

Gestörter Schlaf gehört zu den häufigsten Gesundheitsbeschwerden, mit denen der Arzt konfrontiert wird. In den USA weisen mehr als die Hälfte der Erwachsenen zumindest zeitweise Schlafstörungen auf und nur 30 % der erwachsenen US-Amerikaner geben an, dass sie immer ausreichend Schlaf bekommen. Das Institut für Medizin schätzt, dass in den USA 50–70 Millionen US-Amerikaner unter chronischen Störungen von Schlaf und Wachheit leiden, die tagsüber zu ernsthaften Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit führen und die körperliche und geistige Gesundheit gefährden. Erst im Jahr 2015 konnte erstmals auch eine erhöhte Mortalität bei einem dauerhaft schlechten Schlaf nachgewiesen werden. In den letzten 20 Jahren hat sich die Schlafmedizin als Reaktion auf die Auswirkungen von Schlafstörungen und Schlafmangel auf den allgemeinen Gesundheitszustand als eigenständige Disziplin etabliert.

### PHYSIOLOGIE VON SCHLAFEN UND WACHEN

Die meisten gesunden, jungen Erwachsenen schlafen, wenn sie die Möglichkeit dazu haben, nachts durchschnittlich 7–8 Stunden. Schlafzeiten, Schlafdauer und die innere Struktur des Schlafs variieren aber. In den USA haben die meisten Menschen innerhalb von 24 Stunden nur eine umschriebene Schlafepisode. In einigen Kulturen hingegen gehört die Aufteilung in einen Mittagsschlaf und in eine verkürzte Nachtschlafepisode zur Norm. Dieses Muster ändert sich im Laufe des Lebens erheblich, weil Säuglinge und Kleinkinder erheblich mehr schlafen als ältere Menschen. Eine aktuelle Empfehlung der Amerikanischen Schlafakademie fordert einen mindestens 7 Stunden langen Schlaf für den Erhalt von Gesundheit und Wohlbefinden, unabhängig vom Alter. Bei Jugendlichen sollte er optimal noch 8–10 Stunden dauern, bei Vorschulkindern 10–13 Stunden.

Anhand charakteristischer Veränderungen und Muster im Elektroenzephalogramm (EEG), im Elektrookulogramm (EOG, einem Parameter zur Bestimmung der Bewegungsintensität der Augen) und im Oberflächenmyogramm (EMG), gemessen am Kinn, am Hals und an den Unterschenkeln, werden bestimmte Schlafstadien definiert. Als *Polysomnografie* (PSG) wird die kontinuierliche Aufzeichnung des gesamten Bündels von elektrophysiologischen Parametern bezeichnet. Es dient der Definition und Charakterisierung von Schlaf und Wachheit.

Polysomnografische Profile definieren grob zwei Stadien des Schlafs: (1) Rapid-Eye-Movement(REM)-Schlaf und (2) Non-Rapid-Eye-Movement(NREM)-Schlaf. Der Non-REM-Schlaf ist seinerseits untergliedert in drei weitere Stadien. Sie sind von 1–3 nummeriert und in dieser Reihenfolge durch eine zunehmende Erhöhung der Schwelle für die zentralnervöse Aktivierung im Schlaf und durch eine Erniedrigung der Frequenz des kortikalen Elektroenzephalogramms bei gleichzeitiger Zunahme der Amplitude der EEG-Wellen gekennzeichnet. Das Stadium 3 entspricht dem Tiefschlaf (Slow-wave-Schlaf; SWS), das Stadium 2 dem mitteltiefen und das Schlafstadium 1 dem oberflächlichen Schlaf. REM-Schlaf ist durch ein niederamplitudiges, gemischtfrequentes EEG charakterisiert, das Ähnlichkeiten mit dem Non-REM-Stadium 1 aufweist. Das Elektrookulogramm zeigt im REM-Schlaf Ausbrüche von raschen Augenbewegungen (REM), die Ähnlichkeit mit bestimmten Augenbewegungen bei geöffneten Augen und bei Wachheit haben. Im REM-Schlaf fehlt die EMG-Aktivität an fast allen Skelettmuskeln. Diese Muskelatonie ist typisch für das REM-Schlafstadium und wird über den Hirnstamm ausgelöst.

### ■ DIE STRUKTUR DES MENSCHLICHEN SCHLAFS

Der normale Nachtschlaf weist bei Erwachsenen eine fest gefügte Organisation auf, die sich allnächtlich wiederholt (Abb. 38-1). Nach Schlafbeginn (Sleep onset) schreitet der Schlaf üblicherweise über die Non-REM-Stadien 1–3 fort, mit einer Dauer von 45–60 Minuten für die Non-REM-Periode. Langsamwelliger Schlaf des Non-REM-Stadiums 3 dominiert während des ersten Drittels der Nacht und umfasst 15–25 % der nächtlichen Gesamtschlafzeit von jungen Erwachsenen. Vorausgehender Schlafentzug beschleunigt das Einschlafen, wodurch

sowohl die Intensität als auch die Menge an langsamwelligem Schlaf (Slow-wave-Schlaf, SWS) zunehmen.

Die erste REM-Schlafepisode folgt dem ersten Tiefschlaf und findet üblicherweise in der zweiten Stunde des Nachtschlafs statt. Eine komplette Non-REM/REM-Phase (Zyklus) hat eine Länge von ca. 90–110 Minuten. Dieser Zyklus wiederholt sich nachts ca. 4– bis 5-mal in Abhängigkeit von der Gesamtschlafzeit. Von Zyklus zu Zyklus nehmen im Verlauf der Nacht der Tiefschlaf(SWS)-Anteil ab und der REM-Schlafanteil zu. Diese so genannte Non-REM/REM-Zyklik entspricht dem „ultradianen“ Schlafzyklus. Bei einem jungen, gesunden Erwachsenen macht der REM-Schlaf 20–25 % der totalen Schlafzeit aus und die Non-REM-Stadien 1 und 2 etwa 50–60 %.

Das Alter hat einen nachhaltigen Einfluss auf die Schlaforganisation (Abb. 38-1). Langsamwelliger Schlaf ist während der Kindheit am intensivsten ausgeprägt, nimmt mit der Pubertät deutlich ab und verliert über das zweite und dritte Lebensjahrzehnt hinweg weiter an Ausmaß. Während des Erwachsenenalters nimmt er immer weiter ab und kann bei älteren Erwachsenen gelegentlich komplett fehlen. Der verbleibende Non-REM-Schlaf fragmentiert immer stärker mit häufigerem Erwecken. Die leichtere Erweckbarkeit älterer Menschen beruht denn auch auf dem häufigeren Aufwachen und nicht auf der reduzierten Fähigkeit, wieder einzuschlafen. Während der REM-Schlaf im Säuglingsalter 50 % der Schlafzeit einnimmt, sinkt dieser Anteil in den ersten postpartalen Jahren rasch ab, weil sich ein reifer REM-NREM-Zyklus entwickelt. Anschließend macht der REM-Schlaf etwa 25 % der Schlafzeit aus.

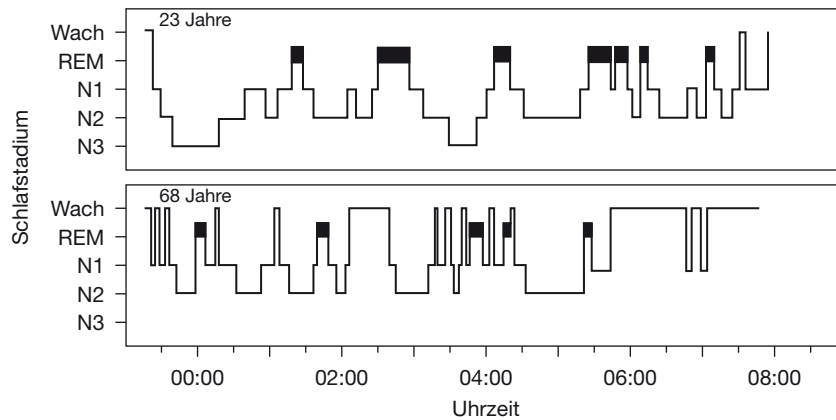
Schlafentzug reduziert, insbesondere bei der Testung der kontinuierlichen Vigilanz, die kognitive Leistungsfähigkeit. Paradoerweise kommt es bei älteren Menschen bei akutem Schlafmangel nicht so schnell zu Störungen der kognitiven Leistung wie bei jüngeren Erwachsenen. Ihre Reaktionszeit bleibt ebenso wie ihre Vigilanz mit weniger Aufmerksamkeitsfehlern erhalten. Allerdings haben ältere Menschen größere Schwierigkeiten damit, versäumten Schlaf nachzuholen, wenn sie eine Nacht lang wach geblieben sind, da die Fähigkeit, am Tag zu schlafen, mit dem Alter abnimmt.

Nach Schlafentzug erholt sich der Non-REM-Schlaf in der Regel vor dem REM-Schlaf. Da der REM-Schlaf jedoch meistens in der zweiten Nachthälfte stattfindet, führt die Unterbrechung des Schlafes (z. B. durch einen Wecker) zu einem selektiven REM-Schlafmangel. Dadurch kann der REM-Schlafdruck so stark ansteigen, dass die erste REM-Schlafphase auch einmal weitaus früher während des Nachtschlafs auftritt. Da auch mehrere Krankheiten (siehe unten) zur Schlaffragmentierung führen, muss sichergestellt sein, dass der Patient mehrere Nächte in Folge ausreichend Gelegenheit zum Schlafen hat (mindestens 8 Stunden pro Nacht), bevor eine polysomnografische Diagnostik durchgeführt wird.

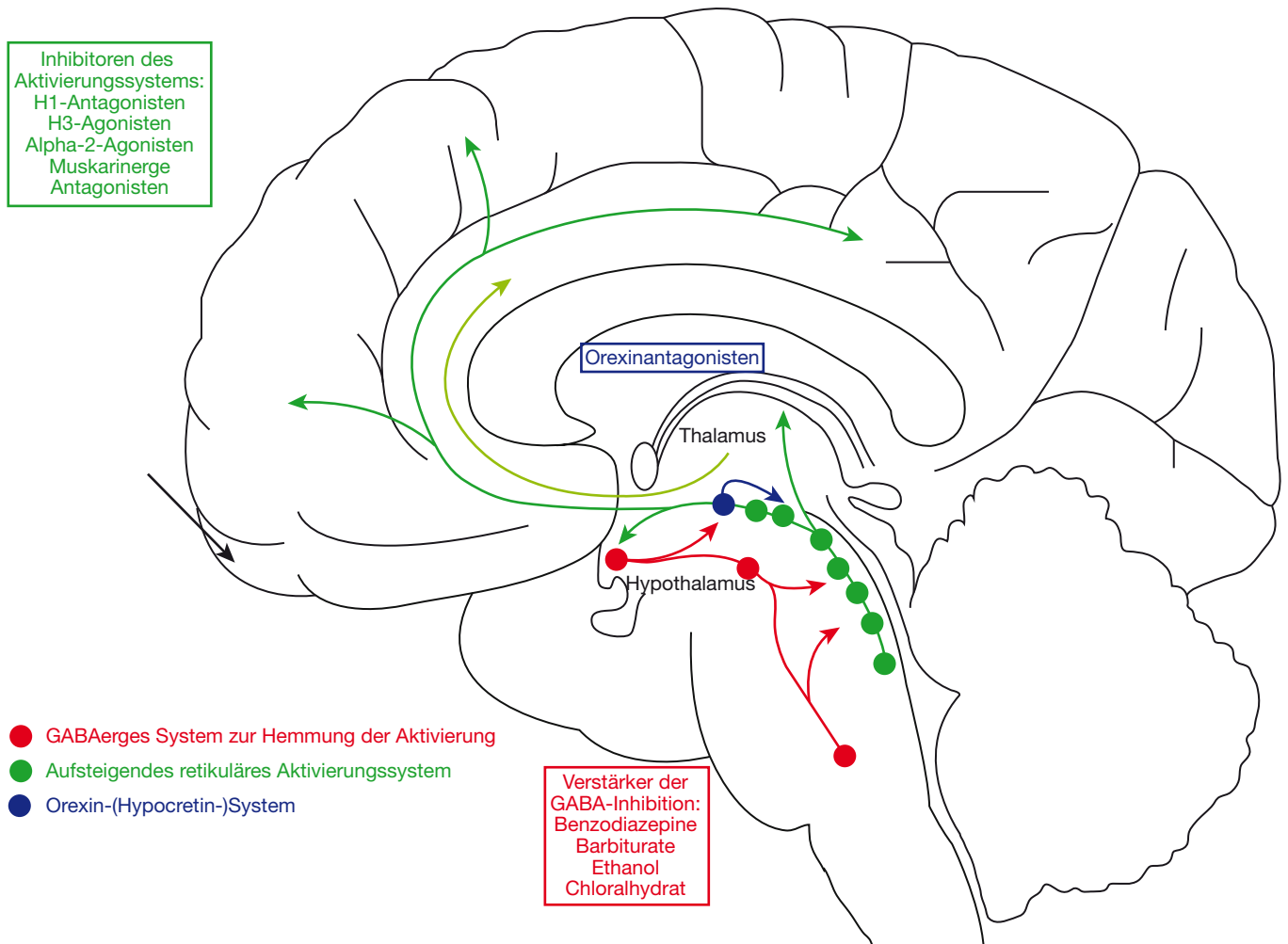
Es gibt immer mehr Belege dafür, dass Schlafmangel beim Menschen zur Glukoseintoleranz führt und zur Entwicklung von Diabetes mellitus, Adipositas und dem metabolischen Syndrom beiträgt, Immunreaktionen stört, die Entstehung einer Atherosklerose beschleunigt und das Risiko für Hypertonus und andere Herzerkrankungen und Schlaganfälle erhöht. Viele andere Organe und Funktionen wie die Knochendichte, die quer gestreifte Muskulatur, das Immunsystem, endotheliale Funktionen und das Gedächtnis leiden unter chronischem Schlafmangel. Daher hat das Institute of Medicine Schlafmangel und Schlafstörungen zu einem „ungelösten öffentlichen Gesundheitsproblem“ erklärt.

### ■ WACHHEIT UND SCHLAF WERDEN DURCH ZEREBRALE SCHALTKREISE GESTEUERT

Wachheit und Schlaf werden vor allem von zwei neuronalen Systemen geregelt. Zum aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem, das in Abb. 38-2 grün dargestellt ist, gehören Nervenzellcluster, die vom oberen Pons bis zum Hypothalamus und dem basalen Vorderhirn reichen und den zerebralen Kortex, den Thalamus (der für die Weiterleitung sensorischer Informationen an den Kortex erforderlich ist) und



**Abbildung 38-1 Schlaf-wach-Rhythmus.** Abwechselnde Stadien des Wachzustands (normale Strichführung), der drei Non-REM-Schlafstadien und des REM-Schlafs (dicke Balken) im Verlauf einer Nacht bei einem jungen und einem älteren Mann. Die charakteristischen Schlafmerkmale bei älteren Menschen sind eine Reduktion an langsamwelligem Schlaf, häufiges Spontanerwachen, früher Schlafbeginn und frühmorgendliches Erwachen. (Quelle: Division of Sleep Medicine, Brigham and Womens' Hospital).



**Abbildung 38-2 Zusammenhang zwischen Schlafmitteln und den Wach-Schlaf-Systemen.** Zum zerebralen Aktivierungssystem (*grün*) gehören monoaminerge, glutamaterge und cholinerge Neurone im Hirnstamm, die Neurone in Hypothalamus, Thalamus, basalem Vorderhirn und zerebralem Kortex aktivieren. Orexinneurone (*blau*) im Hypothalamus, die bei der Narkolepsie nicht mehr vorhanden sind, verstärken und stabilisieren das Aufwachen durch die Aktivierung weiterer Komponenten des Aktivierungssystems. Das schlaffördernde System (*rot*) besteht aus GABAergen Neuronen in der Area preoptica, dem lateralen Hypothalamus und dem Hirnstamm, welche die Komponenten des Aktivierungssystems hemmen und so das Einschlafen fördern. Manche Schlafmittel blockieren die Effekte der Neurotransmitter des Aktivierungssystems (*grün und blau*), während andere die Effekte von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) (*rot*) des Schlafsystems verstärken.

andere Vorderhirnregionen aktivieren. Die Neurotransmitter, mit denen die Neurone des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems ihre Zielneurone aktivieren, sind Monoamine (Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Histamin), Glutamat oder Acetylcholin. Andere das Aufwachen fördernde Neurone im Hypothalamus verwenden den Peptidneurotransmitter Orexin (auch als Hypocretin bezeichnet und blau dargestellt) zur Verstärkung der Aktivität in anderen aktivierenden Zellgruppen.

Da Läsionen des Aktivierungssystems auf Höhe des rostralen Pons und des unteren Mittelhirns zum Koma führen, ist der Einfluss des

aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems auf dieser Höhe entscheidend für die Aufrechterhaltung des Wachzustands. Schäden des hypothalamischen Astes des Aktivierungssystems verursachen eine starke Müdigkeit, aber meist kein Koma. Der Verlust nur der Orexinneurone führt zur Schlafstörung Narkolepsie, bei der es zu einer pathologischen Schläfrigkeit kommt (siehe unten).

Während des Schlafs wird das Aktivierungssystem durch die inhibitorische Wirkung von Zellgruppen im schlaffördernden System (*rot* in **Abb. 38-2**) ausgeschaltet. Diese Neurone der Area preoptica, des lateralen Hypothalamus und des Pons hemmen mithilfe von GABA

das Aktivierungssystem. Viele der schlaffördernden Neurone werden ihrerseits durch Aktionen des Aktivierungssystems gehemmt. Diese wechselseitige Hemmung zwischen Aktivierungssystem und schlafförderndem System bildet einen neuronalen Schaltkreis ähnlich dem, den Elektroingenieure als „Flipflop-Schalter“ (Wechselschalter) bezeichnen. Diese Schalterform erlaubt den raschen Wechsel zwischen an (wach) und aus (Schlaf), während Zwischenstadien vermieden werden. Der relativ rasche Übergang zwischen Schlaf- und Wachzustand, der bei Menschen und Tieren im EEG zu erkennen ist, passt zu diesem Modell.

Während des normalen Alterungsprozesses des Menschen gehen die Neurone im Nucleus preopticus ventrolateralis, einem der wichtigsten schlaffördernden Bereiche, verloren. Dadurch wird die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung des Schlafs reduziert (Schlaffragmentierung). Außerdem sind diese Neurone bei der Alzheimer-Demenz geschädigt, was die schlechte Schlafqualität vieler dieser Patienten erklärt.

Die Übergänge zwischen Non-REM- und REM-Schlaf scheinen durch einen ähnlichen Schalter im Hirnstamm geregelt zu werden. Im unteren Mittelhirn wurden GABAerge REM-off-Neurone nachgewiesen, welche die REM-on-Neurone im oberen Pons hemmen. Die REM-on-Gruppe enthält GABAerge Neurone, welche die REM-off-Gruppe hemmen (womit die Bedingungen für einen REM-Flipflop-Schalter erfüllt sind), sowie glutamaterge Neurone, die weit in das zentrale Nervensystem (ZNS) projizieren und für die Schlüsselphänomene des REM-Schlafs sorgen. REM-on-Neurone, die in Medulla und Rückenmark projizieren, aktivieren inhibitorische (GABA und Glycin enthaltende) Interneurone, welche wiederum die Motoneurone hyperpolarisieren und zur Atonie des REM-Schlafs führen. REM-on-Neurone, die zum Vorderhirn projizieren, spielen vermutlich beim Träumen eine wichtige Rolle.

Der REM-Schlaf-Schalter erhält cholinergen Input, der den Übergang zum REM-Schlaf fördert, sowie monoaminergen (Noradrenalin und Serotonin) Input, der den REM-Schlaf verhindert. Daher reduzieren Medikamente, die den Spiegel von Monoaminen erhöhen (z. B. Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) den Anteil von REM-Schlaf. Läsionen der Neurone, welche die REM-Schlaf-Atonie vermitteln, können zur REM-Schlaf-Verhaltensstörung führen, bei der die Patienten ihre Träume durch plötzlich auftretenden Muskeltonus im Traumschlaf ausleben (siehe unten).

#### ■ DIE SCHLAF-WACH-ZYKLEN FOLGEN HOMÖOSTATISCHEN, ALLOSTATISCHEN UND ZIRKADIANEN VORGABEN

Der Umstand, dass auf die allmähliche Zunahme des Schlafantriebs bei längerer Wachheit ein Tiefschlaf mit verlängerten Schlafphasen folgt, zeigt, dass es einen *homöostatischen* Mechanismus gibt, der den Schlaf steuert. Die Neurochemie der Schlafhomöostase ist nur zum Teil bekannt. Bei längerer Wachheit steigen in einigen Gehirnbereichen die Adenosinpiegel. Adenosin hemmt vermutlich über A<sub>1</sub>-Rezeptoren direkt viele der aktivierungsfördernden Hirnregionen. Außerdem fördert es über die A<sub>2</sub>-Rezeptoren den Schlaf. Die Hemmung dieser Rezeptoren durch Koffein ist einer der häufigsten Versuche, wach zu bleiben. Auch andere humorale Faktoren, wie Prostaglandin D<sub>2</sub>, könnten an diesem Vorgang beteiligt sein. Adenosine und Prostaglandin D<sub>2</sub> aktivieren schlaffördernde Neurone im Nucleus preopticus ventrolateralis.

Die *Allotase* ist die physiologische Reaktion auf eine Bedrohung, die nicht durch homöostatische Mechanismen beseitigt werden kann (z. B. das Vorhandensein einer physikalischen Gefahr oder psychischen Bedrohung). Derartige Stressreaktionen können den Schlafbedarf und das Schlafvermögen stark beeinträchtigen. So ist Schlaflosigkeit bei Patienten mit Angststörungen und anderen psychischen Erkrankungen weit verbreitet. Die stressbedingte Schlaflosigkeit ist sogar noch häufiger und betrifft die meisten Menschen irgendwann in ihrem Leben. Bleibt sie nach Beendigung des Stressgeschehens bestehen, dann hat der Stress nicht nur eine Schlafstörung unterhalten, sondern auch eine chronische Schlafstörung ausgelöst. Untersuchungen von Patienten mit chronischer Schlaflosigkeit mittels Positronen-Emissionstomografie (PET) wiesen eine Überaktivität der Komponenten des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems sowie ihrer Ziele im limbischen System des Vorderhirns (z. B. Gyrus cinguli und Amygdala) nach. Die limbischen Regionen sind nicht nur die Angriffspunkte des Aktivierungssystems, sondern senden auch exzitatorische Reize an das Aktivierungssystem, sodass der Teufelskreis aus Angst vor dem Wachliegen das Einschlafen erschwert. Die Behand-

lung der Schlaflosigkeit bedient sich Medikamenten, die entweder das Output des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems hemmen (grün und blau in Abb. 38-2) oder das Output des schlaffördernden Systems verstärken (rot in Abb. 38-2). Behaviorale Ansätze (kognitive Verhaltenstherapie und Schlafhygiene) können die Aktivität des limbischen Systems im Vorderhirn zur Schlafenszeit reduzieren und sind oft auch erfolgreich, wenn auch selten heilend.

Außerdem wird Schlaf durch ein *zirkadianes* Zeitsignal gesteuert, das vom Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus kommt (siehe unten). Der SCN sendet Reize an Schlüsselregionen des Hypothalamus, die einer großen Bandbreite von Verhaltensweisen und Körpersystemen einen 24-Stunden-Rhythmus aufzwingen – auch dem Schlaf-wach-Zyklus.

#### ■ PHYSIOLOGIE DER ZIRKADIANEN RHYTHMIK

Der Schlaf-wach-Zyklus ist der am deutlichsten ausgeprägte von allen 24-Stunden-Rhythmen, die es beim Menschen gibt. Täglich wiederkehrende Rhythmen kommen aber auch im endokrinen System, in der Thermoregulation, im Herz-Kreislauf- und im pulmonalen System, im Immunsystem, im Bereich der Funktion der Nieren und im Gastrointestinalsystem sowie bezüglich verhaltensabhängiger Funktionen und verschiedener Funktionen des Nervensystems vor. Auf molekularer Ebene wird der endogene zirkadiane Rhythmus durch selbsterhaltende Feedback-Systeme der Transkription und Translation generiert. Bei der Bewertung eines 24-Stunden-Rhythmus muss jedoch immer zwischen diurnalen Komponenten unterschieden werden, die passiv durch periodische Umwelt- oder verhaltensbedingte Wechsel hervorgerufen werden (wie der Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz nach dem Aufstehen), solchen, die durch den Schlaf geprägt sind (wie die Ausschüttung von Somatostatin), und solchen, die aktiv durch einen endogenen (Schlaf-unabhängigen) oszillatorischen Prozess herbeigeführt werden (wie die zirkadiane Variation bei der Sekretion von Kortisol durch die Nebennieren und Melatonin durch die Hirnanhangsdrüse, die sich unter zahlreichen Umgebungs- und Verhaltensfaktoren als beständig erweist).

Inzwischen ist bekannt, dass die meisten Körperzellen einen zirkadianen, ZNS-unabhängigen Eigenrhythmus besitzen, der verschiedene physiologische Vorgänge steuert. Die meisten dieser verschiedenen Uhren können sich aber nicht dauerhaft miteinander synchronisieren, wie es für einen sinnvollen 24-Stunden-Rhythmus, der an den Hell-dunkel-Zyklus angepasst ist, erforderlich wäre. Die Neurone des SCN sind so miteinander verbunden, dass ihre neurale Aktivität fast synchron einem 24-Stunden-Rhythmus folgt, die auf den Rest des Körpers übertragen wird. Die bilaterale Zerstörung des SCN führt zum Verlust der meisten endogenen zirkadianen Rhythmen, wie des Schlaf-wach-Verhaltens und der Rhythmen von endokrinen und metabolischen Systemen. Die genetisch determinierte Periodizität des endogenen neuronalen Oszillators umfasst beim Menschen durchschnittlich einen etwa 24,15-Stunden-Rhythmus und wird normalerweise durch direkte Eingaben der intrinsisch-photosensitiven Ganglionzellen in der Netzhaut zum SCN mit der 24-Stunden-Rhythmik des Tag-Nacht- bzw. Hell-dunkel-Zyklus synchronisiert. Menschen sind sehr sensibel gegenüber Lichteffekten, die den 24-Stunden-Rhythmus beeinflussen, insbesondere im kurzwelligen (blauen) Bereich des sichtbaren Lichts (460–500 nm). Geringe Unterschiede in der zirkadianen Periode führen zu Variationen in der diurnalen Präferenz mit einer kürzeren zirkadianen Periode bei Personen, die zeitig aufstehen (Lerchen), im Unterschied zu denen, die abends spät zu Bett gehen (Eulen). Veränderungen der homöostatischen Schlafsteuerung sind vermutlich der Grund für die altersbedingte Tendenz, früher aufzuwachen.

Zeitstruktur und Architektur des Schlafs sind direkt gekoppelt an die Impulse des endogenen zirkadianen Schrittmachers. Paradoxerweise erreicht der endogene zirkadiane Rhythmus für die Neigung zum Aufwachen unmittelbar vor der Schlafenszeit seine Höchstwerte, während die Schlafneigung kurz vor der normalen Aufwachzeit am stärksten ist. Diese Rhythmen sind somit so abgestimmt, dass sie an einem normalen Tag der zunehmenden Schlafneigung bzw. während der normalen Nachtschlafzeit der abnehmenden Schlafneigung entgegenwirken. Die mangelnde Übereinstimmung der Signale aus dem endogenen zirkadianen Schrittmacher mit dem gewünschten Schlaf-wach-Rhythmus, beispielsweise bei Schichtarbeitern und Flugreisenden, kann eine Insomnie induzieren und kann gleichermaßen zu Beeinträchtigungen der Wachheit und der verhaltensabhängigen Leistungen führen.



## ■ VERHALTENS- UND PHYSIOLOGISCHE KORRELATE VON SCHLAF UND SCHLAFSTADIEN

Die polysomnografisch ermittelten Schlafstadien korrelieren mit den Verhaltensänderungen während der Stadien von Schlaf und Wachheit. Während des Übergangszustandes von Wachheit zu tieferem Schlaf ist eine Reaktion auf leise akustische oder visuelle Signale möglich. Das Kurzzeitgedächtnis wird mit Beginn des Non-REM-Schlafstadiums 1 gehemmt, weswegen Personen, die aus diesem Schlafstadium des Schlaf-wach-Übergangs geweckt werden, häufig nicht erinnern, dass sie geschlafen haben. Solche Übergänge ergeben sich spontan auch nach einer Schlafdeprivation und limitieren den Erfolg der Anstrengungen, kontinuierlich wach zu bleiben (siehe Schlafstörungen bei Schichtarbeit, weiter unten).

Das Aufwachen aus dem REM-Schlaf ist insbesondere im späteren Verlauf der Nacht in mehr als 80 % der Fälle mit der Fähigkeit zur Erinnerung an lebhaftere Traumbilder assoziiert. Traumbilder können auch im Anschluss an die Unterbrechung von Non-REM-Schlaf berichtet werden. Störungen, die in bestimmten Schlafstadien auftreten, werden weiter unten unter den Parasomnien besprochen. Dazu gehören Schlafwandeln, Pavor nocturnus und Enuresis (Bettnässen), die bei Kindern im tiefen Non-REM-Schlaf (N3) am häufigsten sind, sowie die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, die vor allem bei älteren Männern auftritt, die im REM-Schlaf keine vollständige Atonie erreichen und oft laut rufen, um sich schlagen oder sogar ganze Träume ausleben und das Bett verlassen.

Alle wichtigen physiologischen Systeme werden durch den Schlaf beeinflusst. Blutdruck und Herzfrequenz sinken im Non-REM-Schlaf, insbesondere im Stadium N3. Die phasischen Ausbrüche von Augenbewegungen im REM-Schlaf gehen mit starken Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz einher, die überwiegend durch das vegetative Nervensystem vermittelt werden. Während des REM-Schlafs können selektiv Herzrhythmusstörungen auftreten. Auch die Lungenfunktion ändert sich. Im Vergleich zur entspannten Wachheit wird die Atemfrequenz während des Non-REM-Schlafs (vor allem während des Tiefschlafs) langsamer und gleichmäßiger und während des phasischen REM-Schlafs ungleichmäßiger. Das Atemzugvolumen je Minute verringert sich während des Non-REM-Schlafs ausgeprägter, als es durch die schlafinduzierte Herabsetzung des Grundumsatzes zu erwarten wäre. Auch die Chemorezeptorsensitivität im Atmungszentrum ändert sich. Ein gering erhöhter  $p\text{CO}_2$  ist die Folge.

Auch die endokrinen Funktionen verändern sich mit dem Schlaf. Tiefschlaf ist vor allem bei Kindern und Jugendlichen, später ausgeprägter bei Männern als bei Frauen, mit der Sekretion von Wachstumshormon (GH) assoziiert. Sowohl bei Männern als auch Frauen geht der Schlaf mit einer Steigerung der Sekretion von Prolaktin einher. Schlaf hat auch einen komplexen Einfluss auf die Sekretion von luteinisierendem Hormon (LH), was vor allem bei Jugendlichen nachts erhöht und wichtig für die Geschlechtsreife ist. Bei der geschlechtsreifen Frau hingegen inhibiert der Schlaf die LH-Sekretion während der frühen Gelbkörperphase des Menstruationszyklus. Schlafbeginn und wahrscheinlich auch Tiefschlaf sind mit einer Hemmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) und das Schlafende mit der Aktivierung der ACTH-Cortisol-Achse assoziiert. Bezüglich beider hormoneller Achsen ist eine Überlagerung durch zirkadian rhythmische Einflüsse nachgewiesen.

Das Zirbeldrüsenhormon Melatonin wird überwiegend in der ersten Nachthälfte sezerniert. Das gilt interessanterweise sowohl für tag- als auch für nachtaktive Lebewesen und spiegelt direkt die Modulation der Zirbeldrüsenaktivität durch taktgesteuerte neuronale Bahnen wider, die den Nucleus suprachiasmaticus (SCN) mit dem sympathischen Nervensystem verbinden, das die Zirbeldrüse innerviert. Die Melatoninsekretion erfolgt unabhängig vom Schlaf, wird aber durch Umgebungslicht gehemmt. Dieser Effekt wird von neuronalen Verbindungen zwischen der Netzhaut über den SCN mit der Zirbeldrüse vermittelt. Am erholsamsten ist Schlaf, wenn die Schlafepisode mit der endogenen Melatoninsekretion zusammenfällt. Die exogene Zufuhr von Melatonin kann den Schlaf anstoßen und die Schlafeffizienz erhöhen, wenn sie zu einem Zeitpunkt erfolgt, an dem die endogenen Melatoninspiegel niedrig sind, z. B. nachmittags oder abends oder bei Patienten mit verzögertem Schlafphasensyndrom. Wird es bei hohen endogenen Melatoninspiegeln gegeben, wirkt es sich nicht positiv auf die Schlafeffizienz aus. Dies erklärt wohl auch, warum Melatonin bei der Behandlung von Patienten mit primärer Schlaflosigkeit oft wirkungslos ist.

Schlaf ist auch mit Veränderungen in der Thermoregulation verbunden. Im Schlaf sinkt die Körpertemperatur um ca. 0,7–1 °C und daher wird insbesondere zu Beginn der Nacht Wärme abgegeben. Im Non-REM-Schlaf steigt die Aktivität wärmesensibler Neurone in der Area preoptica und die Körpertemperatur sinkt. Umgekehrt nimmt der Non-REM-Schlaf bei Hauterwärmung ohne Anstieg der Körperkerntemperatur zu. REM-Schlaf geht mit einer reduzierten thermoregulatorischen Reaktivität einher.

## STÖRUNGEN VON SCHLAF UND WACHHEIT

### ZUGANG ZUM PATIENTEN: SCHLAFSTÖRUNGEN

Meistens suchen die Patienten einen Arzt auf wegen Tagesschläfrigkeit oder Erschöpfung am Tage, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen in der Nacht (Schlaflosigkeit), Schnarchen oder ungewöhnlichem Verhalten während des Schlafes (Parasomnien).

Eine sorgfältige Anamnese ist unerlässlich. Im Einzelnen sind Dauer, Schwere und Konsistenz der Beschwerden sowie die Einschätzung der Folgen der Schlafstörung auf die Wachfunktionen durch den Patienten wichtig. Oft liefern der Bettpartner oder ein Angehöriger wertvolle Informationen, weil sich die Patienten ihrer Symptome, wie lautem Schnarchen, nicht bewusst sind oder Symptome, wie das Einschlafen bei der Arbeit oder beim Fahren, nicht angeben. Der Arzt sollte erfragen, wann der Patient normalerweise zu Bett geht, wann er einschläft und wann er aufwacht, ob er während des Schlafens immer mal wach wird, ob er sich morgens erholt fühlt und ob er tagsüber einnickt. Abhängig von den vorherrschenden Beschwerden sollte auch nach Schnarchen, beobachteten Apnoe-Episoden, einem Gefühl der Ruhelosigkeit in den Beinen, Bewegungen während des Schlafs, Depression, Angst und Verhalten während der Schlafepisode gefragt werden. Die körperliche Untersuchung liefert Hinweise auf zu kleine Atemwege, große Tonsillen sowie auf neurologische und internistische bzw. andere medizinische Krankheiten, die zu den Hauptbeschwerden beitragen.

Wichtig ist, dass selten epileptische Anfälle nur während des Schlafs auftreten und eine primäre Schlafstörung vortäuschen. Derartige schlafbedingte Anfälle treten meistens im Non-REM-Schlaf auf und können bei komplex-fokaler Epilepsie die Form von generalisierten tonisch-klonischen (gelegentlich mit Harninkontinenz oder Zungenbiss) oder stereotypen Bewegungen annehmen (**Kap. 445**).

Oft hilft es, wenn die Patienten 1–2 Wochen lang ein Schlafstagebuch führen, in dem sie Beginn und Ende des Schlafs sowie Schlafdauer festhalten. Außerdem können sie bei Bedarf ihre Wachheit bewerten, ihre Arbeitszeiten notieren sowie die Einnahme von Substanzen und Alkohol, einschließlich Koffein und Schlafmitteln, festhalten.

Eine Polysomnografie ist erforderlich, um spezifische schlafmedizinische Erkrankungen wie Schlafapnoe, Narkolepsie, Periodic limb movement disorder oder eine Parasomnie zu diagnostizieren. Bei einer konventionellen Polysomnografie in einem klinischen Schlaflabor werden die Schlafstadien, die Atemanstrengung und der Atemfluss, die Sauerstoffsättigung, die Extremitätenbewegungen, der Herzschlag und weitere Parameter erfasst. Beim häuslichen Schlaftest werden meistens nur respiratorische Werte gemessen. Er ist daher vor allem bei Patienten sinnvoll, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine schlafbezogene Atmungsstörung aufweisen. Der Multiple Schlaflatenztest ermittelt die Einschlafneigung am Tag und kann wichtige Hinweise auf eine Narkolepsie und andere Ursachen der Tagesschläfrigkeit liefern. Der Multiple Wachbleibetest stellt fest, ob ein Patient am Tag wach bleiben kann und überprüft die Effizienz von Therapien zur Verbesserung der Tagesschläfrigkeit, z. B. bei Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe.

## ■ EVALUATION DER TAGESSCHLÄFRIGKEIT

Bis zu 25 % der erwachsenen Bevölkerung leiden unter persistierender Tagesschläfrigkeit, die ihre Leistungsfähigkeit in der Schule, bei der Arbeit, beim Fahren und bei anderen Aktivitäten, die ihre Aufmerksamkeit erfordern, beeinträchtigt. Schläfrige Schüler haben oft Probleme mit der Aufmerksamkeit und Leistungsfähigkeit in der Schule, und schläfrige Erwachsene kämpfen darum, wach zu bleiben

**TABELLE 38-1** Diagnostisches Vorgehen bei exzessiver Tagesschläfrigkeit

Anamnese und Untersuchungsbefunde	Diagnostik	Diagnose	Therapie
Schwierigkeiten beim morgendlichen Aufwachen, Erholungsschlaf an den Wochenenden und im Urlaub mit Nachlassen der Schläfrigkeit	Schlafstagebuch	Unzureichender Schlaf	Schlaferziehung und Verhaltensänderungen, um mehr zu schlafen
Adipositas, Schnarchen, Hypertonus	Polysomnografie	Obstruktive Schlafapnoe (Kap. 319)	Continuous positive airway pressure, Operation der oberen Atemwege (z. B. Uvulopalatopharyngoplastik), Zahnschiene, Gewichtsverlust
Kataplexie, hypnogene Halluzinationen, Schlaf-lähmung	Polysomnografie und Multipler Schlaflatenztest	Narkolepsie	Stimulanzien (z. B. Modafinil, Methylphenidat), Antidepressiva, die den REM-Schlaf unterdrücken (z. B. Venlafaxin), Natriumoxybat
Restless legs, Tretbewegungen in der Nacht	Suche nach prädisponierenden Krankheiten (z. B. Eisenmangel oder Niereninsuffizienz)	Restless-legs-Syndrom mit/ohne periodische Extremitätenbewegungen	Möglichst Behandlung der prädisponierenden Krankheit. Dopaminagonisten (z. B. Pramipexol, Ropinirol)
Sedativa, Stimulanzienzug, Schädel-Hirn-Trauma, systemische Entzündung, Parkinson-Syndrom und andere neurodegenerative Erkrankungen, Hypothyreose, Enzephalopathie	Gründliche medizinische Anamnese und körperliche sowie neurologische Untersuchung	Schläfrigkeit durch Medikamente oder Krankheiten	Medikamente umstellen, auslösende Krankheit behandeln, Stimulanzien erwägen

und sich auf ihre Arbeit zu konzentrieren. Mehr als die Hälfte der US-Amerikaner ist schon einmal beim Fahren eingeknickt. Etwa 1,2 Millionen Autounfälle jährlich sind auf übermüdete Autofahrer zurückzuführen, die etwa 20 % aller schweren Unfallverletzungen und Todesfälle verursachen. Man muss nicht einschlafen, um einen Unfall zu verursachen, schon die Unachtsamkeit und die verlangsamten Reaktionen eines schläfrigen Fahrers reichen aus. Die Reaktionszeit wird durch einen Schlafmangel von 24 Stunden genauso stark eingeschränkt wie durch eine Blutalkoholkonzentration von 0,10 g/dl.

Oft lässt sich Schläfrigkeit nur schwer nachweisen und quantifizieren. Erstens geben die Patienten meistens an, dass sie „schläfrig“, „müde“ oder „erschöpft“ sind und meinen damit nicht unbedingt dasselbe wie andere Patienten. Aus klinischer Sicht sollte von „Schläfrigkeit“ gesprochen werden, wenn der Patient häufig einnickt, während „Müdigkeit“ einen Zustand mit als gering empfundenere reduzierter körperlicher oder geistiger Energie beschreibt, ohne dass der Patient aber tatsächlich einschläft. Schläfrigkeit zeigt sich vor allem bei Patienten mit sitzender und/oder monotoner Tätigkeit, während Müdigkeit auch aktivere Tätigkeiten stören kann. Schläfrigkeit tritt grundsätzlich bei Krankheiten auf, welche die Schlafqualität oder die Schlafdauer reduzieren oder die neuralen Aktivierungsmechanismen stören. Müdigkeit findet ich vor allem bei entzündlichen Erkrankungen wie Krebserkrankungen, Multipler Sklerose (Kap. 458), Fibromyalgie (Kap. 396), chronischem Müdigkeitssyndrom (Kap. 464e) oder endokrinen Mangelzuständen, wie der Hypothyreose (Kap. 405), dem Hypotonus oder der Addison-Krankheit (Kap. 406), bei der Anämie und bei neurologisch/psychiatrischen Erkrankungen. Zweitens kann Schläfrigkeit die Urteilsfähigkeit genauso beeinträchtigen wie Ethanol, sodass den Patienten die Krankheitseinsicht fehlt und sie sich der funktionellen Einschränkungen nicht bewusst sind. Und schließlich geben die Patienten oft nur ungerne zu, dass die Schläfrigkeit ein Problem für sie darstellt, weil sie gar nicht mehr wissen, wie sich volle Aufmerksamkeit anfühlt und weil Schläfrigkeit oft mit den Vorurteilen schlechter Motivation oder schlechter Schlafgewohnheiten behaftet ist.

**Tabelle 38-1** fasst das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit zusammen.

Um das Ausmaß und die Auswirkungen der Schläfrigkeit auf die Tagesfunktionen zu erfassen, sollte der Patient nach beabsichtigten und unbeabsichtigten Schlafepisoden während der normalen Wachphasen gefragt werden. Dabei wird insbesondere nach unbeabsichtigten Schlafepisoden beim Fahren oder bei anderen sicherheitsrelevanten Tätigkeiten, Schläfrigkeit bei der Arbeit oder in der Schule (und die Auswirkungen auf die schulischen und beruflichen Leistungen) sowie nach dem Effekt der Schläfrigkeit auf das gesellschaftliche und familiäre Leben gefragt. Oft werden zur klinischen Erfassung von Schläfrigkeit standardisierte Fragebögen wie die Epworth Sleepiness Scale oder die Karolinska Sleepiness Scale eingesetzt.

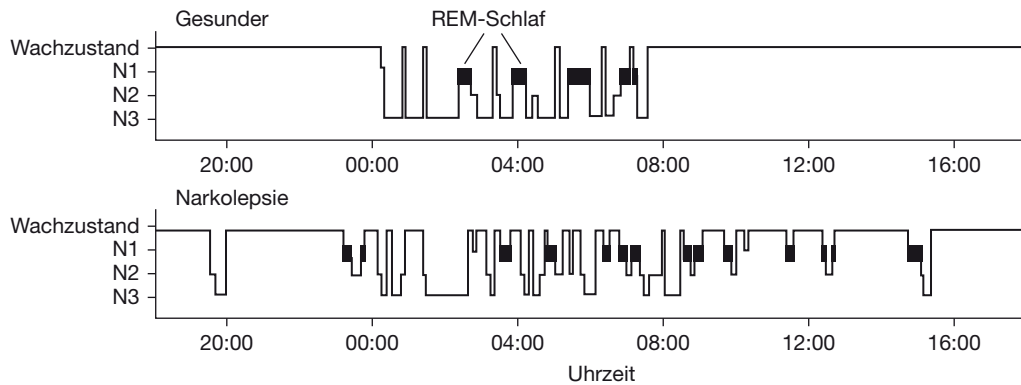
Meistens reicht die Anamnese zur Diagnose einer Tagesschläfrigkeit aus, gelegentlich ist aber eine Quantifizierung erforderlich. Der Multiple Schlaflatenztest (MSLT) misst die Einschlafneigung des Pa-

tienten in Ruhe und liegend in einem abgedunkelten Raum. Er wird nach einer nächtlichen Polysomnografie durchgeführt, um sicherzustellen, dass der Patient in der Nacht ausreichend lange und gut geschlafen hat. Der MSLT bietet am Tag fünf Gelegenheiten für eine kurze Schlafepi-sode von höchstens 20 Minuten alle 2 Stunden. Der Patient wird gebeten einzuschlafen. Die Hauptendpunkte sind die durchschnittliche Schlaflatenz und das Auftreten von REM-Schlaf während der Schlafepisoden. Eine durchschnittliche Schlaflatenz von weniger als 8 Minuten gilt als objektiver Beleg für übermäßige, die pathologische Tagesschläfrigkeit. REM-Schlaf tritt normalerweise nur nachts auf. Wenn er bei mehr als zwei MSLT-Schlafepisoden vorkommt, besteht der Verdacht auf eine Narkolepsie.

Um die Sicherheit des Patienten und der Allgemeinheit zu gewährleisten, muss der Arzt Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit auf das Führen von Kraftfahrzeugen ansprechen. Eine amtliche Meldung wird in den USA nicht in allen Bundesstaaten und auch nicht in Europa gefordert. Zumindest aber sollte der Arzt schläfrige Patienten auf ihr erhöhtes Unfallrisiko hinweisen und sie darauf hinweisen, dass sie bis zur erfolgreichen Behandlung der Schläfrigkeit nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen dürfen. Besonders wichtig ist ein derartiges Gespräch bei Berufskraftfahrern und sollte schriftlich festgehalten werden. Hier verfügt eine seit Januar 2016 gültige Richtlinie der EU, dass Fahrzeugführer und insbesondere Berufskraftfahrer bei Verdacht auf eine mittelgradig bis schwer ausgeprägte Schlafapnoe regelmäßig auf ihre Fahrtüchtigkeit in Bezug auf das Vorhandensein dieser Erkrankung kontrolliert werden müssen.

**■ UNZUREICHENDER SCHLAF**

Die vermutlich häufigste Ursache von übermäßiger Tagesschläfrigkeit ist unzureichender Schlaf. Ein durchschnittlicher Erwachsener benötigt 7,5–8 Stunden Schlaf. Unter der Woche schlafen erwachsene US-Amerikaner aber nur durchschnittlich 6,75 Stunden. Lediglich 30 % der erwachsenen US-Amerikaner geben an, dass sie immer ausreichend viel schlafen. Die Angaben in Europa sind ähnlich. Besonders weit verbreitet ist unzureichender Schlaf bei Schichtarbeitern, Menschen mit mehreren Jobs und Menschen der unteren sozioökonomischen Schichten. Die meisten Teenager benötigen mehr als 9 Stunden Schlaf, schlafen aber oft wegen einer verzögerten zirkadianen Phase weniger oder weil sozialer Druck besteht, länger aufzubleiben, und sie gleichzeitig früh in der Schule sein müssen. Oft verzögert sich das Zubettgehen durch Lichtexposition, Fernsehen, Videospiele, soziale Medien, das Schreiben von Textnachrichten und Smartphone-Gebrauch am späten Abend, während die frühe Aufstehzeit, die für die Arbeit oder Schule erforderlich ist, feststeht. Wie bei jeder Störung, die zu Schläfrigkeit führt, kommt es durch chronisch unzureichenden Schlaf zu Aufmerksamkeitsstörungen, Reizbarkeit, Motivationsdefiziten und Depressionen sowie zu Schwierigkeiten in der Schule, bei der Arbeit oder beim Autofahren. Die optimale Schlafmenge ist individuell unterschiedlich und zeigt sich daran, wie viel der Patient in einem ruhigen Urlaub schläft, wenn der Schlaf nicht von außen beendet wird. Manche Patienten denken, dass eine kurze Schlafdauer normal oder



**Abbildung 38-3** Polysomnografie eines Gesunden und eines Patienten mit Narkolepsie. Der Patient mit Narkolepsie tritt nachts rasch in den REM-Schlaf ein und hat einen mäßig fragmentierten Schlaf. Am Tag bleibt der Gesunde von 8:00 Uhr morgens bis Mitternacht wach, während der Patient mit Narkolepsie häufig einnickt und tagsüber viele kurze Schlafepisoden mit REM-Schlaf hat.

vorteilhaft ist und ignorieren ihren biologischerweise höheren Schlafbedarf. Dies gilt insbesondere, wenn die Schläfrigkeit durch Kaffee und andere Stimulanzien maskiert werden kann. Diagnostisch hilfreich ist ein Schlafstagebuch, das für 1–2 Wochen geführt wird und in dem die Schlafenszeiten und das Aufmerksamkeitsniveau am Tage festgehalten werden. Außerdem liefert es dem Patienten eine wertvolle Rückmeldung. Wenn die Schlafdauer regelmäßig auf das optimale Maß ausgedehnt wird, klingen die Schläfrigkeit und anderen Symptome ab. Wie bei jeder Änderung der Lebensführung sind dafür Anpassungen und Überzeugung erforderlich. Die bessere Aufmerksamkeit, Leistungsfähigkeit, Geschicklichkeit, Genauigkeit und Gedächtnisleistung am Tage ist diese Veränderung jedoch wert.

### ■ SCHLAFAPNOE-SYNDROME

Störungen der Atmungsfunktion im Schlaf sind weit verbreitet. Sie sind eine häufige Ursache für gestörten Nachtschlaf und für exzessive Tagesschläfrigkeit. In den USA weisen mindestens 24 % der Männer und 9 % der Frauen mittleren Alters mehrere Dutzend Male während des Nachtschlafs eine Reduktion oder Unterbrechung der Atmung auf. Bei 9 % der Männer und 4 % der Frauen geschieht dies mehr als 100-mal pro Nacht. Die Apnoe-Episoden können entweder durch eine Okklusion der oberen Atemwege bei der *obstruktiven Schlafapnoe*, durch ein Ausbleiben der respiratorischen Anstrengung bei der *zentralen Schlafapnoe* oder durch eine Kombination beider Faktoren (*gemischte Schlafapnoe*) verursacht sein. Wenn die Apnoen nicht rechtzeitig erkannt und angemessen behandelt werden, kann dies schwerwiegende Folgen haben: ausgeprägte und oftmals bis zur Berufsunfähigkeit gehende Beeinträchtigung der Wachheit tagsüber; vermehrtes Risiko der durch Müdigkeit verursachten Autounfälle; Depression, Bluthochdruck, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, Schlaganfall sowie eine insgesamt erhöhte Mortalität. Schlafapnoe kommt insbesondere, aber nicht ausschließlich bei übergewichtigen Männern und älteren Menschen vor, wird aber noch heute bei den meisten Betroffenen nicht bzw. erst spät diagnostiziert. Da es eine effektive Therapiemöglichkeit gibt, ist dieser Sachverhalt als sehr bedauerlich zu bezeichnen. **In Kapitel 319 findet sich eine ausführliche Übersicht zur Diagnostik und Behandlung von unterschiedlichen Formen der Schlafapnoe.**

### ■ NARKOLEPSIE

Bei der Narkolepsie hat der Patient Probleme mit dem Wachbleiben, einen schlecht regulierten REM-Schlaf und einen gestörten Nachtschlaf. Grundsätzlich besteht eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, die oft schwer, gelegentlich aber auch nur leicht ausgeprägt ist. Im Gegensatz zu Patienten mit Schlafstörungen (z. B. Schlafapnoe) fühlen sich Patienten mit Narkolepsie morgens beim Aufwachen ausgeruht und anschließend fast den gesamten Tag müde und periodisch schläfrig. Außerdem treten oft Symptome durch das Eindringen von REM-Schlaf-Charakteristika auf. Typisch für den REM-Schlaf sind Träume und eine Muskelatonie. Patienten mit einer Narkolepsie leiden oft unter (1) einer plötzlichen Muskelschwäche bei vollem Bewusstsein am Tage, oft hervorgerufen durch heftige Emotionen (Kataplexie; **Video 38-1**); (2) traumartige Halluzinationen beim Einschlafen (hypnagoge Halluzinationen) oder Aufwachen (hypnopompe Halluzinationen) sowie (3) Muskellähmung beim Erwachen (Schlafparalyse). Bei schwerer Kataplexie kann der Betroffene über einen Witz lachen und

dann plötzlich kollabieren („Lachschlag“) und für 1–2 Minuten reglos, aber wach liegenbleiben. Bei schwächeren Episoden kommt es nur zu einer leichten Schwäche der Gesichts- oder Halsmuskeln oder Extremitätenmuskulatur. Die Narkolepsie gehört zu den häufigeren Ursachen von chronischer Schläfrigkeit und betrifft in den USA etwa 1 von 2.000 Einwohnern. Sie beginnt in der Regel im Alter von 10–20 Jahren und persistiert nach der Manifestation lebenslang.

Die Narkolepsie entsteht durch den Verlust der hypothalamischen Neurone, die Orexinneuropeptide (auch als Hypocretine bezeichnet) produzieren. In Studien an Mäusen und Hunden wurde erstmals nachgewiesen, dass ein Verlust der Orexin-signalwege durch Nullmutationen der Orexinneuropeptide oder der Orexinrezeptoren zu Schläfrigkeit und Kataplexie, ähnlich wie bei Narkolepsie, führt. Genetische Mutationen sind beim Menschen als Ursache der Narkolepsie zwar selten, aber bald schon erkannte die Forschung, dass Patienten mit Narkolepsie sehr niedrige oder nicht nachweisbare Liquorspiegel von Orexinen aufweisen. Autopsiestudien belegten den fast vollständigen Verlust der Orexin-produzierenden Neurone im Hypothalamus. Normalerweise fördern Orexine lange Wachepisodes und unterdrücken den REM-Schlaf. Daher führt der Verlust der Orexin-signalwege zu häufigem Einschlafen während der normalen Wachphasen mit REM-Schlaf und Fragmenten von REM-Schlaf zu jeder Tageszeit (**Abb. 38-3**).

Es gibt starke Belege dafür, dass der selektive Verlust der Orexin-produzierenden Neurone vermutlich autoimmun bedingt ist. Bestimmte humane Leukozytenantigene (HLAs) erhöhen das Risiko für Autoimmunerkrankungen (**Kap. 373e**), und die Narkolepsie hat die stärkste bekannte HLA-Assoziation. Bei fast 90 % der Betroffenen findet sich HLA DQB1\*06:02, das in der Allgemeinbevölkerung nur mit einer Häufigkeit von 12–25 % auftritt. Inzwischen vermuten Forscher, dass bei Menschen mit DQB1\*06:02, einer Immunreaktion gegen Influenzaviren, Streptokokken oder andere Erreger durch molekulares Mimikry ebenfalls Schäden der Orexin-produzierenden Neurone auftreten. Dieser Mechanismus dürfte für die 8- bis 12-fache Zunahme der Narkolepsie bei Kindern in Europa verantwortlich sein, die eine bestimmte H1N1-Influenza-A-Vakzine (Pandemrix) erhalten hatten.

In seltenen Fällen tritt die Narkolepsie gemeinsam mit neurologischen Erkrankungen wie Tumoren oder Schlaganfällen auf, welche die Orexin-produzierenden Neurone im Hypothalamus oder deren Projektionsbahnen direkt schädigen.

### Diagnostik

Die Diagnose Narkolepsie wird meistens aufgrund einer anamnestischen chronischen Schläfrigkeit mit Kataplexie oder anderen Symptomen gestellt. Schwächegefühle können durch viele Krankheiten ausgelöst werden. Bei einer echten Kataplexie beschrieben die Patienten eine deutliche funktionelle Schwäche (z. B. verwaschene Sprache, Fallenlassen einer Tasse, Plumpsen in einen Stuhl) mit konsistenten emotionalen Auslösern, wie herzliche Freude beim Lachen über einen großartigen Witz, eine große Überraschung durch das unerwartete Treffen eines Freundes oder intensive Wut. Die Kataplexie betrifft etwa die Hälfte aller Patienten mit Narkolepsie und ist diagnostisch sehr hilfreich, weil sie bei fast keiner anderen Krankheit auftritt. Im Gegensatz dazu finden sich gelegentliche hypnagoge Halluzinationen und Schlaf lähmungen bei etwa 20 % der Allgemeinbevölkerung und sind daher diagnostisch unspezifisch.



Bei Verdacht auf eine Narkolepsie wird die Diagnose mit einer Polysomnografie mit nachfolgendem Multiplem Schlaflatenztest (MSLT) gesichert. Die Polysomnografie schließt andere Ursachen der Schläfrigkeit aus, wie die Schlafapnoe oder periodische Beinbewegungen, und der MSLT liefert die kritische objektive Evidenz der Schläfrigkeit und der REM-Schlaf-Dysregulation. Bei den fünf kurzen Schlafepisoden des MSLT schlafen die meisten Patienten mit Narkolepsie durchschnittlich in weniger als 8 Minuten ein und haben bei mindestens zwei dieser Schlafepisoden REM-Schlaf. Die anormale Regulation des REM-Schlafs zeigt sich auch dadurch, dass der erste REM-Schlaf nachts bereits innerhalb von 15 Minuten nach dem Einschlafen auftritt, was bei gesunden Menschen mit regelmäßigen Schlafenszeiten selten ist. Stimulanzen sollten 1 Woche und Antidepressiva 3 Wochen vor dem MSLT abgesetzt werden, weil diese Medikamente den MSLT stören können. Außerdem sollten die Patienten vor dem Test eine Woche lang nachts ausreichend schlafen, um etwaige Effekte durch Schlafmangel zu verhindern.

### BEHANDLUNG: NARKOLEPSIE

Die Behandlung der Narkolepsie erfolgt symptomatisch. Da sich die meisten Patienten nach dem Schlafen wacher fühlen, sollten sie ermuntert werden, jede Nacht ausreichend zu schlafen und am Nachmittag für 15–20 Minuten zu schlafen. Diese kurze Schlafepisode reicht bei manchen Patienten mit leichter Narkolepsie aus. Die meisten anderen benötigen zusätzlich Medikamente, die das Wachbleiben unterstützen. Modafinil (Vigil®) wird recht häufig gegeben, weil es weniger Nebenwirkungen und eine längere Halbwertszeit hat als Amphetamine. Bei den meisten Patienten ist die tägliche morgendliche Einnahme von 200–400 mg (max. 600 mg) sehr effektiv. Methylphenidat ( $2 \times 10\text{--}20$  mg/d) oder Dextroamphetamin ( $2 \times 10$  mg/d) sind meist weniger effektiv und gehen mit sympathomimetischen Nebenwirkungen, Angst und einem Abhängigkeitspotenzial einher. Sie sind auch in retardierter Form verfügbar und erlauben eine Einmaldosierung am Tage. Natriumoxybat (Gammahydroxybutyrat) wird zweimal in jeder Nacht verabreicht und verbessert die Wachheit oft sehr gut, kann aber zu exzessiver Sedierung, Übelkeit und Verwirrtheit führen.

Die Kataplexie bessert sich oft deutlich durch Antidepressiva, die den noradrenergen oder serotoninergen Tonus erhöhen, weil sie den REM-Schlaf und die Kataplexie stark unterdrücken. Venlafaxin (37,5–150 mg/d morgens) und Fluoxetin (10–40 mg/d morgens) sind oft effektiv. Die trizyklischen Antidepressiva Protriptylin (10–40 mg/d) und Clomipramin (25–50 mg/d) unterdrücken die Kataplexie sehr effektiv, sind aber aufgrund ihrer anticholinergen Effekte, wie Sedierung und Mundtrockenheit, weniger attraktiv. (Antidepressiva sind von der FDA nicht zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen.) Natriumoxybat, das beim Zubettgehen und 3–4 Stunden später gegeben wird, kann die Kataplexie ebenfalls gut reduzieren und ist in Deutschland das Mittel der Wahl bei Kataplexien.

### ■ ABKLÄRUNG DER SCHLAFLOSIGKEIT

Bei Schlaflosigkeit klagen die Patienten über schlechten Schlaf sowie in der Regel über Einschlaf- oder Durchschlafstörungen. Die Betroffenen sind mit ihrem Schlaf unzufrieden und fühlen sich durch ihn in ihrer Leistungsfähigkeit bei der Arbeit, in der Schule und bei gesellschaftlichen Anlässen eingeschränkt. Außerdem leiden sie oft unter Müdigkeit, gesenkter Stimmung, Reizbarkeit, Krankheitsgefühl und kognitiven Einschränkungen.

Etwa 10 % der Erwachsenen leiden unter chronischer Schlaflosigkeit, die für mehr als 3 Monate besteht. Sie ist bei Frauen, älteren Erwachsenen, Menschen mit niedrigerem sozioökonomischem Status und Menschen mit medizinischen und psychischen Erkrankungen sowie mit Substanzabusus besonders häufig. Eine akute oder kurzzeitige Schlaflosigkeit erleben 30 % der Erwachsenen. Sie beruht oft auf belastenden Lebensumständen, wie einer schweren Erkrankung oder einem Verlusterlebnis, einem Anstellungswechsel, Medikamenten oder Substanzabusus. Sofern die akute Schlaflosigkeit maladaptive Verhaltensweisen auslöst, wie eine vermehrte nächtliche Lichtexposition, häufige Blicke zur Uhr oder vermehrte Schläfchen am Tag, um mehr Schlaf zu bekommen, kann daraus eine chronische Schlaflosigkeit werden.

Meistens beginnt die Schlaflosigkeit im Erwachsenenalter, dann sprechen wir von einer psychophysiologischen Insomnie. Viele Patienten sind aber auch prädisponiert und berichten von bereits im Jugendalter beeinträchtigtem oder sensiblem Schlaf. Dann spricht man von einer idiopathischen Insomnie. Klinische Studien und Tiermodelle zeigen, dass bei Schlaflosigkeit Hirnregionen aktiviert werden, die normalerweise nur im Wachzustand aktiv sind. Eine Polysomnografie wird nur selten durchgeführt, weil sie in der Regel nur die vom Patienten angegebene lange Schlaflatenz und die zahlreichen Schlafunterbrechungen bestätigt, darüber hinaus aber kaum neue Informationen liefert. Bei vielen Patienten mit Schlaflosigkeit ist die schnelle (beta) Aktivität im EEG beim Schlafen erhöht. Diese schnelle Aktivität findet sich normalerweise nur im Wachzustand, was erklärt, warum manche Patienten angeben, dass sie den Großteil der Nacht wach sind. Der MSLT wird kaum zur Abklärung der Schlaflosigkeit verwendet, weil die Patienten sich zwar energielos fühlen, tagsüber aber nur schwer einschlafen und im MSLT meist verlängerte durchschnittliche Schlaflatenzen aufweisen.

Da zur Schlaflosigkeit viele Faktoren beitragen, ist eine ausführliche Anamnese sehr wichtig, um Therapien gegen die auslösenden oder unterhaltenden Faktoren auszuwählen. Besonders geachtet werden sollte auf die Identifikation von unterhaltenden Faktoren. Das ist für die Therapie mit entscheidend.

### Psychophysiologische Faktoren

Viele Patienten mit Schlaflosigkeit haben mangels Kenntnisse um den gestörten Schlaf negative Erwartungen und haben es sich angewöhnt, nachts häufig aufzuwachen. Tagsüber beschäftigen sie sich viel mit ihrer Schlaflosigkeit und haben mit Heranrücken der Schlafenszeit immer mehr Angst davor, dass sie wieder schlecht schlafen. Beim Versuch einzuschlafen, schauen sie immer wieder auf die Uhr, was ihre Angst und Frustration verstärkt. Sie empfinden es oft als einfacher, in einer neuen Umgebung anstatt in ihrem inzwischen mit negativen Emotionen behafteten Schlafzimmer zu schlafen. Das kann den Schlaf bessern, nicht aber die Schlafstörung oder den sensiblen Schlaf beseitigen.

### Unzureichende Schlafhygiene

Patienten mit Schlaflosigkeit entwickeln oft ein kontraproduktives Verhalten, das zu ihrer Schlaflosigkeit beiträgt. Dazu gehören ein Mittagsschlaf, der den nächtlichen Schlafantrieb reduziert, ein unregelmäßiges Schlaf-wach-Muster, das die zirkadiane Rhythmik stört, die Zufuhr von Substanzen, die den Wachzustand fördern (z. B. Koffein, Tabak) kurz vor dem Schlafengehen und das Durchführen aktivierender oder belastender Tätigkeiten vor dem Schlafengehen (z. B. Diskussion mit dem Partner, E-Mails für die Arbeit und SMS-Schreiben im Bett, Schlafen mit dem Smartphone oder Tablet neben dem Bett). Außerdem nutzen sie das Schlafzimmer regelmäßig für andere Aktivitäten als Schlaf oder Sex (z. B. Fernsehen, Arbeiten), sodass das Schlafzimmer mit aktivierenden oder belastenden Gefühlen belegt ist.

### Psychische Störungen

Fast 80 % der Patienten mit psychischen Störungen geben Schlafbeschwerden an, die sogenannte sekundäre Insomnie und etwa die Hälfte aller Fälle von chronischer Schlaflosigkeit tritt im Zusammenhang mit einer psychischen Krankheit auf. Die Depression ist typischerweise mit frühmorgendlichem Aufwachen assoziiert, kann aber auch zu Einschlaf- und Durchschlafstörungen führen. Auch Manie und Hypomanie können den Schlaf stören und führen oft zu einer deutlichen Reduktion der Gesamtschlafdauer. Angststörungen verursachen Gedankenrasen und Rumination, die den Schlaf stören und sehr problematisch sein können, wenn der Geist des Patienten mitten in der Nacht aktiviert wird. Panikattacken sind auch während des Schlafs möglich und müssen von anderen Parasomnien abgegrenzt werden. Häufig ist Schlaflosigkeit bei der Schizophrenie und anderen Psychosen, die oft zu fragmentiertem Schlaf, weniger tiefem Non-REM-Schlaf sowie gelegentlich zur Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus führen.

### Medikamente und Drogenabusus

Zahlreiche psychoaktive Substanzen können den Schlaf stören. Koffein, das eine Halbwertszeit von 6–9 Stunden hat, stört den Schlaf abhängig von der Dosis, Variationen des Stoffwechsels und der individuellen Sensibilität gegenüber Koffein für bis zu 8–14 Stunden.

Schlaflosigkeit kann auch durch die Einnahme verordneter Medikamente zu kurz vor dem Schlafengehen entstehen (z. B. Theophyllin, Stimulanzien, Antidepressiva, Glukokortikoide). Umgekehrt führt der Entzug von Sedativa, wie Alkohol, Schlafmitteln oder Benzodiazepinen, ebenfalls zur Schlaflosigkeit. Durch Alkoholzufuhr kurz vorm Schlafengehen wird zwar die Schlaflatenz verkürzt, oft kommt es jedoch 2–3 Stunden später durch das Abklingen der Alkoholwirkung zur Rebound-Schlaflosigkeit. Die gleiche Durchschlafstörung entsteht durch kurz wirksame Benzodiazepine wie Alprazolam.

### Systemische Krankheiten

Sehr viele medizinische Krankheiten stören sekundär den Schlaf. Die Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen oder eine schmerzhafte Neuropathie führen oft zu Schlafstörungen. Manche Patienten schlafen wegen respiratorischer Krankheiten, wie Asthma, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Mukoviszidose, Herzinsuffizienz oder restriktiven Lungenerkrankungen, schlecht. Manche dieser Krankheiten verschlimmern sich nachts im Bett aufgrund zirkadianer Variationen des Atemwegswiderstands und posturaler Veränderungen, die zu einer paroxysmalen nächtlichen Dyspnoe führen. Viele Frauen schlafen durch die Hormonveränderungen der Menopause schlechter. Auch gastroösophagealer Reflux ist eine häufige Ursache von Schlafstörungen.

### Neurologische Krankheiten

Die Demenz (Kap. 35) geht aufgrund zahlreicher Faktoren oft mit einem schlechten Schlaf einher. Dazu gehören häufiges Einnicken am Tage, ein veränderter zirkadianer Rhythmus sowie vermutlich ein abgeschwächtes Output der schlaffördernden zerebralen Mechanismen. Schlaflosigkeit und nächtliches Herumwandern sind die häufigste Ursache für die Heimunterbringung von Patienten mit Demenz, weil sie eine große Belastung für die Pflegepersonen darstellen. Umgekehrt führen fragmentierter Schlaf und eine schlechte Schlafqualität bei kognitiv intakten älteren Männern zum kognitiven Abbau. Patienten mit Parkinson-Syndrom schlafen oft wegen des Rigors, der Demenz und anderer Faktoren schlecht. Die fatale familiäre Insomnie ist eine sehr seltene neurodegenerative Erkrankung durch Mutationen im Prionproteingen, die oft als Frühsymptom mit Schlaflosigkeit einhergeht. Allerdings weisen die meisten Patienten auch andere offensichtliche neurologische Befunde, wie Demenz, Myoklonus, Dysarthrie und autonome Funktionsstörungen, auf.

## BEHANDLUNG: SCHLAFLOSIGKEIT

Die Behandlung der Schlaflosigkeit bessert die Lebensqualität und fördert auf lange Sicht die Gesundheit und die Lebenserwartung. Durch den besseren Schlaf sind die Patienten tagsüber nicht mehr so müde, ist ihre Kognition verbessert und haben sie mehr Energie. Außerdem bessert die Therapie der Schlaflosigkeit auch Begleiterkrankungen. So verbessert das Management der Schlaflosigkeit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Major-Depression oft das Ansprechen auf Antidepressiva und reduziert das Rezidivrisiko. Da Schlafentzug die Schmerz Wahrnehmung erhöht, empfiehlt sich beim Management akuter und chronischer Schmerzen ein ähnliches Vorgehen.

Die Behandlung richtet sich gegen alle möglicherweise begünstigenden Faktoren: das Schaffen einer guten Schlafhygiene, die Behandlung medizinischer Krankheiten, eine Verhaltenstherapie gegen Angst und negative Konditionierung sowie Arzneimittel und/oder eine Psychotherapie bei psychischen Störungen. Die Verhaltenstherapie ist dabei die Therapie der ersten Wahl und wird bei Bedarf durch eine medikamentöse Stufentherapie ergänzt. Circa jeder zweite bis dritte Betroffene benötigt eine medikamentöse Behandlung.

### BEHANDLUNG MEDIZINISCHER UND PSYCHISCHER KRANKHEITEN

Bei anamnestischen Hinweisen darauf, dass eine medizinische oder psychische Krankheit zur Schlaflosigkeit beiträgt, sollte diese behandelt werden, z. B. durch eine Schmerztherapie, die Verbesserung der Atmung und das Umstellen von Medikamenten oder das Anpassen der Einnahmezeiten.

**VERBESSERUNG DER SCHLAFHYGIENE** Wichtig sind die Verbesserung der Schlafhygiene und das Vermeiden kontraproduktiver, aktivierender Tätigkeiten vor dem Schlafengehen. Die Patienten

**TABELLE 38-2** Methoden zur Verbesserung der Schlafhygiene bei Schlaflosigkeit

Hilfreiches Verhalten	Zu meidendes Verhalten
Das Bett nur zum Schlafen und für Sex verwenden	Meiden Sie die Schlafphysiologie störendes Verhalten, wie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittagsschlaf, v. a. nach 15.00 Uhr</li> <li>• Zu frühes Zubettgehen</li> <li>• Koffein zum Abendbrot</li> </ul>
Schlafqualität zur Priorität machen	Meiden Sie in den 2–3 Stunden vor dem Schlafen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Mahlzeiten</li> <li>• Rauchen und Alkohol</li> <li>• Körperliche Anstrengung</li> </ul>
Entwickeln Sie eine Routine vor dem Schlafengehen, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bereiten Sie sich auf den Schlaf mit 20–30 Min. Entspannung vor (z. B. ruhige Musik, Meditation, Yoga, angenehme Literatur)</li> <li>• Baden Sie warm</li> </ul>	Vermeiden Sie beim Einschlafen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probleme lösen</li> <li>• Nachdenken über Lebensfragen</li> <li>• Überdenken der Ereignisse des Tages</li> </ul>

sollten immer zur gleichen Zeit zu Bett gehen und wieder aufstehen, selbst an den Wochenenden, um ihren zirkadianen Rhythmus und ihr Schlafmuster zu synchronisieren. Für das Schlafen sollte nicht mehr Zeit eingeplant werden, als es dem Schlafbedarf entspricht. In der halben Stunde vor dem Schlafengehen sollte sich der Patient eine entspannende Routine zum „Runterfahren“ angewöhnen, z. B. ein warmes Bad, Musikhören, Meditation oder andere aktive oder passive Entspannungsverfahren. Im Schlafzimmer sollten Computer, Fernseher, Radios, Smartphones, Videospiele und Tablets verboten sein. Sobald der Patient im Bett liegt, sollte er nicht mehr an belastende oder aktivierende Dinge, wie Probleme in der Beziehung oder bei der Arbeit, denken. Wenn er nicht innerhalb von 30 Minuten einschläft, hilft es oft, aufzustehen und zu lesen oder bei schwachem Licht Musik zu hören, um sich von den Sorgen abzulenken. Künstliches Licht z. B. von einem Fernseher, Mobiltelefon oder Computer sollte aber vermieden werden, da es die Melatoninsekretion unterdrückt und aktivierend wirkt.

**Tabelle 38-2** zeigt einige der Schlüsselaspekte für eine gute Schlafhygiene zur Besserung von Schlaflosigkeit.

**KOGNITIVE VERHALTENSTHERAPIE** Die kognitive Verhaltenstherapie setzt eine Kombination der vorgenannten Techniken mit weiteren Methoden zur Verbesserung der Schlaflosigkeit ein. Mithilfe kognitiver Techniken werden die übermäßigen Sorgen über den Schlaf reduziert und Fehlannahmen über die Schlaflosigkeit und ihre Folgen am Tage korrigiert. Außerdem bringt der Therapeut dem Patienten Entspannungstechniken bei, wie die progressive Muskelrelaxation oder Meditation, um die autonome Aktivierung, sich aufdrängende Gedanken und Angst zu reduzieren.

**MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG** Sofern die Insomnie trotz Behandlung der vorgenannten Kofaktoren persistiert, ist meist eine empirische Pharmakotherapie notwendig, entweder mit täglicher oder intermittierender Einnahme. Verschiedene Hypnotika können die Schlafqualität verbessern. Beginnen sollte man mit Phytopharmaka, z. B. einer Kombination aus Melisse, Hopfen und Baldrian.

Antihistaminika wie Diphenhydramin oder Doxylamin kommen in vielen frei verkäuflichen Schlafmitteln vor und können bei intermittierender Einnahme helfen. Sie erzeugen jedoch oft eine schnelle Toleranz, haben oft einen Überhang und führen zu anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Verstopfung. Dadurch ist ihr Einsatz, insbesondere bei älteren Patienten, eingeschränkt.



L-Tryptophan und Melatonin sind weitere Therapieoptionen mit noch relativ schwacher Wirkung und nur wenigen Nebenwirkungen.

Die heterozyklischen Antidepressiva (Trazodon, Amitriptylin und Doxepin) sind die am meisten genutzten Antidepressiva und können vor den Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten zur Anwendung kommen. Nachteil ist ihre schwächere Wirkung im Vergleich zu den Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten, zumindest, wenn eine depressive Komponente keine Rolle spielt. Trazodon (25–100 mg) wird dabei noch häufiger als die trizyklischen Antidepressiva verwendet, weil es eine kürzere Halbwertszeit (5–9 h) und geringere anticholinerge Wirkungen hat. In Deutschland dominieren Trimepramin und Mirtazapin.

Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten sind effektive und gut verträgliche Schlafmittel. Sie binden an den GABA-A-Rezeptor und verstärken die postsynaptische Reaktion auf GABA. GABA-A-Rezeptoren finden sich überall im Gehirn, und Benzodiazepin-Rezeptoragonisten reduzieren die neurale Aktivität insgesamt und erhöhen die Aktivität bestimmter schlaffördernder GABAerger Signalwege. Die klassischen Benzodiazepin-Rezeptoragonisten sind Lorazepam, Triazolam und Clonazepam, während die neueren Substanzen wie Zolpidem und Zaleplon selektiver affin für die  $\alpha$ -Untereinheit des GABA-A-Rezeptors sind.

Die Benzodiazepin-Rezeptoragonisten werden meistens abhängig von der gewünschten Wirkdauer ausgewählt. Die meistverschriebenen Präparate dieser Gruppe sind Zaleplon (5–20 mg; Halbwertszeit 1–2 h; in Deutschland zurzeit nicht mehr erhältlich), Zolpidem (5–10 mg, Halbwertszeit 2–4 h); Zopiclon (3,75–7,5 mg) und Eszopiclon (3,75–7,5 mg; Halbwertszeit von 5–6 h). Es sind die stärksten Schlafmittel mit wenigen Nebenwirkungen und sind auch gut für eine Langzeittherapie geeignet. Die Wahrscheinlichkeit des Wirkungsverlustes beträgt nur ca. 15 % und ist niedriger als bei den Benzodiazepinen.

Zu den Benzodiazepinen älterer Generation gehören u. a. Triazolam (0,125–0,25 mg; Halbwertszeit von 2–3 h) und Temazepam (15–30 mg). Allgemein sind die Nebenwirkungen bei niedriger Dosierung gering und ist der Serumspiegel kurz wirksamer Substanzen am Tage niedrig (bei Einsatz der am kürzesten wirkenden Substanz). Bei chronischer Insomnie kann eine intermittierende Einnahme erfolgen, eine chronische Therapie sollte heute nur die Ausnahme darstellen.

Neue Hypnotika, wie Orexinantagonisten, sind verfügbar, in Deutschland aber leider nicht zugelassen.

Die Medikamente gegen Schlaflosigkeit gehören zu den am meisten verordneten Substanzen, sollten aber unter Vorbehalt bzw. vom Spezialisten gegeben werden. Alle Sedativa erhöhen bei älteren Patienten das Sturzrisiko mit möglichen Verletzungen und die Verwirrtheit und sollten daher immer in der niedrigstmöglichen Dosis gegeben werden. Die morgendliche Sedierung kann das Fahrvermögen und die Urteilsfähigkeit einschränken. Daher sollte bei der Wahl des Medikaments auf seine Wirkdauer geachtet werden. Benzodiazepine haben insbesondere bei Patienten mit bekanntem Abusus von Alkohol oder Sedativa ein Abhängigkeitspotenzial. Ebenso wie Alkohol, können einige der schlaffördernden Medikamente eine Schlafapnoe verstärken. Außerdem können Sedativa komplexes Verhalten während des Schlafens auslösen, wie Schlafwandeln und Essen im Schlaf, wobei dies vor allem bei höheren Dosierungen der Fall zu sein scheint.

### ■ RESTLESS-LEGS-SYNDROM (RLS)

Patienten mit dieser Störung des sensomotorischen Systems berichten über einen unaufhaltsamen Drang, die Beine zu bewegen. Viele beschreiben ziehende oder stechende Missempfindungen, die üblicherweise bis tief in die Waden oder Füße hineinziehen. Bei ausgeprägtem RLS können auch die Arme betroffen sein. Meistens sind die Dysästhesien und die Ruhelosigkeit abends und in der ersten Nachthälfte am stärksten. Die Symptome treten bei körperlicher Inaktivität auf und können das Stillsitzen in einem Flugzeug oder im Kino zur Qual werden lassen. Die Parästhesien werden vorübergehend durch Bewegungen, Dehnung oder Massage gelindert. Diese nächtlichen Beschwerden stören in der Regel den Schlaf, sodass die Patienten über Tagesschläfrigkeit klagen. Das RLS ist sehr häufig und betrifft 5–10 % aller Erwachsenen. Frauen und ältere Menschen sind häufiger betroffen.

Zahlreiche Faktoren können ein RLS auslösen. Eisenmangel ist die häufigste behandelbare Ursache. Eine Eisensupplementierung sollte bei Ferritinspiegeln  $< 50$  ng/ml erwogen werden. Außerdem tritt das RLS bei peripheren Neuropathien und Urämie auf und wird durch Schwangerschaft, Koffein, Alkohol, Antidepressiva, Lithium, Neuroleptika und Antihistaminika verstärkt. Zu den beteiligten genetischen Faktoren gehören Polymorphismen mehrerer Gene (BTBD9, MEIS1, MAP2K5/LBXCOR und PTPRD), wobei noch unbekannt ist, über welchen Mechanismus sie zum RLS führen. Bei etwa einem Drittel der Patienten (insbesondere jene mit frühem Krankheitsbeginn) sind mehrere Familienmitglieder betroffen.

Die Therapie erfolgt durch Behandlung der Ursache, wie einem Eisenmangel. Ist keine Ursache zu erkennen, wird symptomatisch behandelt. Meistens werden Dopaminagonisten gegeben. Agonisten der Dopamin- $D_{2/3}$ -Rezeptoren, wie Pramipexol (0,25–0,5 mg) oder Ropiriniol (0,5–4 mg), jeweils um 19 Uhr eingenommen, oder Rotigotin (1–3 mg/24 h), sind die Therapie der Wahl. Von einer Augmentation spricht man bei einer Verschlechterung des RLS, indem die Symptome früher am Tag beginnen und sich auf andere Körperbereiche ausbreiten. Bei etwa 25 % der Patienten, die Dopaminagonisten einnehmen, kommt es zur Augmentation. Weitere mögliche Nebenwirkungen der Dopaminagonisten sind Übelkeit, morgendliche Sedierung und eine vermehrte Neigung zu Belohnungsverhalten, wie Glücksspiel und Sex. Auch Opioide, Benzodiazepine, Pregabalin und Gabapentin können von therapeutischem Nutzen sein. Die meisten Patienten mit Restless-legs-Syndrom weisen im Schlaf das elektrophysiologische Muster der periodischen Extremitätenbewegungen auf (PLM), während PLM-Patienten in der Regel kein Restless-legs-Syndrom haben.

### ■ PERIODIC LIMB MOVEMENT DISORDER (PLMD)

Periodic Limb Movements of Sleep (PLMS), periodische Beinbewegungen im Schlaf, sind rhythmische Zuckungen der Beine, die den Schlaf stören. Deren Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu. Sie ähneln einem dreifachen Beugereflex mit 0,5–5 Sekunden andauernden Streckbewegungen der Großzehe und Dorsalflexion des Fußes, die alle 20–40 Sekunden im Non-REM-Schlaf auftreten. Die einzelnen PLM-Episoden dauern von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden und werden mittels Oberflächen-EMG des anterioren M. tibialis und gelegentlich anderer Muskeln als Teil der Polysomnografie ermittelt. Das EEG zeigt, dass es durch die Bewegungen bei der PLMD häufig zu einem kurzen Aufwachen kommt, das den Schlaf stört und zu Schlaflosigkeit und Tagesschläfrigkeit führen kann. Die PLMD entsteht durch dieselben Faktoren wie das RLS (siehe oben). Die Häufigkeit der Beinbewegungen bessert sich durch dieselben Medikamente wie beim RLS, einschließlich der Dopaminagonisten. Aktuelle Genstudien haben Polymorphismen, die mit RLS/PLMD assoziiert sind, entdeckt, was eine gemeinsame Pathophysiologie dieser beiden Krankheitsbilder nahe legt.

### ■ PARASOMNIEN

Die Bezeichnung Parasomnie bezieht sich auf Verhaltensstörungen, die aus dem Schlaf heraus auftreten bzw. im Schlaf vorkommen. Eine Reihe von Parasomnien tritt aus dem Non-REM-Schlaf heraus auf, die Spannweite reicht dabei von kurzen Arousals mit Verwirrtheit bis zu Schlafwandeln und Tobsuchtsanfällen in der Nacht. Üblicherweise führen die auffälligen Verhaltensweisen während des Schlafs den Patienten zum Arzt. Die Parasomnien können aber auch die Schlafkontinuität beeinträchtigen oder zu einer Beeinträchtigung der Wachheit am Tage führen. Es sind nur zwei Parasomnien bekannt, die nicht im Non-REM-, sondern im REM-Schlaf vorkommen, die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) und die Alpträume.

### Schlafwandeln (Somnambulismus)

Patienten, die an Somnambulismus leiden, führen ein automatisiertes Verhalten aus, das von sehr einfacher motorischer Aktivität bis hin zu sehr komplexen Handlungen reicht. So ist es möglich, dass die Betroffenen bei minimalem Bewusstsein das Bett verlassen, umherlaufen, in unangemessener Weise urinieren, essen, das Haus verlassen oder mit dem Auto fahren. Es kann schwierig sein, die Patienten vollständig aufzuwecken und einige Patienten können auf Versuche, sie aufzuwecken, mit Agitiertheit oder sogar mit Gewaltausbrüchen reagieren. Schlafwandeln entsteht aus dem Schlafstadium 3 des Non-REM-Schlafs heraus, meist in den ersten beiden Stunden des Schlafs. Das

EEG zeigt in der Regel die langsame kortikale Aktivität des tiefen Non-REM-Schlafs, auch wenn der Patient nicht umhergeht. Schlafwandeln findet sich vor allem bei Kindern und Jugendlichen, wenn diese Schlafstadien am robustesten sind. Etwa 15 % der Kinder wandeln gelegentlich im Schlaf umher. Das Schlafwandeln persistiert bei etwa 1 % der Erwachsenen. Meist handelt es sich beim Somnambulismus um isolierte Ereignisse, sie können aber auch bei 1–6 % der Patienten regelmäßig wiederkehren. Die Ursache ist unbekannt, in etwa einem Drittel der Fälle gibt es eine familiäre Disposition. Schlafwandeln wird durch Schlafentzug und Fieber, die den Anteil an tiefem Non-REM-Schlaf erhöhen, Alkohol und Stress meistens verschlimmert. Diese Aspekte sollten behoben werden. Kleine Studien haben eine gewisse Wirksamkeit von Antidepressiva und Benzodiazepinen belegt, Entspannungsverfahren und Hypnose können ebenfalls hilfreich sein. Die Patienten und ihre Familien sollten die häusliche Sicherheit erhöhen (z. B. Glastüren austauschen, niedrige Tische entfernen, um Stolperfallen zu beseitigen, Lichtleisten installieren), damit es beim Schlafwandeln möglichst nicht zu Verletzungen kommt.

### Pavor nocturnus

Der *Pavor nocturnus* (Schlaferror) kommt vor allem bei Kleinkindern während der ersten Stunden nach Schlafbeginn im Stadium 3 vor. Das Kind setzt sich plötzlich auf und schreit. Es weist Zeichen der autonomen Aktivierung mit Schwitzen, Tachykardie, erweiterte Pupillen und Hyperventilation auf. Es lässt sich oft nur schwer wecken und erinnert sich nach dem Wachwerden nicht mehr an die zurückliegende Episode. Am wichtigsten ist es, die Eltern zu beruhigen, da diese Schlafstörung selbstlimitierend und gutartig ist und sich ebenso wie das Schlafwandeln durch ausreichenden Schlaf verhindern lässt.

### Bruxismus im Schlaf

Bruxismus ist eine unwillkürliche, mit großer Kraft ausgeführte Mahl Bewegung der Zähne während des Schlafs, von der 10–20 % der Bevölkerung betroffen sind. Die Patienten selbst bemerken das Problem in der Regel nicht. Typisches Anfangsalter ist 17–20 Jahre und mit 40 Jahren kommt es im Allgemeinen zu einer spontanen Remission. Bei einigen Betroffenen ist der Bruxismus die Vorstufe von Schnarchen und nächtlichen Atmungsstörungen. Beide Geschlechter erscheinen gleichermaßen betroffen. Die Behandlung richtet sich auf die Vermeidung von Gebisschäden. In vielen Fällen wird die Diagnose bei der zahnärztlichen Untersuchung gestellt. Ist der Schaden an den Zähnen geringfügig, dann ist auch keine Behandlung indiziert. Bei schweren Fällen können prothetische oder andere zahn technische Verfahren zur Blockade von Mahl Bewegungen zum Einsatz kommen, um damit der Zerstörung des Gebisses vorzubeugen. Wenn feststeht, dass der Bruxismus Ausdruck von psychischem Stress ist, kann Stressmanagement oder in manchen Fällen Biofeedback hilfreich sein. Außerdem liegen Einzelfallberichte über positive Effekte von Benzodiazepinen vor.

### Enuresis nocturna

Bettnässen ist eine weitere Parasomnie, vergleichbar dem Schlafwandeln und dem Pavor nocturnus. Es tritt während des langsamwelligen Schlafs auf und ganz überwiegend bei Kindern und Jugendlichen. Bis zum Alter von 6 Jahren ist die Enuresis meistens noch Teil der normalen Entwicklung. Meist lässt die Störung spontan mit dem Beginn der Pubertät nach. In der späten Adoleszenz hat sie eine Prävalenz von 1–3 % und ist bei Erwachsenen sehr selten. Die Behandlung besteht in Blasentraining und Verhaltenstherapie. Die symptomatische Pharmakotherapie erfolgt üblicherweise mit Desmopressin (0,2 mg), Oxybutyninchlorid (5–10 mg) oder Imipramin (10–50 mg) jeweils vor dem Schlafengehen. Wichtige Ursachen der Enuresis nocturna bei Patienten, die zuvor für 6–12 Monate kontinent waren, sind Infektionen oder Fehlbildungen der ableitenden Harnwege, Läsionen der Cauda equina, emotionale Störungen, Epilepsie, Schlafapnoe und manche Medikamente.

### REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Video 38-2) tritt im Unterschied zu anderen Parasomnien während des REM-Schlafs auf. Der Patient oder der Bettpartner berichten in der Regel über ein agitiertes oder gewalttätiges Verhalten während des Schlafs, an das sich der Patient nach dem Aufwachen nicht mehr erinnert. Oft erinnert er aber noch

einen Traum, der die Bewegungen begleitet hat. Während des normalen REM-Schlafs sind fast alle Skelettmuskeln gelähmt. Bei einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung hingegen zeigt die Polysomnografie oft Extremitätenbewegungen während des REM-Schlafs, die Sekunden oder Minuten dauern. Diese Bewegungen können recht ein drucksvoll sein, und es ist nicht ungewöhnlich, dass der Patient oder der Bettpartner verletzt werden.

Primär sind ältere Männer betroffen, häufig mit einer bekannten oder sich entwickelnden neurodegenerativen Erkrankung. In Longitudinalstudien entwickelte etwa die Hälfte der RBD-Patienten innerhalb von 12 Jahren eine Synukleinopathie, wie das Parkinson-Syndrom (Kap. 449) oder die Demenz mit Lewy-Körperchen (Kap. 448), oder eine Multisystematrophie (Kap. 454). Mehr als 80 % entwickeln innerhalb von 20 Jahren eine Synukleinopathie. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung kann unter der Einnahme von Antidepressiva auftreten. Gelegentlich demaskieren diese Substanzen diesen frühen Indikator einer Neurodegeneration. Synukleinopathien führen vermutlich zum Untergang von Neuronen im Hirnstamm, welche die Muskeltonie während des REM-Schlafs regulieren. Durch den Verlust dieser Neurone können während des REM-Schlafs Bewegungen durchbrechen. Außerdem tritt die REM-Schlaf-Verhaltensstörung bei etwa 30 % der Patienten mit Narkolepsie auf. Allerdings scheint sie hier anderer Ursache zu sein, da sie das Risiko für eine neurodegenerative Erkrankung nicht erhöht.

Viele Patienten besserten sich durch die Behandlung mit Clonazepam (0,5–2 mg vor dem Schlafengehen) deutlich. Auch Melatonin kann in einer Dosis von bis zu 9 mg zur Nacht Attacken verhindern.

### ZIRKADIANE SCHLAF-WACH-RHYTHMUSSTÖRUNGEN

Ein Teil der Patienten mit Insomnie oder Hypersomnie kann eine Störung haben, die eher mit der zeitlichen Schlaforganisation zusammenhängt als mit einer pathogenetischen Schlafstörung. Die Störungen können entweder eine organische Ursache haben (z. B. durch einen intrinsischen Defekt des zirkadianen Rhythmusgebers oder durch den Einfluss von Stimuli, die auf das zirkadiane System wirken) oder sie sind durch die Umwelt bedingt (z. B. durch einen Wegfall von Reizen aus der Umgebung, die auf die Gestaltung des zirkadianen Rhythmus wirken). Effektive therapeutische Ansätze zielen darauf ab, den zirkadianen Oszillator unter Berücksichtigung der individuellen zirkadianrhythmischen Phasenlage einzustellen.

### Verzögertes Schlafphasensyndrom

Das Syndrom der verzögerten Schlafphase (Delayed Sleep Phase Disorder, DSPD) ist charakterisiert durch: (1) Schlafbeginn und Aufwachen zu einem subjektiv nicht beeinflussbar späteren Zeitpunkt als erwünscht, (2) tatsächliche Schlafzeiten zu täglich gleichen Uhrzeiten und (3) die vollkommen unauffälligen Ergebnisse der zur normalen Schlafenszeit durchgeführten Polysomnografie (mit Ausnahme des verzögerten Schlafbeginns). Die betroffenen Patienten weisen das Muster einer verzögerten endogenen zirkadianen Phasenlage auf, die durch Messung des Sekretionsbeginns des zirkadian von der Zirbeldrüse produzierten Melatonins in Blut und Speichel bei gedämpftem Licht bestimmt werden kann, da Licht die Melatoninsekretion unterdrückt. Der Dim-light melatonin onset (DLMO) tritt beim Syndrom der verzögerten Schlafphase typischerweise später am Abend auf als normal (20:00–21:00 Uhr, also etwa 1–2 h vor der normalen Schlafenszeit). Bei den Patienten handelt es sich meist um junge Erwachsene. Gründe für die verzögerte Phasenlage können sein: (1) eine abnormal lange, genetisch determinierte intrinsische Periode des endogen-zirkadianen Schrittmachers; (2) eine abnormal stark heruntergesetzte Kapazität des Zeitgebers zur Phasenvorverlagerung; (3) ein langsames Entstehen des homöostatischen Schlafbedürfnisses während des Wachzustands; oder (4) ein unregelmäßiger Schlaf-wach-Rhythmus, weil der Patient häufiger noch nach Mitternacht hellwach blieb, zum Beispiel aus gesellschaftlichen Gründen oder der Schule oder Arbeit wegen. Meistens lassen sich diese Faktoren nur schwer gegeneinander abgrenzen, da Patienten mit einer Verhalten-induzierten oder biologisch ausgelösten zirkadianen Phasenverschiebung dieselbe Verzögerung im DLMO aufweisen, sodass es für den Betroffenen schwierig ist, zur gewünschten Zeit einzuschlafen. Die Störung weist eine Tendenz zur Chronifizierung auf und kann über Jahre hinweg bestehen und sich als resistent gegenüber den Bemühungen erweisen, wieder normale Schlafenszeiten einzuführen. Zu den Behandlungsverfahren gehören die Phototherapie mit hellem Licht während der



Morgenstunden oder gegebenenfalls die Melatoningabe am Abend. Dadurch können zwar Erfolge erzielt werden, allerdings ist die Rückfallrate bei solchen Patienten sehr hoch. Patienten mit dieser zirkadianen Schlafrythmusstörung lassen sich von denen mit Einschlafstörungen durch die spätere Melatoninsekretion bei gedämpftem Licht unterscheiden.

### Vorverlagertes Schlafphasensyndrom

Das Syndrom der vorverlagerten Schlafphase (Advanced Sleep Phase Disorder, ASPD) ist das pathologische Gegenstück zum Syndrom der verzögerten Schlafphase. Es wird vor allem bei älteren Patienten gefunden, von denen 15 % berichten, mehrmals in der Woche nach 5 Uhr morgens nicht mehr schlafen zu können und mehr als doppelt so viele berichten, dass sie mehrfach in der Woche frühzeitig aufwachen. ASPD-Patienten schildern exzessive Schläfrigkeit während der Abendstunden. Sie haben große Schwierigkeiten, sich selbst bei unterhaltsamen sozialen Aktivitäten wach zu halten. Der Schlaf-wach-Rhythmus kann mit dem normalen sozialen Leben interferieren. Patienten mit dieser zirkadianen Schlafrythmusstörung unterscheiden sich von denen mit Früherwachen durch Schlaflosigkeit durch die frühere Melatoninsekretion bei gedämpftem Licht.

Zusätzlich zum altersabhängigen Syndrom der vorverlagerten Schlafphase gibt es auch eine familiäre Häufung der Störung. In zwei Familien fand sich ein autosomal dominanter Erbgang und das Syndrom der vorverlagerten Schlafphase beruhte auf Missense-Mutationen der Gene, welche die zirkadiane Uhr bestimmen (in einer Familie die kaseinbindende Domäne von PER2 und in der anderen Familie die Kaseinkinase I delta), wodurch sich die zirkadiane Periode ändert. Einige der Patienten profitieren von einer Phototherapie mit hellem Licht und/oder Blaulicht in den Abendstunden, die den zirkadianen Zeitgeber auf eine spätere Tageszeit verschiebt.

### Schlaf-wach-Störung des 24-Stunden-Rhythmus

Diese Störung kann auftreten, wenn die synchronisierenden Einflüsse (z. B. Tageslicht/Dunkelheit) der Umwelt auf den zirkadianen Schrittmacher beeinträchtigt sind (z. B. bei Blinden, die kein Licht wahrnehmen können) oder wenn die Kapazität zur maximalen Phasenverlagerung im Rahmen der zirkadianen Rhythmik nicht ausreicht, um die Differenz zwischen dem geophysikalischen 24-Stunden-Tag und der intrinsischen Periode des Zeitgebers des Patienten auszugleichen. Selten kann auch die vom Patienten selbst gewählte Exposition gegenüber künstlichem Licht den zirkadianen Zeitgeber in Richtung einer länger als 24 Stunden dauernden Periodizität verstellen. Betroffene Patienten sind nicht in der Lage, eine stabile Phasenbeziehung zwischen dem Zeitgeber und dem 24-Stunden-Tag aufrechtzuerhalten. Sie weisen in der Regel eine schrittweise später auftretende Schlafneigung auf. Diese Verschiebung verläuft mal in Übereinstimmung mit der geophysikalischen 24-Stunden-Lage und mal davon losgelöst. Wenn die endogenen zirkadianen Rhythmen des Patienten desynchronisiert mit der lokalen Umgebung verlaufen, kommt es zum parallelen Auftreten von Insomnie und exzessiver Tagesschläfrigkeit. Umgekehrt bessern sich die Symptome an den Tagen, an denen die endogenen Rhythmen in Phase mit dem lokalen geophysikalischen 24-Stunden-Rhythmus verlaufen. Die symptomfreien Intervalle können abhängig vom zugrunde liegenden frei bestimmten Rhythmus und dem 24-Stunden-Tag von wenigen Wochen bis zu einigen Monaten dauern. Die nächtliche niedrig dosierte Melatoningabe (0,5 mg) kann den Schlaf verbessern und gelegentlich sogar eine Synchronisation mit dem zirkadianen Zeitgeber induzieren. Speziell für Blinde ist seit 2016 Tasimelteon, ein Melatonin-Rezeptor-Agonist in den USA und jetzt auch in Europa verfügbar.

### Schichtarbeiter-Syndrom

In den USA arbeiten mehr als 7 Millionen Menschen regelmäßig nachts, entweder ständig oder im Rahmen von rotierenden Schichtsystemen, in Deutschland ist ca. jeder siebte Arbeitnehmer betroffen. Viele weitere Personen beginnen zwischen vier und sieben Uhr morgens zu arbeiten oder müssen dann zur Schule, was dazu führt, dass sie zu einer Zeit zur Arbeit fahren und arbeiten müssen, zu der sie normalerweise schlafen würden. Zusätzlich entscheiden sich jede Nacht Millionen von „Tagarbeitern“ und Studenten dazu, wach zu bleiben oder frühmorgens aufzustehen, weil sie Terminaufgaben erledigen müssen, lange Strecken fahren müssen, an Sportwettkämpfen oder an anderen Freizeitaktivitäten teilnehmen. All dies kann zu

Schlafmangel und zu Störungen des zirkadianen Rhythmus bezüglich des Schlaf-wach-Rhythmus führen.

Der zirkadiane Schrittmacher kann sich meist nicht erfolgreich an die umgekehrten Muster der Nachtarbeit oder die Vorverschiebung der Phasen bei frühmorgentlichem Arbeitsbeginn (4–7 Uhr) anpassen. Dadurch kommt es zu einer Abweichung zwischen dem gewünschten Arbeits-Ruhe-Muster und dem Output des Schrittmachers und bei den meisten Betroffenen zu gestörtem Tagesschlaf. Begünstigende Faktoren sind sehr lange Arbeitszeiten (pro Tag oder Woche), unzureichende Freizeit zwischen aufeinanderfolgenden Arbeits- oder Schultagen und transmeridiane Reisen. Schlafentzug, verlängerte Wachphasen vor Arbeitsbeginn und Fehlanpassung an die zirkadiane Phasenlage setzen bei Schichtarbeitern und anderen Menschen mit Schlafmangel Wachheit und Leistungsfähigkeit herab, verlängern die Reaktionszeit und verdoppeln das Risiko von Fehlreaktionen mit oft schwerwiegenden Folgen. Das Risiko für tödliche Arbeitsunfälle wird durch Schlafentzug nahezu verdoppelt. Langzeitschichtarbeiter erkranken häufiger an Mammakarzinom, kolorektalem Karzinom, Prostatakarzinom, kardialen und gastrointestinalen Erkrankungen sowie Fortpflanzungsstörungen. Die (Nacht-)Schichtarbeit wurde von der WHO kürzlich in die Liste der möglichen Karzinogene aufgenommen.

Das Einschlafen beginnt in lokalen Hirnregionen und breitet sich dann allmählich über das gesamte Gehirn aus, während die sensorische Schwelle ansteigt und das Bewusstsein verloren geht. Daher versuchen müde Menschen um wach zu bleiben oft, Routineaufgaben und sehr gut trainierte motorische Aufgaben während des Übergangs zwischen Wachheit und Schlaf auszuführen (Schlafstadium 1), sofern adäquate Umgebungsreize fehlen. Insbesondere Kraftfahrzeugführer, die ihre Müdigkeit ignorieren, verursachen oft katastrophale Unfälle durch plötzliches Einnicken, weil das wache Gehirn auch unwillkürlich einschlafen kann. Solche schlafbezogenen Aufmerksamkeitsdefizite dauern typischerweise nur Sekunden, können jedoch gelegentlich auch über längere Zeiträume anhalten.

Ärzte in Weiterbildung mit Bereitschaftsdiensten oder Schichtarbeit stellen ebenfalls eine Gruppe von Beschäftigten dar, die ein erhöhtes Unfallrisiko haben und bei denen der Schlafmangel und ein verschobener zirkadianer Rhythmus weitere gravierende Auswirkungen haben können. Eine durchgehende Arbeitszeit von 24 Stunden oder mehr beeinträchtigt bei Ärzten die Psychomotorik ähnlich wie eine Alkoholintoxikation und lässt das Risiko von Aufmerksamkeitsfehlern während der Nachtschicht auf einer Intensivstation um das Doppelte ansteigen, wodurch schwerwiegende medizinische Fehler zunehmen. Schwere Diagnosefehler nehmen um das Fünffache zu. Etwa 20 % des ärztlichen Krankenhauspersonals berichten über müdigkeitsbedingte Fehler, die zu einer Schädigung des Patienten führen, und 5 % berichten über medizinische Fehler mit Todesfolge. Ein Arbeitstag von mehr als 24 Stunden erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Nadelstichverletzung und die eines Verkehrsunfalls beim Nachhauseweg deutlich. Daraus schloss das Institute of Medicine im Jahr 2008, dass eine Arbeitsbelastung der Weiterbildungsärzte von mehr als 16 Stunden durchgehender Tätigkeit sowohl für den Arzt als auch seine Patienten höchst gefährlich ist. In Europa beträgt die maximale zugelassene Wochenarbeitszeit 56 Stunden.

5–15 % der Personen, die nachts oder in den frühen Morgenstunden arbeiten müssen, haben überdurchschnittlich große Schwierigkeiten, zum einen nachts wach zu bleiben und zum anderen am Tage in den Schlaf zu finden. Diese Personen haben das so genannte chronische und schwere Schichtarbeiter-Syndrom (Shift Work Disorder, SWD). Die Betroffenen leiden nachts und in den frühen Morgenstunden unter klinisch relevanter erhöhter Müdigkeit und ausgeprägter Insomnia am Tage. Dieser Zustand assoziiert mit einer erhöhten Unfallneigung und dem Auftreten von mit der Nachtschichtarbeit assoziierenden Symptomen und Krankheiten. Patienten mit einem Schichtarbeiter-Syndrom haben während der Nachtarbeit eine schwerwiegende Müdigkeit mit einer durchschnittlichen Schlaflatenz von etwa zwei Minuten, vergleichbar mit der Schlaflatenz bei Patienten mit einer Narkolepsie oder einer schweren Schlafapnoe.



## BEHANDLUNG: SCHICHTARBEITER-SYNDROM

Koffein ist ohne jeden Zweifel das von Nachtarbeitern am meisten eingesetzte wachheitsfördernde Mittel, kann den Schlaf aber nicht unendlich lange fernhalten. Koffein schützt den Kaffeetrinker aber nicht vor schlafbedingtem Fehlverhalten und hat zudem vegetative Nebenwirkungen. Wechsel in der Körperposition, körperliche Übung und die richtige Strategie, sich kurze Schlafpausen zu organisieren, können das Risiko von übermüdungsbedingtem Fehlverhalten manchmal vorübergehend reduzieren. Die zeitlich exakt festgelegte Exposition gegenüber hellem oder blauem Licht kann die Wachheit erhöhen und die rasche Adaptation an die Nachtschicht fördern.

Die Einnahme von Modafinil (z. B. 200 mg) oder Armodafinil (150 mg) 30–60 Minuten vor dem Antritt der Nachtschicht ist eine effektive Möglichkeit zur Behandlung der Schläfrigkeit während der Nachtschicht. Sie verlängern zwar die nächtliche Leistungsfähigkeit und Schlafatzen und reduzieren dadurch die Fehlerrate, die Müdigkeit bleibt aber meist bestehen. In Europa hat Modafinil die Indikation für das Schichtarbeiter-Syndrom im Jahr 2011 verloren. Damit steht keine zugelassene medikamentöse Therapie für die Müdigkeit bei Schichtarbeit mehr zur Verfügung.

Programme zum Risikomanagement von Müdigkeit bei Nachtarbeitern sollten das Wissen über den Schlaf erhöhen, das Bewusstsein für die Gefahren durch Schlafmangel und Nachtarbeit schärfen und nach häufigen Schlafstörungen screenen. Folgende Punkte sollten in Schichtarbeitsplänen möglichst reduziert werden: (1) Nachtarbeit, (2) häufige Schichtrotation, (3) die Anzahl konsekutiver Nachtschichten und (4) die Dauer von Nachtschichten. Bei klinischer Notwendigkeit sind Schichtarbeiter in den Regel-Tagdienst zu überführen.

### Jetlag-Syndrom

Mehr als 60 Millionen Menschen gehen jährlich auf transmeridiane Luftreisen. Oft kommt es in deren Folge zu exzessiver Tagesschläfrigkeit, zu Einschlafstörungen und zu Schlafstörungen durch zentralnervöse Aktivierungsreaktionen (Arousal), insbesondere während der zweiten Nachthälfte. Auch gastrointestinale Störungen sind häufig. Die Beschwerden gehen normalerweise rasch vorüber und dauern typischerweise 2–14 Tage. Die Dauer ist abhängig von der Zahl der überflogenen Zeitzonen und der Flugrichtung. Reisende, die sich am Ankunftsort im Freien aufhalten, adaptieren sich rascher an den Zeitzonenwechsel als solche, die das Hotel wenig oder gar nicht verlassen. Zur Diagnostik gibt es Fragebögen (Columbia JetLag Scale, Charité JetLag Scale). Das Vermeiden von Schlafentzug und ein Kurzschlaf (Nap) am Abend vor dem Nachtflug reduzieren die Probleme des Wachhaltens am darauffolgenden Tag deutlich. Laborstudien ergaben, dass geringe Dosen des Zirbeldrüsenhormons Melatonin die Schlafeffektivität verbessern können. Dies ist aber nur der Fall, wenn es zu den Zeiten eingenommen wird, zu denen der physiologische Serumspegel gering ist (biologische Tageszeit).

Neben dem Jetlag-Syndrom bei Reisen zwischen unterschiedlichen Zeitzonen berichten manche Patienten von einem Verhaltensmuster, bei dem sich die Schlafens- und Aufwachzeit unter der Woche und am Wochenende um 4–8 Stunden unterscheiden. Dies wird auch *sozialer Jetlag* genannt. Es handelt sich um eine häufige Störung des Schlaf-wach-Rhythmus bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die mit Einschlafstörungen, einer herabgesetzten intellektuellen Leistungsfähigkeit, einem höheren Risiko für depressive Symptome und einer übermäßigen Tagesschläfrigkeit einhergeht.

### ■ KÖRPERLICHE ERKRANKUNGEN UND ZIRKADIANER RHYTHMUS

Deutliche Störungen des zirkadianen Rhythmus wurden beim akuten Myokardinfarkt, beim plötzlichen Herztod und beim Schlaganfall beschrieben, den drei häufigsten Todesursachen in den USA. Die Plättchenaggregation ist in den frühen Morgenstunden erhöht, was mit der Häufung der drei genannten kardiovaskulären Ereignisse zu diesem Zeitpunkt übereinstimmt. Rezidivierende Störungen des zirkadianen Rhythmus, verbunden mit chronischem Schlafmangel, wie es bei Nachtarbeit der Fall ist, erhöhen durch eine unzureichende pankreatische Insulinsekretion den postprandialen Plasmaspiegel von Glukose. Nachtarbeiter mit erhöhter Nüchternglukose haben ein erhöhtes Risiko für eine Progression zum Diabetes mellitus. Der Blut-

druck von Personen mit Schlafapnoe, die nachts arbeiten, ist im Vergleich zu jenen, die während des Tages arbeiten, erhöht. Ein besseres Verständnis der möglichen Rolle der zirkadianen Rhythmik bei der akuten Destabilisierung chronischer Gefäßschäden, wie der Arteriosklerose, könnte das Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge noch verbessern.

Auch diagnostische und therapeutische Verfahren können von dem Zeitpunkt ihrer Durchführung beeinflusst werden. Beispiele sind die Messung von Blutdruck und Körpertemperatur, der Dexamethason-Hemmtest und die Bestimmung der Plasmacortisolspiegel. Besonders für die Chemotherapie ist bekannt, dass der therapeutische Effekt deutlich vom Zeitpunkt der Therapie abhängt.

Toxizität und Wirksamkeit von Medikamenten sind ebenfalls tageszeitabhängig. So wurden mehr als fünffache Unterschiede in der Letalität nach Gabe von Toxinen an Versuchstiere zu verschiedenen Tageszeiten beobachtet. Besonders Anästhetika sind für ihre erheblichen tageszeitabhängigen Effekte bekannt. Außerdem müssen die allgemeinen Gesundheitsrisiken durch die häufig wechselnden Dienst-, Ruhe- und Erholungszeiten in unserer 24-Stunden-Gesellschaft berücksichtigt werden.

### ■ AUSBLICK FÜR DEUTSCHLAND

Das Kapitel bezieht sich explizit auf die Voraussetzungen und den Stand der Entwicklung der Schlafmedizin in den Vereinigten Staaten. Die Entwicklung der klinischen Schlafmedizin in Deutschland verlief demgegenüber um ungefähr ein Jahrzehnt verzögert. Dennoch gibt es heute ein flächendeckendes Angebot an schlafmedizinischer Diagnostik in Gestalt von schlafmedizinischen Ambulanzen und Zentren sowie Schlaflaboren. Während damit die Versorgung von Patienten mit Schlafapnoe nahezu optimal möglich ist, gibt es alarmierende regionale Versorgungslücken bezüglich der ebenfalls bedeutenden Schlafstörungen und schlafmedizinischen Erkrankungen, wie RLS, PLMD, Narkolepsie, psychophysiologische Insomnie, posttraumatische Hypersomnie, Parasomnie und symptomatische Schlafstörungen. Dafür sind in erster Linie Defizite im Kenntnisstand der Betroffenen bei der Aus-, Fort- und Weiterbildung der Ärzte sowie das Fehlen von schlafmedizinischen Ambulanzen im Sinne von Schwerpunktpraxen verantwortlich. Im Mittelpunkt der modernen Schlafmedizin steht die Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit der von schlafmedizinischen Erkrankungen Betroffenen bzw. die Vermeidung der dadurch bedingten Leistungsdefizite.

Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) hat unter Beteiligung von Patientenorganisationen und in Kooperation mit den weiteren medizinischen Fachgesellschaften eine Leitlinie der Stufe 3 erarbeitet. Diese Leitlinie, die 2016 aktualisiert wurde, bietet die Grundlage für eine notwendige und angemessene Versorgung der schlafmedizinischen Patienten in Deutschland. Im Mittelpunkt der Leitlinie steht ein Algorithmus zum Vorgehen bei nicht erholsamem Schlaf: Zuerst muss geklärt werden, ob die Betroffenen eine ausreichende Schlafhygiene einhalten, ob sie durch externe Anforderungen, wie Zeitzonenwechsel oder Schichtarbeit, daran gehindert werden, erholsam zu schlafen, ob von außen wirkende Faktoren, wie Medikamente, Hitze, Kälte oder Lärm, den gesunden Schlaf verhindern oder ob Schläfrigkeit und/oder Insomnie Folge einer internistischen, psychiatrisch/neurologischen oder anderen Grunderkrankung sind. Bei erheblichen chronischen Beschwerden des nicht erholsamen Schlafs, die nicht in erster Linie auf die oben genannten Zusammenhänge zurückzuführen sind, muss gegebenenfalls eine Untersuchung im Schlaflabor mittels kardiorespiratorischer Polysomnografie und eines Müdigkeitstests am Tage (MSLT, MWT, Osler-Test) eingeleitet werden, um eine schlafmedizinische Erkrankung körpereigener Ursache nachzuweisen oder auszuschließen. Bei eindeutigem Risikoprofil und dringendem klinischem Verdacht auf eine Schlafapnoe oder eine Hypoventilation ohne Vorliegen von Tagesschläfrigkeit können auch tragbare Mehrkanalgeräte (mindestens 4 Kanäle) zur Früherkennung eingesetzt werden. Derzeit ist das ambulante Monitoring im Vorfeld bei allen Betroffenen mit Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung einzusetzen (BUB-Richtlinie). Im Anschluss erfolgt die weitere Differenzialdiagnostik und Therapie im Schlaflabor oder, bei ausgewählten Patienten, direkt auf ambulantem Wege zu Hause.

Die Erkennung schlafmedizinischer Erkrankungen ist in Deutschland durch den undifferenzierten Gebrauch des Wortes „müde“ erschwert. „Müde“ kann „schläfrig“, das heißt hypersomnisch (sleepy),

„erschöpft“ (fatigued) und „matt“, überdrüssig (tired) bedeuten. Die unterschiedlichen Bedeutungen von „müde“ ergeben sichere anamnestische Anhaltspunkte für so unterschiedliche Erkrankungen wie Schlafapnoe, Narkolepsie oder PLMD (müde, schläfrig), für wichtige endokrinologische, neoplastische oder infektiöse Erkrankungen (müde, erschöpft) oder für ein depressives Syndrom (müde, matt, lustlos).

Seit dem Jahr 2005 gibt es in Deutschland für Allgemeinmediziner, HNO-Ärzte, Internisten, Pulmologen, Psychiater und Neurologen/Psychotherapeuten sowie Pädiater die Zusatzbezeichnung Schlafmedizin. Psychologen können sich bei der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin seit 2002 zum Somnologen weiterbilden. Damit sollte auch in Zukunft eine qualitätsgerechte Versorgung der vielen betroffenen Schlafgestörten durch Spezialisten möglich sein.

#### DANKSAGUNG

*John W. Winkelman, MD, PhD und Gary S. Richardson, MD waren in der Voraufgabe Koautoren dieses Kapitels und einige Inhalte aus dem Kapitel wurden in diese Auflage übernommen.*

**Video 38-1 Typische Episode einer schweren Kataplexie.** Der Patient scherzt und stürzt dann durch den akuten Verlust seines Muskeltonus zu Boden. Die Elektromyografie (die vier unteren Ableitungen rechts) zeigt eine Reduktion der Muskelaktivität während der Lähmungsepisode. Die Elektroenzephalografie (die oberen beiden Ableitungen) zeigt, dass der Patient während der Episode wach ist. *(Wiedergabe des Videos mit freundlicher Genehmigung von Giuseppe Plazzi, Universität Bologna.)*

**Video 38-2 Typische aggressive Bewegungen bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung.** *(Wiedergabe des Videos mit freundlicher Genehmigung von Dr. Carlos Schenck, University of Minnesota Medical School.)*