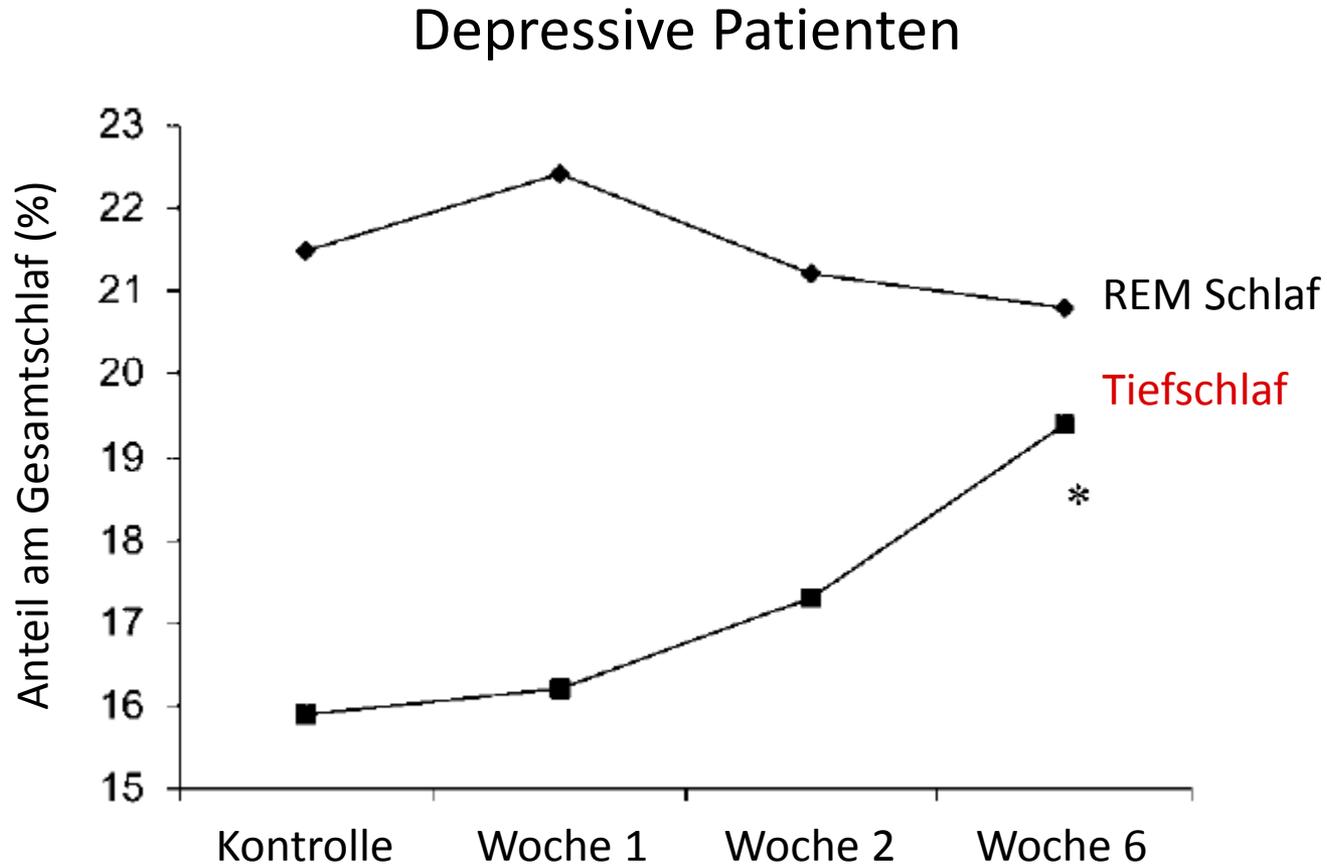
- Verschiebung des endogenen Schlaf-Wachrhythmus gegenüber äusseren „Zeitgebern“ (z.B. Hell-Dunkel-Rhythmus)
- **Jet lag, Schichtarbeit:** innere Uhr wehrt sich gegen den neu auferlegten Rhythmus (‘circadian misalignment’) → Einschlaf- und Durchschlafstörungen, Tages-schläfrigkeit, psychovegetative Störungen
- Verhaltensmassnahmen, Schlafhygiene
- Alkoholabstinenz am Abend empfohlen
- Melatonin

- Pinealishormon („Dunkelhormon“)
- Melatoninrezeptoren im N. suprachiasmaticus (SCN, Sitz der inneren Uhr)
- fördert Resynchronisation circadianer Rhythmen
 - endogener Rhythmus: Freilauf, wenn kein Zeitgeber vorhanden
 - wirkt auf das circadiane System
 - **keine „Schlafsubstanz“**

Agomelatin: dualer Wirkmechanismus



De Bodinat, Nature Drug Discov (2010)



Quera-Salva et al., Hum Psychopharm (2010)

- ausschliesslich im Schlaf auftretende Phänomene
- sind häufig von banaler Natur
 - Sprechen im Schlaf
 - Zuckungen beim Einschlafen
 - Gelegentliches Auftreten von Alpträumen, Nachtangstattacken beim Kleinkind (Pavor nocturnus)
 - Schlafwandeln beim Schulkind

 - REM Schlaf-Verhaltensstörung

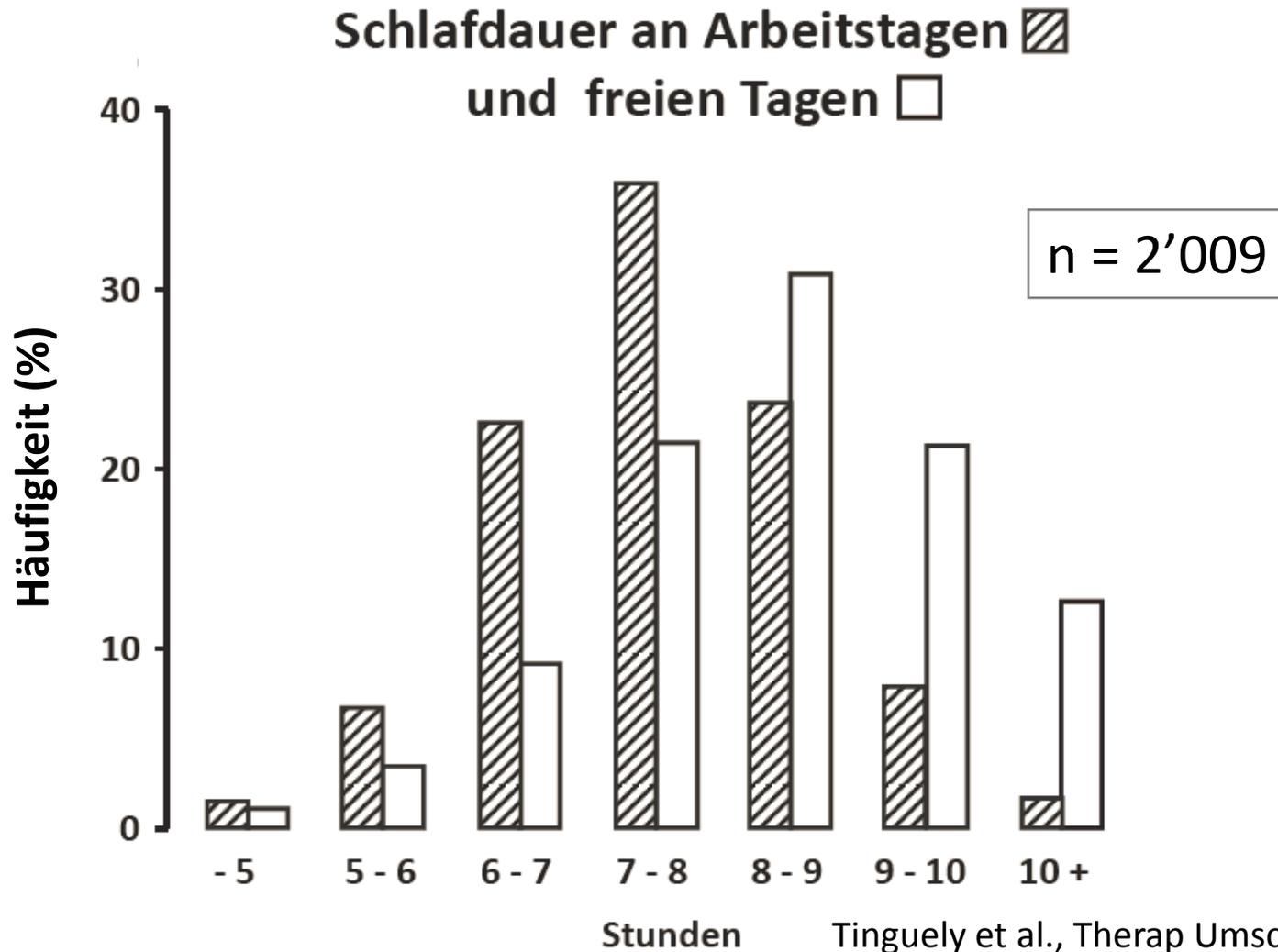


Eine häufige neurologische Erkrankung.

Charakteristisch sind

- schwer zu beschreibende, unangenehme Sensationen oder unwillkürliche Bewegungen in den Beinen (seltener Arme)
- Beschwerden vorwiegend gegen Abend
- Auftreten bei ruhigem Sitzen oder im Bett liegend
- Besserung bei Bewegung





- Kausale Therapie; Schlafmittel sind nicht kausal
- Nicht-pharmakologische Massnahmen
 - Schlafhygiene
 - evtl. Entspannungstraining
 - Verhaltenstherapie etc.
- Hypnotika evtl. als unterstützende, befristete Therapie
- Erstverschreibung von Hypnotika
 - kleinste Packungsgrösse
 - Therapiedauer auf 10 Tage limitieren
 - falls keine Besserung: Re-Evaluation



Schlafmedizin

- Fachgesellschaft

Schweizerische Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie (SGSSC): www.swiss-sleep.ch/

- Zeitschriften

Journal of Sleep Research

Somnologie

Sleep

Sleep Medicine Reviews

- ausgewählte Literatur

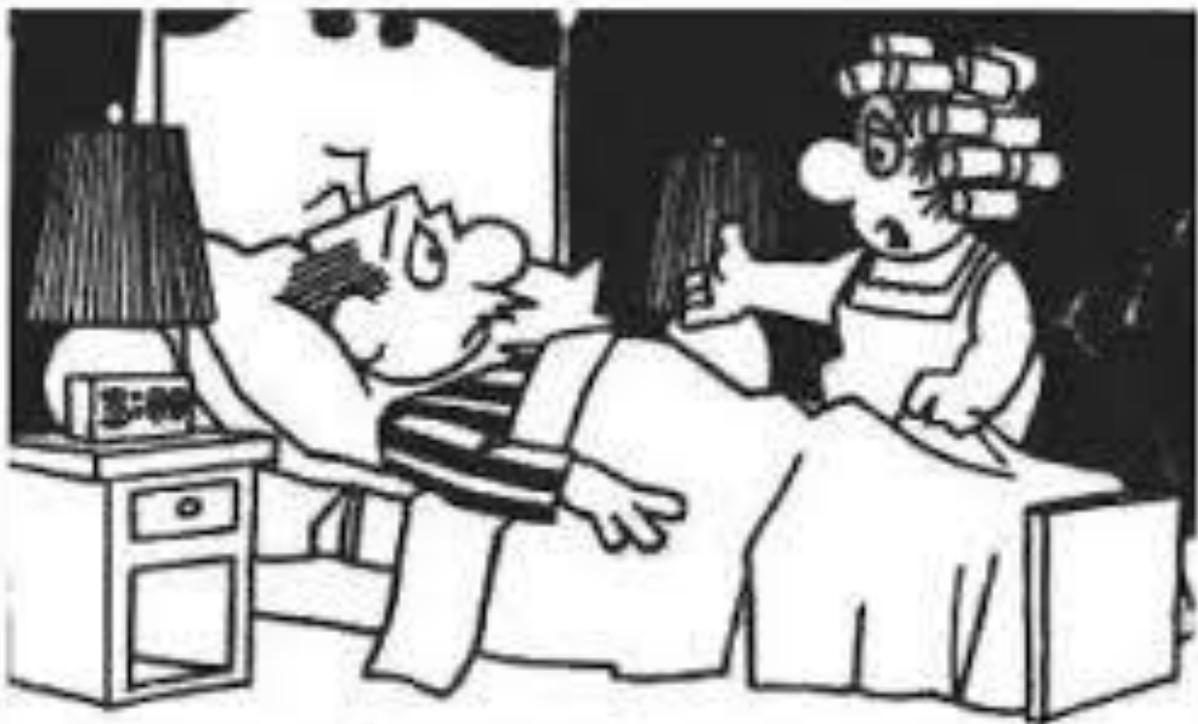
Kryger, Roth, Dement (Eds.) *Principles & Practice of Sleep Medicine* (2011)

Meier U, *Das Schlafverhalten der deutschen Bevölkerung*, Somnologie (2004)

Borbély AA, *Schlaf*, Fischer Taschenbuch Verlag (2004)

Rajaratnam & Arendt, *Health in a 24-h Society*, Lancet (2001)

S3-Leitlinie, *Nicht-erholsamer Schlaf - Schlafstörungen*, Somnologie (2010)



"No wonder you have insomnia . . .
lying there awake all night."