

# Schlafregulation

## Synonym

Mechanismen, die die Regulation von Schlafen und Wachen kontrollieren

## Definition

Die zirkadiane Rhythmik und die Schlaf-homöostase sind 2 Hauptkomponenten der Schlaf-Wach-Regulation. Das fein aufeinander abgestimmte Zusammenspiel dieser 2 oszillatorischen Prozesse erlaubt dem Menschen während des Wachens am Tag optimale Aufmerksamkeit und konsolidierten Schlaf in der Nacht. Kleine Abweichungen im Zusammenspiel beider Prozesse führen zu Aufmerksamkeits- und Schlafstörungen, wie sie häufig bei Schichtarbeitenden, bei Jetlag, im Alter, bei Narkoleptikern, bei Blinden und beim Syndrom der vorverlagerten bzw. nachverlagerten Schlafphase vorkommen.

Durch technologische Fortschritte in der molekularen Biologie und Zellneurophysiologie konnte in letzter Zeit ein viel genaueres Bild dieser beiden Prozesse in Bezug auf die Neurobiologie des Schlafs gewonnen werden:

- Der suprachiasmatische Nucleus (SCN), Sitz des endogenen zirkadianen Schrittmachers, vermittelt die Zirkadianrhythmik mittels Aktionspotenzialen auf angrenzende Nuclei des anterioren Hypothalamus, einschließlich des paraventriculären und des subparaventriculären Nucleus, des dorsomedialen Nucleus und der medial-präoptischen Gegend, die ihrerseits die rhythmischen physiologischen Prozesse des Schlafs, der Körpertemperatur und endokriner Parameter steuern.
- Feedback zum SCN geschieht durch das Hormon Melatonin. Signale des

SCN gelangen über polysynaptische Wege zur Epiphyse, wo Melatonin während der Dunkelphase produziert wird.

- Eine wichtige Region für die Regulation des Schlafs ist die ventrolaterale präoptische Gegend (VLPO) im Hypothalamus, die indirekten Input vom SCN über den subparaventriculären Nucleus und den dorsomedialen Nucleus erhält. Dieses Hirngebiet spielt als Initiator des Schlafs eine wichtige Rolle, indem es cholinerge, adrenerge und serotonerge Arousal-Systeme im Hirnstamm blockiert. Zusätzlich blockiert es auch das histaminerge Arousal-System im posterioren Hypothalamus und cholinerge Systeme im basalen Vorderhirn (BV). Diese Systeme werden zusätzlich von Hypocretin/Orexin moduliert, das wachheitssteigernd wirkt. Jedes dieser Systeme fördert den aktiven Wachzustand im Gehirn, während das cholinerge System im Hirnstamm speziell den REM-Schlaf fördert.
- Die VLPO wird vom Schlafhomöostaten durch die schlaffördernde Substanz Adenosin, das sich während der Wachphase allmählich aufbaut, getriggert, um den Schlaf zu initiieren. Zudem erhält die VLPO auch zirkadiane Informationen, um die optimale Zeit für den Schlaf zu gewährleisten.
- Sobald der Schlaf beginnt, kontrolliert ein ultradianer *Oszillator* in der mesopontinen Kreuzung im Hirnstamm den regelmäßigen Wechsel zwischen NREM- und REM-Schlaf. Die Exekutivkontrolle dieses Oszillators schließt eine gegenseitige Wechselwirkung zwischen cholinergen *REM-on-* und aminergen *REM-off-*Zellengruppen ein, deren Einfluss aufeinander durch exzitatorische und inhibitorische Re-

gelkreise vermittelt wird, die GABA und Glutamat sowie Serotonin, Adrenalin und Acetylcholin mit einbeziehen.

- Sowohl die Schlaf-Wach-Oszillatoren als auch die REM-NREM-Schlafoszillatoren verursachen regelmäßig wiederkehrende neuromodulatorische Änderungen in den Vorderhirnstrukturen, die Verhalten, Bewusstsein und kognitive Prozesse wie Gedächtniskonsolidierung vermitteln.
- Die immer umfangreicher werdende Literatur über molekularbiologische, zelluläre und neuromodulatorische Mechanismen des Schlafs zeigt, dass in der Schlafforschung ein neues Zeitalter begonnen hat.

## Grundlagen

Das zeitliche Auftreten, die Länge, die Intensität sowie die Struktur des Schlafs werden vorwiegend durch 2 Prozesse reguliert: durch den homöostatischen und den zirkadianen Prozess. Beide Prozesse beeinflussen den ultradianen Rhythmus, der seinerseits die Struktur des Schlafzyklus bestimmt (■ **Abb. 1**). Die Interaktion zwischen dem homöostatischen und dem zirkadianen Prozess wurde im *2-Prozess-Modell* der Schlafregulation konzeptualisiert. Der vom Schlaf-Wach-Verhalten abhängige Prozess S nimmt im Wachen zu und sinkt im Schlaf ab. Er entspricht damit einem sog. Relaxationsoszillator. Im Modell ist die Veränderung von Prozess S nicht ein linearer, sondern ein exponentieller Vorgang. Das heißt, dass der Anstieg nicht beliebig hohe Werte erreichen

Dieser Beitrag ist ein Auszug aus dem Buch ISBN 978-3-540-28839-8, Peter H et al. (Hrsg) (2007) Enzyklopädie der Schlafmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York.

kann, sondern zunehmend abflacht und auf eine obere Asymptote hin tendiert. Nach Schlafbeginn zeigt Prozess S einen steilen Abfall, der im Laufe des Schlafs flacher wird. Der 2. Prozess, Prozess Z, ist der durch die *innere Uhr* gesteuerte tagesperiodische (zirkadiane) Vorgang, der unabhängig von Schlafen und Wachen abläuft. Er entspricht dem zirkadianen *Schlafdruck*, der normalerweise während der nächtlichen Schlafepisode die höchsten Werte aufweist.

### Schlafhomöostase

Studien zur Schlafdeprivation, bei denen freiwillige Versuchspersonen am Schlafen gehindert werden, zeigen, dass der Schlaf – ähnlich wie Hunger und Appetit – ein Grundbedürfnis darstellt, das nach einer gewissen Zeit gestillt werden muss (Schlafdeprivation, erste publizierte Arbeit von Patrick u. Gilbert 1896). Vor allem der Tiefschlaf der NREM-Schlafstadien 3 und 4 und die langsamwellige Elektroenzephalogramm- (EEG-)Aktivität, auch Delta-Power genannt, hängen sowohl beim Tier als auch beim Menschen stark von der Dauer der vorangegangenen Wachzeit ab. Der Prozess S ist Ausdruck der homöostatischen Regulation (■ **Abb. 1**). Der Verlauf von Prozess S entspricht der Veränderung der langsamwelligen Aktivität im Schlaf. Tatsächlich wurde Prozess S aufgrund dieser Messgröße charakterisiert. Es wird vornehmlich die Intensität des Tiefschlafs, gemessen als erhöhte Delta-Power, und nicht seine Länge homöostatisch reguliert.

Eine erhöhte Schlafintensität drückt sich aber nicht nur in einer erhöhten Delta-Power aus, sondern auch in einer erhöhten Weckschwelle während des Schlafs. Die langsamwellige EEG-Aktivität, auf der der Zeitverlauf von Prozess S beruht, wurde schon in den 1970er-Jahren charakterisiert. Die amerikanischen Wissenschaftler Wilse Webb und Herman Agnew sowie Irwin Feinberg zeigten, dass im Verlauf der Nacht eine regelhafte Veränderung eintritt. So konnten die Autoren zeigen, dass der partielle oder totale Schlafentzug die langsamwellige Aktivität in der Erholungsnacht erhöht und dass Tagesschlafepisoden eine gegenteilige Wirkung haben. Die Anstiegsrate von Pro-

Somnologie 2009 · 13:64–71 DOI 10.1007/s11818-009-0423-7  
© Springer-Verlag 2009

### C. Cajochen Schlafregulation

#### Zusammenfassung

Die Zirkadianrhythmik und die Schlafhomöostase regulieren die zeitliche Abfolge und die Struktur des Schlafes bei Mensch und Tier. Beim Menschen führt das Zusammenspiel dieser 2 Prozesse zu einer konsolidierten Wachepisode von etwa 16 h und einer konsolidierten Schlafepisode von etwa 8 h. Dabei wirkt ein zirkadian reguliertes Wachsignal dem sich aufbauenden Schlafdruck (Schlafhomöostat) während der Wachzeit entgegen. Störungen in diesem Zusammenspiel können zu kognitiven Leistungseinbußen, Tages schläfrigkeit und Schlafproblemen führen, was oft bei Schichtarbeitern, Jetlag, älteren Leuten, und Patienten, die am verzögerten oder verfrühten Schlafphasen-Syndrom leiden, der Fall ist. Ergebnisse aus der Molekularbiologie und Zellphysiologie dieser beiden Prozesse führten zu folgenden Erkennt-

nissen: Die suprachiasmatischen Kerne (SCN) repräsentieren den zentralen zirkadianen Schrittmacher. Es gibt eine Rückkopplung zu den SCN über das Neurohormon Melatonin. Das ventrolaterale präoptische Areal (VLPO) ist besonders wichtig für die Initiation des Schlafes. Das Nucleosid Adenosin triggert das VLPO. Ein ultradianer Oszillator im mesopontinen Hirnstamm steuert den regelmäßigen Wechsel zwischen NREM- und REM-Schlaf. Der Schlaf-Wach-Zyklus und der NREM-REM-Schlaf-Zyklus induzieren regelmäßig auftretende neuromodulatorische Veränderungen in Vorderhirnstrukturen.

#### Schlüsselwörter

Zirkadianer Schrittmacher · Homöostatischer Prozess · Melatonin · Schlaf-Wach-Zustand-generierende Systeme · Chronotyp

### Sleep regulation

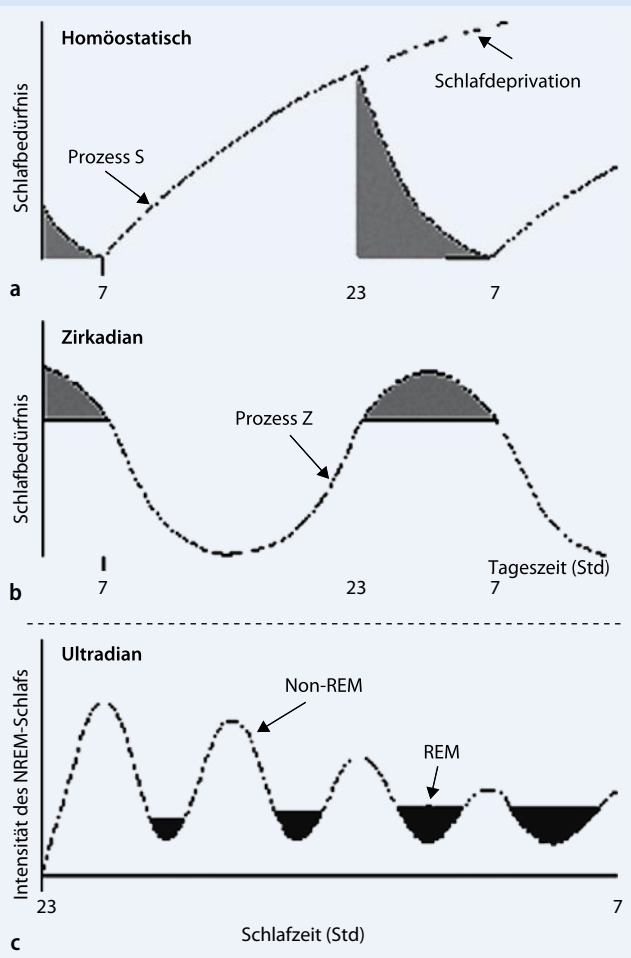
#### Abstract

Circadian rhythmicity and sleep homeostasis both contribute to sleep timing and sleep structure in animals and humans. The circadian process and the sleep homeostat interact to consolidate the sleep-wake cycle and, thus, establish wakefulness and sleep. The circadian process generates a sleep-wake propensity rhythm that is timed to oppose homeostatic changes in sleep drive. Disruption of this finely-tuned interaction can lead to performance decrements, daytime sleepiness, and sleep problems, which are often found in shift workers, jet lag, in older people, and patients suffering from delayed or advanced sleep phase syndrome. Recent progress in molecular biology and cell physiology has led to the following conclusions regarding these two processes and their impact on the neurobiology of sleep: The suprachias-

matic nuclei (SCN), located in the anterior hypothalamus, represent the master circadian pacemaker. There is a feedback to the SCN via the neurohormone melatonin. The ventrolateral preoptic area (VLPO) is particularly important for the initiation of sleep. Adenosine triggers the VLPO. An ultradian oscillator located in the mesopontine brainstem region controls the regular cycling between non-REM and REM sleep. The sleep-wake cycle and the NREM-REM sleep cycle induce regularly occurring neuromodulatory changes in forebrain structures.

#### Keywords

Circadian pacemaker · Homeostatic process · Melatonin · Sleep/wake generating systems · Chronotype



**Abb. 1** ▲ Homöostatischer und zirkadianer Prozess sowie ultradianer Rhythmus beim Schlaf. **a** Der homöostatische Prozess S baut sich während der Wachzeit kontinuierlich auf, um im Schlaf wieder abgebaut zu werden. **b** Der zirkadiane Prozess Z hingegen ist unabhängig vom Schlaf bzw. Wachzustand und oszilliert mit einer Periode von ungefähr 24 h. **c** Der ultradiane Prozess mit einer Periode von 60–100 min bestimmt die Struktur des NREM-REM-Schlafzyklus. *Schattierte Flächen in Grau* geben die Schlaf- bzw. REM-Schlafzeiten an. (Nach einer Abb. von Achermann u. Borbély 1992)

zess S während der Wachzeit wurde später von Serge Daan und Domien Beersma auf 18,2 h geschätzt.

Ein Schlafdefizit kann ebenfalls über mehrere Tage akkumuliert werden (kumulatives Schlafdefizit), dies führt allerdings zu erheblichen Einbußen in der Aufmerksamkeit während des Wachseins. Durch Ausschlafen, beispielsweise am Wochenende, kann der unter der Woche angesammelte Schlafmangel teilweise kompensiert werden.

Das 2-Prozess-Modell erlaubt auch die Simulation der Veränderungen von Aufmerksamkeit und Schläfrigkeit. Neue Untersuchungen von Dinges et al. zeigen allerdings, dass bei kumulativen Wirkungen

von chronischem Schlafentzug möglicherweise weitere Prozesse im Spiel sind.

### Neurophysiologie und Neuroanatomie des Schlafhomöostaten

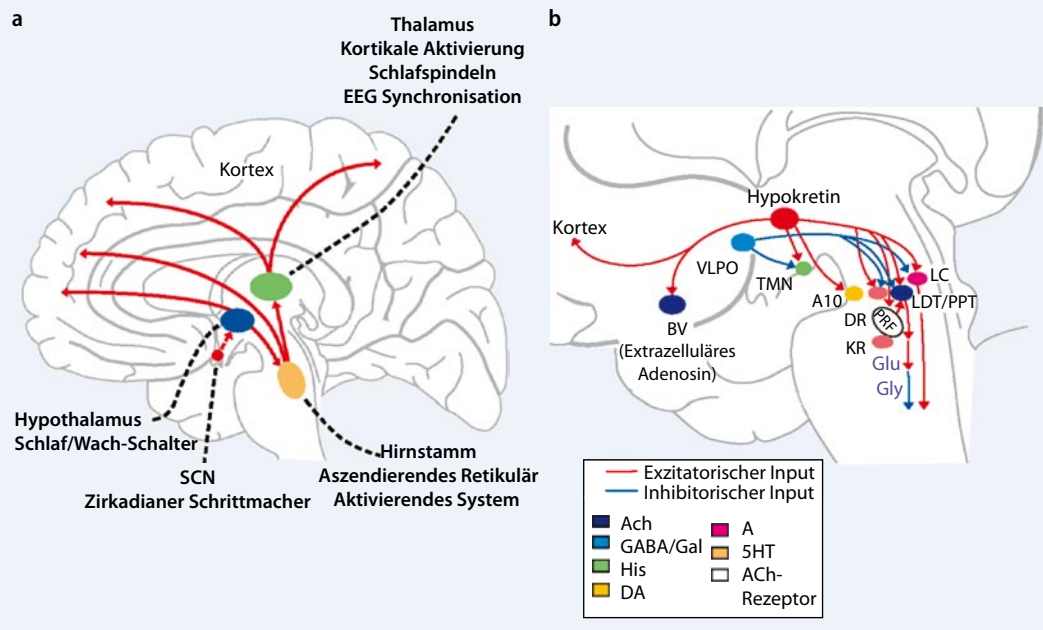
Im Zusammenhang mit der Schlafhomöostase und der Schlafregulation wurden viele neurobiologische Substrate vorgeschlagen. Dazu gehören Acetylcholin, die biogenen Amine Adrenalin, Serotonin, Dopamin und Histamin, die Aminosäuren Glutamat und GABA, verschiedene Neuropeptide, Prostaglandine, Immunfaktoren und neuerlich auch Adenosin. Adenosin ist ein inhibitorischer Neurotransmitter, der im Zentralnervensystem (ZNS) weit verbreitet ist. Methylxanthine

wie Koffein und Theophyllin, die antagonistisch auf Adenosinrezeptoren wirken, erhöhen die Wachheit beträchtlich. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Adenosin im BV mit zunehmender Wachheit kontinuierlich akkumuliert wird. Dies könnte die schlaffördernde Wirkung des Schlafentzugs erklären. Da Adenosin mit zunehmender Schlafdauer wieder abgebaut wird, wurde Adenosin auch als „somnogene“ Substanz bezeichnet, die sich in ihrer Kinetik ähnlich wie Prozess S verhält.

Psychostimulanzien wie Amphetamine, Pemoline und Methylphenidate erreichen ihre aktivierende Wirkung auf die Vigilanz durch erhöhte cholinerge und monoaminerge Neurotransmission. Amphetaminartige Substanzen, die stärksten wachheitsfördernden Substanzen, blockieren die Dopaminwiederaufnahme und/oder stimulieren die Dopaminfreisetzung. Interessanterweise bildeten monoaminerge und cholinerge Transmittersysteme schon früh die Basis der meisten Schlafregulationsmodelle. So werden die Übergänge vom NREM- zum REM-Schlaf von reziproken monoaminergen-cholinergen Interaktionen im Hirnstamm kontrolliert (Abb. 2), wohingegen elektrophysiologische EEG-Veränderungen zwischen Wach und Schlaf durch Synchronisation bzw. Desynchronisation von thalamokortikalen Schaltkreisen erzeugt werden, wie weiter unten beschrieben wird.

Gemäß dem monoaminergen-cholinergen Wechselwirkungsmodell, wie es im reziproken Interaktionsmodell des Schlafs von Hobson und McCarley dargestellt wird, ist die serotonerge (Raphe-Nuklei, RN), adrenerge (Locus coeruleus, LC) und die histaminerge (tuberomammillärer Nukleus, TMN) Aktivität während des Wachseins hoch, nimmt während den NREM-Schlafstadien ab und ist während des REM-Schlafs praktisch nicht vorhanden. Im Gegensatz dazu ist die cholinerge Aktivität im Hirnstamm (laterodorsales Tegmentum, LDT und pedunkulopontine Nuklei, PPT) während des Wachseins und des REM-Schlafs hoch.

Ein hoher monoaminerge und cholinerge Tonus ist für die Desynchronisation des EEG während des Wachseins und des REM-Schlafs nötig. Dabei spielen cholinerge Projektionen zum Thalamus sowie cholinerge Projektionen vom



**Abb. 2** **a** Die Rolle des Hirnstamms, Thalamus, Hypothalamus und des Kortex in der Schlaf-Wach-Regulation. **b** Die Neuentdeckungen der schlaffördernden GABAergen/galaninergen (*GABA/Gal*) Neuronen in der ventrolateralen präoptischen Gegend (*VLPO*) und der wachheitssteigernden Hypocretin-/Orexin-Neuronen im lateralen Hypothalamus richten die Aufmerksamkeit auf den Hypothalamus als wichtiges Hirngelände der Schlaf-Wach-Regulation. Die Zerstörung dieser Systeme verursacht Schlaflosigkeit und Narkolepsie bzw. widerspiegelt die klinischen Beobachtungen während der Enzephalitis- lethargica-Epidemie. Obwohl keine direkte Wechselwirkung zwischen den 2 Systemen existiert, innervieren sowohl die *VLPO* als auch das hypocretine System die Hauptkomponenten des aszendierenden retikulär aktivierenden Systems, wie den Locus coeruleus (*LC*), die serotonerge dorsale Raphe (*DR*) und den histaminergen tuberomammillären Nucleus (*TMN*). Die *VLPO* inhibiert und das hypocretine System aktiviert diese Systeme. Folglich kann der Hypothalamus als ein „Schlaf-Schalter“ unter dem Einfluss der zirkadianen Uhr dienen. Zusätzlich zum aszendierenden retikulär aktivierenden System (*ARAS*) gibt es pharmakologische Evidenz, dass die Beteiligung von Dopamin (*DA*), besonders im ventralen Tegmentum (*A10*), für die Kontrolle der Wachheit eine wichtige Rolle spielt, wie auch das Histamin (*His*), das aber noch eine Vielfalt von peripheren Wirkungen aufweist. *BV* cholinerge Nuclei des basalen Vorderhirns; *VLPO* laterodorsal tegmentale Nuclei/pedunkulopontine tegmentale Nuclei; *KR* kaudale Raphe; *PRF* pontine retikuläre Formatio; *ACh* Acetylcholin; *A* Adrenalin; *GLY* Glyzin; *GLU* Glutamat. (Nach einer Abb. von Mignot et al. 2002)

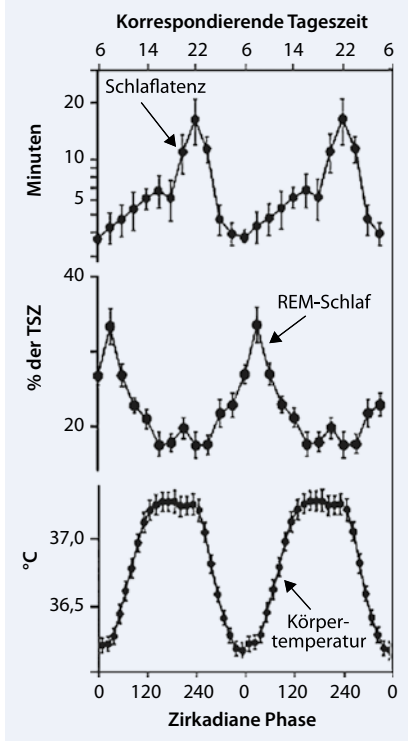
*BV* zum Kortex eine wichtige Rolle. Neben den monoaminergen und cholinergen Systemen sind weitere Transmittersysteme wie Histamin, die Hypocretine und GABA für die Schlaf-Wach-Regulation von Bedeutung. Histamin-*H1*-Rezeptorantagonisten haben eine hypnotische Wirkung und das Ausschalten von histaminhaltigen Neuronen im tuberomammillären Nucleus (*TMN*) produziert eine lang anhaltende Hypersomnie im Tierversuch. Elektrophysiologische Studien und *In-vivo*-Mikrodialyse der Histaminfreisetzung zeigen eine höhere histaminerge Aktivität im Wachsein als im Schlaf.

Die Hypocretine, auch Orexine genannt, sind kürzlich im Zusammenhang mit der Narkolepsie entdeckt worden. Narkolepsie wird beim Menschen durch eine unzulängliche Hypocretin-Neurotransmission im lateralen Hypothalamus verursacht. *Preprohypocretin-Gen-Knock-*

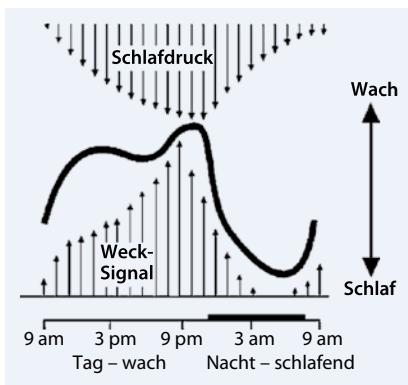
*out-Mäuse* und Mäuse mit Ataxin-3 gesteuertem Hypocretinzellverlust haben anomale Wach-REM-Schlaf-Übergänge, Verhaltensänderungen, die kataplexieähnlich sind und mehr Schlaf während der aktiven Periode. Das Hypocretinsystem umfasst 2 Neuropeptide (Hypocretin-1 [Orexin A] und Hypocretin-2 [Orexin B]), die vom selben Vorläufergen kodiert werden, und 2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (*Hcrtr1/OXR1* und *Hcrtr2/OXR2*) sind bisher bekannt. Hypocretin-Neurone haben weit verbreitete Projektionen, mit dichten exzitatorischen Verbindungen zu allen monoaminergen und cholinergen Zellgruppen. Innerhalb monoaminergen Verbindungen sind *Hcrtr2*-Rezeptoren im tuberomammillären Nucleus (*TMN*) dicht vorhanden, während der adrenerge *LC* dichte Projektionen via *Hcrtr1*-Rezeptoren empfängt. Andere monoaminerge Gruppen wie die

*RN*, die ventral tegmentale Gegend und die Substantia nigra haben beide Rezeptorsubtypen. Es wird angenommen, dass Hypocretin die wachheitsfördernde Wirkung durch seinen exzitatorischen Einfluss auf die oben erwähnten monoaminergen Arousal-Systeme bewirkt. Dadurch könnte der von Saper et al. postulierte hypothalamische Schlaf-Wach-Schalter stabiler werden, indem via Hypocretin ungewollte Übergänge von Wach zu Schlaf verhindert werden, was bei Narkoleptikern mit einem Hypocretindefizit häufig vorkommt.

Die Bedeutung von hemmenden GABAergen Mechanismen in der Regulation des Schlafs ist schon länger bekannt. Die weit verbreitete Wirkung des GABAergen Transmittersystems im Gehirn macht es schwierig, spezifische Schaltkreise bezüglich seiner Schlafwirkung zu lokalisieren. Sehr wichtig ist aber der GABAerge



**Abb. 3** ▲ Zirkadiane Modulation der Körpertemperatur, des REM-Schlafs (in Prozent der totalen Schlafzeit, TSZ) und der Schlafatenz in einem „Forced-desynchrony-Protokoll“. Die zirkadiane Phase 0 korrespondiert mit dem Körpertemperaturminimum. (Nach einer Abb. von Dijk u. Czeisler 1995)



**Abb. 4** ▲ Schematische Darstellung der „opponierenden Prozesse“, die die physiologische Schlafigkeit modulieren (nach Edgar 1999). Der Schlafdruck steigt mit zunehmender Wachheit an. Das SCN-abhängige Wecksignal hält gegen diesen Schlafdruck an. Beide Prozesse erreichen ihren Höhepunkt kurz vor der normalen Schlafphase. SCN Suprachiasmatischer Nucleus. (Nach einer Abb. von Dijk u. Edgar 1999)

Input auf thalamokortikale Schaltkreise. Die meisten Schlafmittel steigern wie die Benzodiazepine die GABAerge Transmission via den GABAA/BZ-Cl-ligand-gated-Ionenkanal, der aus mehreren Unter-

einheiten besteht, deren funktionelle Bedeutungen noch weitgehend unbekannt sind.

Wie oben erwähnt, resultieren die Aktivitätsmuster des EEG aus Veränderungen im Verhalten von Neuronen im Kortex und Thalamus. Im Wachzustand und im REM-Schlaf feuern Neuronen im Thalamus und Kortex in einem tonischen Aktivitätsmuster. Dieses Muster ist eine Antwort auf die Wirkung von monoaminergen und cholinergen Neuromodulatoren, die von Neuronen im Hirnstamm, dem Hypothalamus und dem BV produziert werden. Bei Schlafbeginn nimmt der Einfluss dieser aktivierenden Neurone auf den Thalamus und Kortex ab und das thalamokortikale System generiert allmählich langsamwellige (<15 Hz) Oszillationen, die das EEG im NREM-Schlaf charakterisieren. Diese langsamwelligen Oszillationen kommen durch rhythmische Schwingungen des Membranpotenzials der thalamokortikalen Neurone zustande. Das Membranpotenzial wechselt von einer Depolarisation zu einer länger andauernden Hyperpolarisation. Verschiedene oszillatorische Synchronmuster können identifiziert werden: am Anfang des NREM-Schlafs treten vor allem sog. *Schlafspindeln* auf, die im Thalamus generiert werden, beim Menschen mit einer Häufigkeit von zirka 2–6 Spindeln/min bei einer Frequenz von 12–15 Hz; in den späteren Phasen des NREM-Schlafs treten 2 Typen von *Deltawellen* (1–4 Hz) auf, die im Thalamus und Neokortex generiert werden. Für die Generierung der Oszillationen in diesen neuronalen Regelkreisen sind hauptsächlich 3 Neuronentypen verantwortlich:

- thalamokortikale Relay-Neurone, deren Zellkörper im Thalamus lokalisiert sind und die mit ihren Axonen exzitatorische Synapsen mit den pyramidalen Neuronen im zerebralen Kortex sowie mit Neuronen im retikulären Nucleus des Thalamus bilden;
- kortikothalamische Neurone, die exzitatorische Synapsen mit den thalamokortikalen Neuronen sowie mit Neuronen im retikulären Nucleus des Thalamus bilden;
- Neuronen im retikulären Nucleus des Thalamus, die inhibitorische Synap-

sen mit den thalamokortikalen Neuronen bilden.

Obwohl wesentliche Fortschritte im Verständnis der Generierung der EEG-Charakteristika im NREM-Schlaf erzielt wurden, sind detaillierte Angaben über neurophysiologische Mechanismen beim Menschen erst möglich, wenn eine nichtinvasive Mapping-Methode zur Erkennung der neuronalen Aktivität während des Schlafzyklus erhältlich ist. Mit dem Aufkommen der bildgebenden Verfahren, v. a. der *Positronenemissionstomographie* (PET), erhielt man neuerdings Einblicke in die funktionelle Neuroanatomie des Schlafs. Dabei werden Veränderungen des regionalen Blutflusses im Gehirn graphisch dargestellt und als Korrelate der neuronalen Aktivität der jeweiligen Gehirnregion interpretiert. PET-Studien zeigen, dass der globale zerebrale *Glukosemetabolismus* im Tiefschlaf der Stadien 3 und 4 am tiefsten ist. Im REM-Schlaf hingegen wurde ein gleich hoher Glukosemetabolismus gemessen wie während des Wachseins.

Inzwischen wurde die PET-Methode derart verfeinert, dass neben globalen Aussagen auch ausführliche Angaben über die Aktivität bestimmter Hirnregionen während eines Schlafzyklus gemacht werden können. So gilt für den Tiefschlaf, dass v. a. die folgenden Gebiete eine starke Reduktion des regionalen zerebralen Blutflusses zeigen: dorsaler Pons und Mesenzephalon, Thalamus, Basalganglien, BV/Hypothalamus, orbitofrontaler Kortex, anteriorer zingulärer Kortex, Präkuneus und auf der rechten Seite der mediale Aspekt des Temporallappens. Interessant dabei ist, dass viele dieser Hirnregionen wie Thalamus, BV, pontines und mesenzephalales Tegmentum bei der Generierung der langsamwelligen Oszillationen eine wesentliche Rolle spielen. Im REM-Schlaf wurde demgegenüber ein ganz anderes Aktivierungsmuster der Hirnregionen gemessen. Versuchspersonen, die einen kontinuierlichen REM-Schlaf produzierten und beim Aufwachen über Träume berichteten, zeigten einen hohen regionalen zerebralen Blutfluss im pontinen Tegmentum, linken Thalamus, in beiden Amygdalakomplexen, im anterioren zingulären Kortex und dem rechten parietalen Oper-

kulum. Limbische Strukturen, v. a. der Amygdalakomplex, sind wahrscheinlich in die Generierung des REM-Schlafs involviert. Da die Amygdala für die Aufnahme emotional beeinflusster *Gedächtnisinhalte* wichtig ist, nimmt man an, dass die Aktivierung der Amygdala und der kortikalen Gebiete eine biologische Grundlage für den Aufbau bestimmter Gedächtnistypen im REM-Schlaf sein könnte.

### Zirkadiane Schlafregulation

Um den Einfluss des zirkadianen Prozesses Z (■ **Abb. 2**) auf den Schlaf beim Menschen zu untersuchen, werden Probanden über Tage von der Umwelt hermetisch abgeschirmt, damit möglichst wenig „maskierende“ Einflüsse wie Licht, Temperatur und andere die zahlreichen Messungen der inneren Uhr (Prozess Z) stören. Klassische zirkadiane Marker sind die Amplitude und die Phasenposition der Körperkerntemperaturrhythmik sowie der endogenen Melatoninsekretion.

Isolationsstudien, in denen Versuchspersonen in einem abgeschirmten Bunker lebten, haben gezeigt, dass der Schlaf stark an das zirkadiane System gekoppelt ist. Die freiwilligen Probanden hatten keine Information über die Uhrzeit und konnten ihre Schlafzeiten selbst wählen. Unter solchen Bedingungen lebt man vornehmlich nach der inneren Uhr, da exogene Faktoren, die die endogene Rhythmik mit dem 24-h-Tag synchronisieren, fehlen. Immer wenn die Versuchspersonen das Körpertemperaturminimum erreichten, entschieden sie sich ins Bett zu gehen, obwohl sie sich ihrer zirkadianen Phasenposition nicht bewusst waren. Da die endogene zirkadiane Periodik etwas länger als 24 h dauert, „verspätete“ sich der Zeitpunkt des Körpertemperaturminimums jeden Tag um zirka eine Viertelstunde. Das heißt, dass die Versuchspersonen nach geraumer Zeit am „Tag“ ins Bett gingen und in der „Nacht“ wach waren, ohne es zu realisieren. Neben der spontanen Entscheidung, ins Bett zu gehen, wurden andere Messgrößen wie die Schlafdauer, die Einschlafzeit, die Verteilung der verschiedenen Schlafstadien usw. in Studienprotokollen untersucht, in denen die Versuchspersonen zu verschiedenen Phasen ihrer zirkadianen Rhyth-

Hier steht eine Anzeige.



mik schlafen mussten. Die Hauptergebnisse dieser Studien sind:

- Die Einschlafzeit ist am kürzesten in zeitlicher Nähe zum Körpertemperaturminimum und paradoxerweise am längsten in den frühen Abendstunden. Dieses Phänomen wird als Zone des Wachhaltens oder verbotene Schlafzone bezeichnet. Das zirkadiane Wachsignal scheint am Ende des Tages so stark zu sein, dass man in den Abendstunden nicht einschlafen kann. Ein bisschen später jedoch verschwindet dieses Wachsignal und die Schlafbereitschaft nimmt schnell zu (▣ **Abb. 3**).
- Die Dauer des REM-Schlafs unterliegt einer starken zirkadianen Kontrolle mit Höchstwerten von zirka 1–2 h nach dem Körpertemperaturminimum (▣ **Abb. 3**).
- Der Tiefschlaf (der Stadien 3 und 4) weist praktisch keine zirkadiane Modulation auf.
- Quantitative EEG-Analysen haben ergeben, dass das Vorkommen von Schlafspindeln (12–15 Hz) stark zirkadian moduliert ist mit Maximalwerten während der Nacht. Schlafspindeln blockieren die Weitergabe von sensorischem Input zum Kortex während des Schlafs. Dementsprechend könnte die zirkadiane Modulation der Spindeln einen Mechanismus darstellen, mit dem der zirkadiane Prozess die Weckschwelle während des Nachtschlafs erhöht.

### Neurophysiologie und Neuroanatomie des zirkadianen Prozesses

Der Sitz des zirkadianen Schrittmachers liegt in den suprachiasmatischen Nuklei im vorderen Hypothalamus mit vielfältigen Projektionen zu anderen Hirnregionen, die v. a. für die kortikale Aktivierung wichtig sind, wie das Zwischen- und basale Vorderhirn. Eine dieser Regionen umfasst auch eine kleine Ansammlung von Neuronen in der VLPO, die für die Regulation des Wach-Schlaf-Übergangs eine wichtige Rolle spielt. Diese Hirnregion wurde schon als „Tor zum Schlaf“ bezeichnet und ist schon deshalb interessant, weil sie nahe beim SCN liegt und zu den glanzvollsten histaminergen Ker-

nen im Hypothalamus projiziert. Diese histaminergen Neuronen haben diffuse aktivierende Projektionen, die über das ganze Gehirn verteilt sind. Der SCN besitzt auch eine indirekte Verbindung zum LC via den dorsomedialen Nukleus im Hypothalamus (DMH). Wird der DMH ausgeschaltet, fällt die zirkadiane Aktivität im LC aus. Interessanterweise enthält der DMH zahlreiche Hypocretin-Neuronen, die dicht mit dem LC in Verbindung stehen. Man nimmt an, dass Hypocretin die zirkadiane Information zu den aufsteigenden aktivierenden Arousal-Systemen vermittelt.

Die Entdeckung des Neuropeptids Hypocretin/Orexin und seine Rolle in der Schlaf-Wach-Regulation erfährt zzt. viel Beachtung. „Gen-Knock-out-Mäuse“, die nicht mehr fähig waren, dieses Neuropeptid zu produzieren, litten an unkontrollierten Schlafattacken, die den Schlafattacken von Patienten mit Narkolepsie ähnlich sind. Hinzu kommt, dass bei Post-mortem-Analysen an Gehirnen von Narkolepsiepatienten sehr niedrige Hypocretin/Orexinwerte gefunden worden sind. Man nimmt allgemein an, dass dieses Neuropeptid eine wachheitssteigernde Wirkung hat. Diese und andere neue Befunde führten dazu, dass Hypocretin/Orexin bereits in zirkadiane Modelle zur Schlafregulation eingebunden wird.

Andere Efferenzen des SCN umfassen angrenzende hypothalamische Strukturen, die die zirkadiane Regulation vieler physiologischer Prozesse steuern. Sie umfassen nicht nur den Schlaf, die Körpertemperatur und Aktivitätsrhythmen, sondern auch zirkadiane neuroendokrine Rhythmen wie diejenigen von Kortisol, schilddrüsenhormon- und Nebenschilddrüsenhormonstimulierenden Hormonen, Wachstumshormon, Prolaktin und besonders Melatonin. Der SCN kontrolliert rhythmische Prozesse wie Schlaf, Aktivität, Körpertemperatur via seine Efferenzen zu angrenzenden Regionen des vorderen Hypothalamus, wie der supra-ventrikulären Zone und dem DMH. Melatonin wird in der Epiphyse produziert, die das zirkadiane Signal vom SCN über einen multisynaptischen Pfad empfängt, der den paraventriculären Nukleus und sympathische Ganglien im oberen Rücken einschließt. Melatonin kann die zir-

kadiane Uhr durch Rückkopplungswirkungen auf Melatoninrezeptoren (MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub>) im SCN beeinflussen. Die Fähigkeit von Melatonin, die zirkadiane Uhr zurückzusetzen, ist während der Dämmerung abends und frühmorgens am stärksten. Der SCN projiziert auch zu nichthypothalamischen Gehirnregionen, wie das BV und die Amygdala. Die genauen Gebiete, wo die Efferenzen des SCN enden, hängen von der anatomischen und neurochemischen Unterteilung des SCN ab. Der SCN wird in einen Kernbereich unterteilt, der visuelle Afferenzen erhält, während der Schalenbereich nichtvisuelle Afferenzen empfängt.

### Interaktion des homöostatischen und zirkadianen Prozesses

Der zirkadiane Prozess stimmt die zeitliche Koordinierung des Schlafs bzw. des Wachens auf den externen Licht-Dunkel-Wechsel (24-h-Periodik) ab. Der homöostatische Prozess andererseits reguliert die Schlafstruktur und die Schlafdauer in Abhängigkeit von Dauer vorhergehender Schlaf- bzw. Wachzeiten. Wie unabhängig diese beiden Prozesse wirklich sind, ist nicht klar. Auf jeden Fall beeinflussen sich der homöostatische und zirkadiane Prozess gegenseitig, was aus Resultaten aus „Forced-essynchrony-Protokollen“ beim Menschen mehrmals bestätigt werden konnte. Wäre die Regulation der Aufmerksamkeit und der Schläfrigkeit nur unter homöostatischer Kontrolle, würde es unmöglich sein, eine relativ konstante Aufmerksamkeitsleistung über den ganzen Tag mit zirka 16 h zu erbringen. Darum wird angenommen, dass der SCN ein Wecksignal aussendet, das dem immer stärker werdenden Schlafdruck während des Wachseins entgegenwirkt (▣ **Abb. 4**).

Diese Hypothese wird durch Einzelfallbeobachtungen an Patienten mit Läsionen im Gebiet des SCN bestätigt. Solche Patienten schaffen es nicht mehr, konsolidierte Wach- bzw. Schlafphasen aufrechtzuerhalten. Sie können zwar immer noch schlafen, aber die zirkadiane Organisation des Schlaf-Wach-Rhythmus ist schwer gestört, auch können sie dem „Schlafdruck“ während des Wachseins nur für die kurze Zeitspanne von 2–4 h stand-

halten. Gemäß dem Modell erreicht das SCN-Signal ein Maximum am Abend in der Wachzone und nimmt danach rapide ab. Kurz nach der Wachzone erreicht der Schlafdruck Maximalwerte, was uns veranlasst, ins Bett zu gehen und zu schlafen. Während des Schlafs schwindet der Schlafdruck kontinuierlich (homöostatischer Prozess), und das SCN-Signal beginnt kurz nach dem Körpertemperaturminimum wieder aktiv zu werden, was uns veranlasst aufzuwachen. Dies ist eine Möglichkeit, das Zusammenspiel der beiden Prozesse zu beschreiben – bleibt aber ein Modell der komplexen Wirklichkeit dieser Interaktion.

Kürzlich konnte jedoch mit bildgebenden Verfahren beim Menschen zum ersten Mal gezeigt werden, dass die Aktivität im SCN und LC – beides Hirnggebiete, die für das zirkadiane Wachsignal verantwortlich sind – in Beziehung steht mit dem homöostatischen Schlafdruck, gemessen in der langsamwelligen EEG-Aktivität im NREM-Schlaf.

## Fazit für die Praxis

**Die Komplexität der Faktoren, die den Schlaf beeinflussen, ist hoch. Diese Vielfalt an Faktoren bietet aber auch eine Vielfalt von potenziellen Möglichkeiten, das Schlafverhalten zu kontrollieren und schlafgestörte Menschen zu therapieren.**

## Korrespondenzadresse

**Dr. C. Cajochen**

Zentrum für Chronobiologie  
Universitäre Psychiatrische Kliniken  
Wilhelm-Klein-Strasse 27, 4025 Basel  
Schweiz  
christian.cajochen@unibas.ch

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

## Literatur

1. Borbély AA, Achermann P (1999) Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 14:557–568
2. Dijk DJ, Czeisler CA (1995) Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 15:3526–3538
3. Maquet P, Degueldre C, Delfiore G et al (1997) Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci* 17:2807–2812
4. Mignot E, Taheri S, Nishino S (2002) Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci* 5(Suppl):1071–1075
5. Pace-Schott EF, Hobson JA (2002) The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 3:591–605
6. Saper CB, Chou TC, Scammell TE (2001) The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 24:726–731
7. Steriade M (2003) The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci* 8:d878–d899
8. Schmidt C, Collette F, Leclercq Y et al. (2009) Homeostatic sleep pressure and responses to sustained attention in the suprachiasmatic area. *Science* 324:516–519