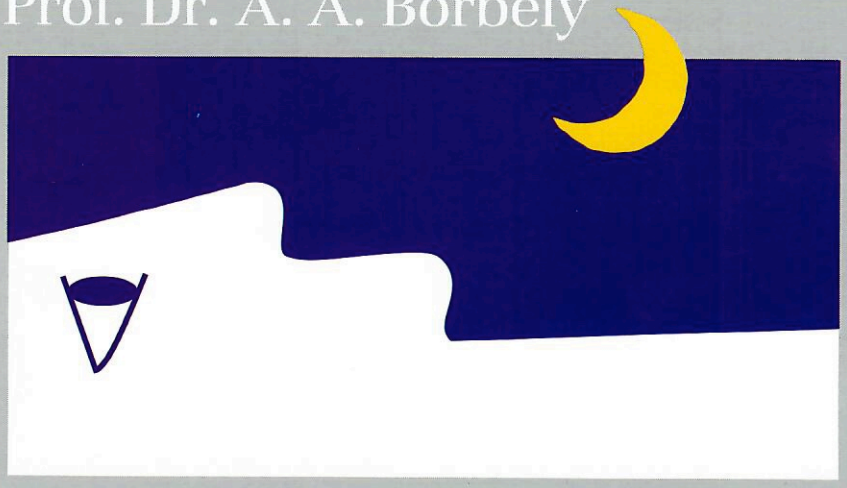
Therapeutische Umschau

Band 50
Heft 10
1993

Herausgegeben von
Prof. Dr. A. A. Borbély



Schlafstörungen

Einteilung
Epidemiologie
Pharmakotherapie
Nichtmedikamentöse Therapie
Aktometrie zur Objektivierung von Schlafstörungen
Chronobiologische Schlafstörungen, Behandlungsmöglichkeiten
Schlafstörungen und Depression
Parasomnien
Schlafapnoe

ISBN 3-456-82340-1

Verlag
Hans Huber

Therapeutische Umschau

Band 50, 1993
Heft 10

Abteilung für Chronobiologie, Psychiatrische Universitätsklinik, Basel

Chronobiologische Schlafstörungen und ihre Behandlungsmöglichkeiten

D. P. Brunner und A. Wirz-Justice

Zusammenfassung

Die zeitliche Diskrepanz zwischen dem körpereigenen Schlaf-wach-Rhythmus und der Tagesstruktur der umgebenden sozialen Anforderungen bildet das gemeinsame Merkmal chronobiologischer Schlafstörungen. Rhythmusverschiebungen bezüglich des gesellschaftlichen Umfelds sind häufiger als üblicherweise angenommen. Sie werden entweder zivilisations- und berufsbedingt von außen herbeigeführt (Schichtarbeit und Jet lag) oder entstehen durch konstitutionell oder somatisch bedingte Störungen, die ein abnormes Schlaf-wach-Verhalten begünstigen. Eine auf das natürliche Tageslicht und die soziale Umgebung abgestimmte Strukturierung der täglichen Aktivitäten verstärkt die Wirkung der synchronisierenden äußeren Zeitgeber, die für den Einklang zwischen endogenen und exogenen Rhythmen notwendig sind. Die Aufklärung und Beseitigung der chronobiologischen Ursachen sowie gezielte Verhaltensänderungen bilden die wichtigsten Pfeiler in der Therapie von Störungen des Schlaf-wach-Rhythmus. Die frühzeitige Diagnose einer chronobiologisch bedingten Schlafstörung trägt wesentlich dazu bei, das Risiko eines mißbräuchlichen Schlafmittel-, Koffein- und Nikotinkonsums zu verringern. Lichttherapie und die Einnahme von Melatonin oder Vitamin B_{12} werden gegenwärtig als neue Therapieformen für Schlafrhythmusstörungen intensiv erforscht.

Der endogene zirkadiane Rhythmus und sein Schrittmacher

Die Existenz eines Tagesrhythmus beim Menschen zeigt sich am deutlichsten in seinem Schlaf-wach-Verhalten und an den täglichen Müdigkeitsschwankungen. Ausgeprägte Rhythmen wurden auch für die Körpertemperatur, Verdauungs- und Nierentätigkeit, das kognitive Leistungsvermögen, die Ausschüttung von Hormonen und für viele andere physiologische und psychologische Parameter nachgewiesen [1]. Unser Wissen daß diese Rhythmen endogen, das heißt körpereigen sind, also auch ohne Zeitinformation und Tagesstrukturierung fortbestehen, stammt von Arbeiten aus der Rhythmusforschung, der Chronobiologie. Bei Säugetieren

wurde der im Hypothalamus liegende Nucleus suprachiasmaticus (NSC) mittels neuroanatomischer und verhaltensphysiologischer Studien als Sitz eines selbständigen Schrittmachers (innere Uhr) identifiziert [2]. Mehrtägige Studien mit Tieren in zeitloser Umgebung und die sogenannten «Bunkerversuche» beim Menschen haben gezeigt, daß die innere Uhr Schlaf-wach-Zyklen produziert, die etwas länger als 24 Std. dauern [1]. Endogene Rhythmen werden deshalb auch zirkadiane (vom lateinischen circa = ungefähr, dies = Tag) Rhythmen genannt. Die von 24 Std. abweichende Periodenlänge hat zur Folge, daß der endogene zirkadiane Schrittmacher täglich durch äußere Zeitgeber mit dem 24stündigen geophysikalischen Tag synchronisiert werden muß.

Licht — der wichtigste externe Zeitgeber

Die natürliche Abfolge von Licht und Dunkel gilt als der wichtigste Zeitgeber bei Mensch und Tier. Die Zeitgeberwirkung hängt davon ab, zu welcher zirkadianen Phase das Licht auf den Schrittmacher einwirkt. Helles Licht am Abend bewirkt eine Phasenverzögerung (phase delay) des endogenen Rhythmus, während Licht am frühen Morgen eine Vorverschiebung (phase advance) zur Folge hat [3]. Je intensiver und je länger die Lichtexposition, desto größer der phasenverschiebende Effekt. Hingegen bewirkt helles Licht zu anderen Tageszeiten keine oder nur geringe Verschiebungen der biologischen Rhythmen.

Weitere, den endogenen Rhythmus beeinflussende Faktoren

Aus Tierexperimenten ist bekannt, daß auch die Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität und stimulierende, die Vigilanz erhöhende Situationen Zeitgeberfunktion besitzen [2]. Verschiedene Psychopharmaka wie z. B. Lithium und Benzodiazepine bewirken ebenfalls Veränderungen im zirkadianen System [4]. Ihre Wirkungsmechanismen sind indessen noch weitgehend unbekannt. Schließlich vermögen auch körpereigene Substanzen, wie das Epiphysenhormon Melatonin, als («interne») Zeitgeber zu agieren [4].

Chronobiologische Schlafstörungen

Der Besitz einer inneren Körperuhr kann sich zu unserem Nachteil wenden, wenn der endogene zirkadiane Rhythmus von Ruhe und Aktivität nicht mit dem Takt der äußeren Anforderungen übereinstimmt. Eine Diskrepanz zwischen beiden Rhythmen kann grundsätzlich auf zwei Arten entstehen. Entweder wird sie durch eine plötzliche Umstellung der Rhythmen in der Umgebung von außen herbeigeführt (Zeitzonenwechsel, Schichtarbeit), oder sie ist die Folge einer inneren organischen Störung des zirkadianen Schrittmachers oder seiner Beeinflußbarkeit durch Zeitgeber.

Diagnose

Unstimmigkeiten zwischen endogenen und exogenen Rhythmen werden in der Regel von Schlafstörungen, Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Appetitlosigkeit und allgemeinem Unbehagen begleitet. Da diese Symptome zu ungünstigen Zeiten auftreten, vermindern sie die Lebensqualität und Funktionstüchtigkeit oft so beträchtlich, daß viele Betroffene ärztliche Hilfe aufsuchen. Das Schlaf-wach-Verhalten reagiert deshalb sehr empfindlich auf Verschiebungen oder Störungen im zirkadianen System, weil Schlafdauer, Schlafqualität und Schlafbereitschaft in erheblichem Maße durch den inneren zirkadianen Rhythmus bestimmt werden. So ist dem Nachtschichtarbeiter bekannt, wie mühsam es ist, am Vormittag zu schlafen, und wie kurz und störungsanfällig die Schlafepisode ausfällt. Der Grund dafür liegt in der Phasenlage der körpereigenen Funktionen: Zu dieser Zeit steigen normalerweise die Körpertemperatur, die Adrenalinkonzentration und die allgemeine Funktionsbereitschaft stetig an, um den Organismus auf seine aktive Phase vorzubereiten.

Chronobiologische Schlafstörungen lassen sich von anderen Dyssomnien im allgemeinen dadurch unterscheiden, daß sich Schlaf in gewünschter Dauer und Qualität von alleine einstellt, sobald die Schlafzeiten frei gewählt werden können (z. B. am Wochenende und im Urlaub). Bei Klagen über Schlafstörungen und beeinträchtigte Tagesbefindlichkeit sollte die Schlafstörung nicht als Ursache der Symptome tagsüber betrachtet werden, sondern es sollte abgeklärt werden, ob vielleicht eine Abnormität des Schlaf-wach-Rhythmus zugrunde liegen könnte.

Zirkadiane Schlafstörungen mit exogener Ursache

Chronobiologisch bedingte Beschwerden nach Überqueren mehrerer Zeitzonen (Jet lag) dauern zwischen 3 und 14 Tagen [4]. Sie klingen ab, wenn die Zeitgeber der neuen Umgebung den zirkadianen Körperrhythmus

Störungen des zirkadianen Schlafrhythmus gemäß internationaler Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD) [5, 6].

- Zeitzonenwechselsyndrom (Jet lag)
- Schichtwechselschlafstörungen
- unregelmäßiges Schlaf-wach-Muster
- verzögertes Schlafphasensyndrom
- vorverschobenes Schlafphasensyndrom
- Nicht-24-Std.-Schlaf-wach-Syndrom
- andere unklassifizierte zirkadiane Schlafrhythmusstörungen

resynchronisiert haben. Die Geschwindigkeit der Anpassung ist individuell sehr verschieden und bei Ostflügen, die eine zusätzliche Verkürzung des endogenen Rhythmus bedingen, langsamer als bei Westflügen. Die äußeren Zeitgeber am neuen Ort wirken stärker, wenn sogleich nach der Ankunft der lokale Lebensrhythmus übernommen wird (Schlafzeit, Aktivität, Mahlzeiten) und das natürliche Tageslicht zur richtigen Zeit genutzt wird, um die erwünschte Rhythmusverschiebung zu erreichen. Verschiedene Studien haben auch eine positive Wirkung von Melatonin auf das Jet-lag-Syndrom nachgewiesen [7].
Chronobiologische Schlafstörungen bei Schichtarbeit sind sehr verbreitet und bestehen in der Regel so lange, wie die Schichtarbeit andauert. Eine ideale Anpassung an die Schichtarbeit gelingt in der Praxis nie. Obwohl helles Licht am Arbeitsplatz und die Verwendung anderer Zeitgeber hilfreich wären, die Synchronisation mit dem Rhythmus der Schichtarbeit zu erleichtern, ist eine Umstellung der inneren Uhr wegen der sozialen Einbettung in Familie und Gesellschaft vom Individuum meist nicht erwünscht [8]. Weil sich Unfälle und Zeiten der Unaufmerksamkeit bei Überwachungsaufgaben in den frühen Morgenstunden häufen, ist die Verbesserung von Schichtarbeitsplänen nach neuesten chronobiologischen Erkenntnissen eine dringliche Aufgabe für Industrie und Gesellschaft. Die endogenen Rhythmen älterer Leute sind im allgemeinen weniger flexibel, so daß Zeitzonenwechsel und Schichtarbeit bei ihnen vermehrt Beschwerden verursachen [9].
Das eher seltenere Syndrom des unregelmäßigen Schlaf-wach-Musters findet sich meist bei Leuten mit chaotischem Lebensstil oder unregelmäßigen Arbeitszeiten. Völlig desorganisierte Schlaf-wach-Rhythmen werden auch bei Psychosen und Demenzzuständen beschrieben.

«Phase-advance»- und «Phase-delay»-Syndrom

Leute mit verzögerten endogenen Rhythmen (phase delay) können erst spät in der Nacht einschlafen und sind dafür bis in den Nachmittag in ihrer Arbeitsfähigkeit eingeschränkt, Personen vom vorverschobenen Typ (phase advance) können abends nicht bis zur gewünschten Zeit wach bleiben, erwachen indessen bereits in den frühen Morgenstunden, ohne wieder einschlafen zu können. Weil die verschobenen Schlafzeiten unbeabsichtigt sind, monate- bis jahrelang bestehen und mit Schlafmitteln nicht reguliert werden können, bedeuten sie für die Betroffenen eine beträchtliche Einbuße an Lebensqualität. Bei Untersuchungen im Chronobiologielabor zeigen solche Leute in der Tat extrem späte bzw. frühe Phasen der endogenen zirkadianen Rhythmen. Mit morgendlichem hellem Licht werden verzögerte Schlafphasen vorverschoben, während mit Abendlicht vorverschobene Schlafphasen normalisiert werden können [3]. Ein «Phase-delay»-Syndrom konnte bei einigen Blinden und Normalsichtigen auch mit dem internen Zeitgeber Melatonin vorverschoben und stabilisiert werden [4, 10]. Während das «Phase-delay»-Syndrom vorwiegend in der jungen Generation zu finden ist, klagen ältere Personen häufig über Symptome des «Phase-advance»-Syndroms («senile Bettflucht») und über oberflächlichen Schlaf. Schlafstörungen mit frühem Erwachen charakterisieren auch gewisse Formen der Depression. Parallelen zwischen Depression und Alter sind auch für andere Schlafparameter bekannt. Obwohl eine leichte Verkürzung und Dämpfung des endogenen zirkadianen Rhythmus ein Phänomen des natürlichen Älterwerdens darstellt [9], bilden der Rückzug von sozialen Zeitgebern und vom Tageslicht sowie die körperliche und geistige Inaktivität im Alter ein zusätzliches Risiko für chronobiologische Schlafstörungen.

Freilaufende Schlafrhythmen (nicht 24stündige Schlaf-wach-Zyklen)

Auch ohne in einem Bunker von Zeitinformationen abgeschirmt zu sein, kann es zu freilaufenden Rhythmen der Schlaf-wach-Phasen kommen. Die Ursache dieses Syndroms ist unbekannt. Es entwickelt sich oft nach jahrelangem Vorliegen eines «Phase-delay»-Syndroms. Nur selten vermag helles Licht bei dieser Dyssomnieform wieder eine Synchronisation herbeizuführen. In einigen beschriebenen Fällen hat die Verabreichung

von Melatonin als Zeitgeber geholfen [4, 10]. Noch anhaltendere Erfolge wurden mit Gaben von Vitamin B_{12} erzielt [11].

Die Erkenntnisse aus der chronobiologischen Forschung und die Erfolge der Lichttherapie in der Behandlung von Winterdepressionen haben der Bedeutung des Sonnenlichts und dessen Wahrnehmung über das Auge neue Dimensionen gegeben. Eine breite Aufklärung über chronobiologische Zusammenhänge und die Anwendung des bestehenden Wissens in der Praxis birgt ein großes Potential in sich, die Lebensqualität vieler Schlafgestörter auf natürliche Art zu verbessern.

Literatur

1. *Wever R. A.:* The Circadian System of Man. Results of Experiments under Temporal Isolation. Springer-Verlag, New York, 1979.
2. *Rusak B.:* Biological rhythms — From physiology to behavior. In: Sleep and Biological Rhythms, Montplaisir J., Godbout R. (eds.). Oxford University Press, New York, 1990.
3. *Minors D. S., Waterhouse J. M., Wirz-Justice A.:* A human phase-response curve to light. Neurosci. Lett. *133*, 36–40, 1991.
4. *Wirz-Justice A.:* Light and dark as a 'drug'. Progress in Drug Research *31*, 383–425, 1987.
5. American Sleep Disorders Association Diagnostic Classification Steering Committee: International Classification of Sleep Disorders. — Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association, Rochester, 1990.
6. *Hauri P. J.:* Einteilung und Diagnostik der Hyposomnien. In: Schlaf und Schlafstörungen, Meier-Ewert K., Schulz H. (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990.
7. *Arendt J., Aldhous M., English J., Marks V., Arendt J. H., Marks M., Folkard S.:* Some effects of jet lag and their alleviation by melatonin. Ergonomics *30*, 1379–1393, 1987.
8. *Czeisler C. A., Johnson M. P., Duffy J. F., Brown E. N., Ronda J. M., Kronauer R. E.:* Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. New Engl. J. Med. *322*, 1253–1259, 1990.
9. *Czeisler C. A., Dumont M., Duffy J. F.* et al.: Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. Lancet *340*, 933–936, 1992.
10. *Dahlitz M., Alvarez B., Vignau J., English J., Arendt J., Parkes J. D.:* Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. Lancet *337*, 1121–1124, 1991.
11. *Okawa M., Mishima K., Nanami T., Shimizu T., Iijima S., Hishikawa Y., Takahashi K.:* Vitamin B_{12} treatment for sleep-wake rhythm disorders. Sleep *13*, 15–23, 1990.

Summary: Chronobiological sleep disorders and their treatments

A temporal discrepancy between the endogenous sleep-wake cycle and the daily structure of the surrounding social network are characteristic for chronobiological sleep disturbances. Activity rhythms that are in abnormal relation to the environment are more frequent than commonly assumed. They can arise either from external causes (such as shift-work or jet-lag) or as a result of internal changes promoting abnormal sleep behaviour. Structuring daily activities by paying attention to natural daylight (dawn and dusk) and to the social routine strengthen the synchronizing effect of external żeitgebers' necessary for the concordance between inner and outer rhythmic phenomena. Treatment of chronobiological sleep/wake-cycle disturbances require correct diagnosis and modification of their causes, particularly changes in habits consolidating such disturbances. Early recognition of a chronobiological sleep disorder can reduce the risk of misuse of sleeping pills, caffeine and nicotine. Recently developed treatment approaches such as bright light, the pineal hormone melatonin and vitamin B_{12} have provided promising results.

Résumé: Troubles chronobiologiques du sommeil et possibilités thérapeutiques

Les troubles chronobiologiques du sommeil sont caractérisés par l'existence d'un décalage dans le temps entre le rythme individuel de l'état veille-sommeil et les exigences du rythme journalier, imposé par la vie en société. Ces troubles du rythme normal de l'état de veille-sommeil sont provoqués soit par des facteurs externes imputables à la vie sociale et professionnelle ou, ils sont prédisposés par un facteur constitutionnel ou somatique. Une activité journalière structurée basée sur le rythme solaire renforce l'effet synchronisant des «Zeitgeber» externes indispensables à l'harmonisation des rythmes endogènes et exogènes. L'information des patients, l'élimination des causes chronobiologiques ainsi que la modification d'un comportement inadéquat constituent les piliers les plus importants du traitement des troubles du rythme de l'état veille-sommeil. La reconnaissance précoce de l'origine chronobiologique des troubles du sommeil permet d'éviter le risque d'une absorption abusive et inutile d'hypnogènes et d'excitants tels que la caféine ou la nicotine. La lumino-

thérapie ainsi que l'administration de mélanotonine ou de vitamine B_{12} font aujourd'hui l'objet de recherches intensives en tant que nouvelles possibilités thérapeutiques des troubles du sommeil.

Korrespondenzadresse: PD Dr. Anna Wirz-Justice, Psychiatrische Universitätsklinik Basel, Wilhelm-Klein-Straße 27, CH-4025 Basel