

## Zusammenfassung

Schlaf ist ein aktiver Vorgang bestehend aus zwei grundsätzlich verschiedenen Zuständen, dem REM- und Non-REM-Schlaf (NREM-S), welche während des Nachtschlafes in zyklischer Abfolge alternieren. Beide werden vom Wachzustand anhand charakteristischer Veränderungen in EEG, EMG und anderen physiologischen Parametern unterschieden. K-Komplexe, Schlafspindeln, hochgespannte Deltawellen sowie auch reduzierter Muskeltonus sind typische Merkmale des NREM-S. Der REM-Schlaf (REM-S) ist hauptsächlich durch das desynchronisierte EEG, die maximale Muskelatonie und lebhaftere Träume gekennzeichnet. Der erste REM-Zyklus tritt typischerweise 90 Minuten nach Schlafbeginn auf, wahrscheinlich initiiert durch cholinerge REM-on-Neurone im meso-pontinen Tegmentum mit Projektionen aufsteigend zur pontinen Formatio reticularis und absteigend zu den spinalen Motoneuronen. NREM-S wird durch eine Disinhibition der thalamo-kortikalen Oszillationen bewirkt, was auch das Auftreten der Schlafspindeln erklärt. Die wichtige Bedeutung von Hypokretin im lateralen Hypothalamus bei der Erhaltung der Wachheit und der Unterdrückung von Schlaf wurde erst kürzlich erkannt. Die Schlaf-Homöostase wird durch zwei Faktoren reguliert: Ein zunehmender Schlafdruck mit anhaltender Dauer der Wachheit (homöostatischer Faktor) wird überlagert von einem zirkadianen Faktor, der von Schlaf oder Wachheit unabhängig ist.

**Schlüsselwörter:** Schlaf, REM, NREM, ARAS, Tiefschlaf, Slow Wave Sleep, Hypokretin

## Neurobiology of Sleep

Normal sleep is an active process consisting of mainly two different states – REM and NREM sleep – which are differentiated from wakefulness by characteristic changes in EEG, EMG, and other physiological parameters. K-complexes, sleep spindles, slow high amplitude EEG waves as well as reduced muscle tone are part of NREM sleep. REM sleep is characterized by a desynchronised EEG, maximal muscles atonia, and vivid dreams. Throughout the night, there is a cyclic appearance of NREM and REM sleep. The first REM episode appears approximately 90 minutes after sleep onset, probably generated by cholinergic REM-on neurons in the meso-pontine tegmentum via their projections upstream to the pontine reticular formation and downstream to the spinal motoneurons. NREM sleep is generated by a disinhibition of the thalamo-cortical loops inducing sleep spindles as well as by hypothala-

*Barbara Schäuble, Johannes Mathis, Christian W. Hess*

mic projections in the basal forebrain. Recently, the importance of the hypocretin system in the lateral hypothalamus in the maintenance of wakefulness and suppression of sleep was described.

Sleep homeostasis is regulated by two factors – an increasing need for sleep with longer lasting wakefulness (homeostatic factors) is combined with a circadian factor independent of sleep or wakefulness.

**Epileptologie 2005, 22: 135 – 142**

## Einleitung

*Der du mit deinem Mohne  
Selbst Götteraugen zwingst,  
Und Bettler oft zum Throne,  
Zum Mädchen Schäfer bringst,  
Vernimm: Kein Traumgespinnste  
Verlang ich heut von dir,  
Den grössten deiner Dienste,  
Geliebter, leiste mir.*

*Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832)*

In den Anfängen des 20. Jahrhunderts, mit zunehmendem Interesse für neurophysiologische Fragestellungen, wurden erstmalig auch die biologischen Grundlagen des Schlafes näher erforscht. Herrschte in früheren Zeiten die Meinung vor, dass Schlaf ein passiver Vorgang sei aufgrund verminderter zerebraler Stimulation [1], so konnte erstmals durch die neu zur Verfügung stehende Methode der Elektroenzephalographie nachgewiesen werden, dass Schlaf vielmehr einen aktiven Vorgang darstellt [2, 3]. Wichtige Meilensteine der Schlafforschung waren die Entdeckung von Economos [4], dass die Schädigung des Zwischenhirnes bei der Encephalitis lethargica Ursache für die exzessive Schläfrigkeit der Patienten war, ferner die Erforschung des retikulären Systems durch Moruzzi und Magoun [5] sowie die bahnbrechenden Stimulationsstudien von W. R. Hess im Thalamus und Hypothalamus [6] in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts. Nach der Entdeckung des REM-Schlafes durch Aserinsky und Kleitman [7] wurde erst 1959 die zyklische Abfolge von REM- und NREM-Schlaf durch Dement und Kleitman [8] dokumentiert. Diese Entdeckungen lieferten die Grundlage unseres heutigen Verständnisses über die Physiologie des Schlafes.

## Zirkadiane und homöostatische Faktoren

Dynamische Interaktionen zwischen verschiedenen Hirnarealen kontrollieren Schlaf und Wachheit in einem nahezu perfekten 24-Stunden Rhythmus (oder zirkadianen Rhythmus). Der endogene Zeitgeber liegt im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im vorderen Hypothalamus, wo über eine gepulste Freisetzung von Hormonen eine rhythmische Entladung von hypothalamischen Neuronen erreicht wird. Die „neuronalen Uhr“ in den Zellen des SCN wird vermutlich durch einen negativen Rückmeldekreis zweier Proteine zwischen Zellkern und Zellplasma gesteuert (für nähere Details siehe [9]). Lichtreize beeinflussen den SCN über den retino-hypothalamischen Trakt während der subjektiven Nacht. Licht zu Beginn der subjektiven Nacht bewirkt eine Phasenverzögerung; Licht in den späten Stunden eine Phasenbeschleunigung. Während des subjektiven Tages hat Licht keinen Einfluss auf die zirkadiane Periodik. Die Zerstörung des SCN führt zum Verlust aller zirkadianen Rhythmen (irreguläres Einschlafen, erschwertes Wecken, gestörter Rhythmus der Nahrungsaufnahme). Die absolute Schlafdauer über 24 Stunden oder die total aufgenommene Nahrungsmenge pro Tag verändern sich dabei nicht. Der endogene Rhythmus richtet sich in gewissen Grenzen nach externen Zeitgebern, welche einen synchronisierenden Effekt auf die „innere Uhr“ ausüben. Wichtigste exogene Zeitgeber für diese Synchronisation sind Licht, körperliche Aktivität und Nahrungsaufnahme.

Als neuro-endokriner Überträgerstoff des Licht-Dunkel-Zyklus auf den Schlaf-Wachzyklus wird das Zirbeldrüsenhormon Melatonin vermutet. Beim Menschen finden sich hohe Plasmakonzentration während der Nacht und niedrige Werte am Tag. Dieser Substanz wird auch eine gewisse schlafanstossende Wirkung zugeschrieben, und es existieren Hinweise, dass Melatonineinnahme zu bestimmten Tageszeiten eine Verschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus bewirken kann (chronotherapeutischer Effekt). Es ist aber nicht klar weshalb die Melatoninspiegel bei nachtaktiven Tieren ebenfalls während der Nacht, also im Wachzustand erhöht sind.

Neben der zirkadianen Periodik existieren auch infradiane (länger als zirkadiane) und ultradiane (kürzer als zirkadiane) Rhythmen.

Psychophysiologische Rhythmen sind für die Homöostase fast aller Körperfunktionen notwendig. So gibt es beispielsweise eine enge Synchronisation von Thermoregulation und Aktivität. Das Maximum der Körper-Temperatur wird nach 18 Uhr erreicht; in der Inaktivitätsphase sinkt diese kontinuierlich ab, um erneut antizipatorisch bereits vor dem Erwachen um ca. 5-6 Uhr morgens wieder anzusteigen. Die Amplituden der Temperatur-Kurven werden durch Lichteinfluss erhöht, die Rhythmizität bleibt aber erhalten. Ein zirkadianer Rhythmus findet sich auch bei der Produktion diverser Hormone indem zum Beispiel das Wachstumshormon hauptsächlich während der Tiefschlafphasen zu Beginn

der Nacht und die Kortikosteroide hauptsächlich in den frühen Morgenstunden ausgeschüttet werden.

Neben diesen zirkadianen Faktoren von Wachheit und Schlaf spielen auch so genannte homöostatische Faktoren eine wichtige Rolle [10, 11]. Borbély entwickelte das Zwei-Prozess-Modell des Schlafes bestehend aus einem homöostatischen „Prozess S“ (Schlafbedürfnis/Schläfrigkeit wächst kumulativ während der Dauer des Wachzustandes) sowie einem zirkadianen „Prozess C“, der die Tageszeit-abhängige Schlafbereitschaft bestimmt. Der Gesamtschlafdruck bestimmt sich durch die Summe von S und C. Dieses Modell impliziert die Existenz kumulativ aktiver schlafinduzierender Faktoren/Substanzen als Grundlage von S. Als Basis von C gilt der zirkadiane SCN-Oszillator.

## Was ist physiologischer Schlaf?

Physiologischer Schlaf setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: die Hauptkomponente, der so genannte NREM-S („Non Rapid Eye Movement Sleep“ oder orthodoxer Schlaf) wird in Phasen verschiedener Schlaftiefe unterteilt, heute meist in die NREM-Stadien I-IV [12], wobei die Phasen III und IV als Tiefschlaf oder, aufgrund ihrer EEG-Merkmale, auch als „slow wave sleep“ oder langsamer Schlaf bezeichnet werden. Der REM-S („Rapid Eye Movement Sleep“) wird auch als paradoxer Schlaf bezeichnet, da er Merkmale des oberflächlichen und tiefen Schlafes vereint. NREM-S und REM-S alternieren in 4-6 Zyklen pro Nacht, wobei jeder Zyklus etwa 90-100 Minuten dauert. Normalerweise findet sich bei jungen Erwachsenen ein NREM-Anteil von 75-90%, bezogen auf die gesamte Schlafdauer (3-5% Stadium I, 50-60% Stadium II, and 10-20% Stadien III and IV). Der REM-S-Anteil beträgt ungefähr 10-25% [13]. Im ersten Teil der Nacht überwiegt der langweilige Tiefschlaf, während im letzten Drittel der Nacht der REM-S überwiegt [13]. Die simultanen Ableitungen des EEG, EMG, sowie des EOG erlauben die Quantifizierung und die Einteilung in die verschiedenen Schlafstadien gemäss den Richtlinien von Rechtschaffen und Kales [12].

## NREM-Schlaf

Vor dem Einschlafen beziehungsweise im Übergang vom Wachen zum Schlafen, wenn der Proband die typischen Verhaltensmerkmale der Schläfrigkeit wie Gähnen, Lidptose, Augenreiben und unwillkürliches Kopfnicken („Einnicken“) zeigt, löst sich im EEG die kontinuierliche  $\alpha$ -Aktivität allmählich auf, und die  $\alpha$ -Wellen erscheinen nur noch gruppiert. Dieser hypnagogische Zustand wurde von Loomis et al. [2] als Stadium A oder als „Schläfrigkeitsstadium“ bezeichnet. Subjektiv beginnen sich die Gedanken von der Realität zu lösen, der Aussenbezug ist aufgelockert. Obwohl in der

Schlafstadieneinteilung von Rechtschaffen und Kales nicht berücksichtigt, ist das Stadium A aus klinischer Sicht bedeutsam, weil es bei unerwünschtem Schlaf mit verminderter Aufmerksamkeit einher geht und das drohende Einschlafen ankündigt und damit zum Beispiel am Steuer eine Phase grosser Gefährdung darstellt. Das Einschlafstadium (im Englischen gelegentlich auch als „drowsiness“ bezeichnet) wird nach Loomis als Stadium B und nach der heute meist gebrauchten Gliederung von Rechtschaffen und Kales als Stadium I bezeichnet: Niedriggespannte Mischaktivität mit diffusen Theta-Wellen dominiert das EEG-Bild mit Beta-Wellen oder vereinzelt Vertex-Zacken [14]. Bei Augenöffnung beobachtet man die typische „paradoxe“ Alpha-Aktivierung [15, 16], im Okulogramm die charakteristischen langsamen Pendelbewegungen. Der für die Atmungssteuerung relevante Sollwert des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes verschiebt sich leicht nach oben, wodurch die Atmung vorübergehend oft etwas instabil (periodisch) wird. Obwohl sich die Gedanken jetzt schon zu oberflächlichen, banalen Träumen zu verselbstständigen beginnen, wird das Stadium I subjektiv nicht immer als Schlaf erlebt, falls man geweckt wird. Nach etwa 5-10 Minuten tritt das Schlafstadium II mit Schlafspindeln und K-Komplexen auf. Diese Potenziale wurden zuerst von Loomis 1938 [17] beschrieben, und manche Autoren verbinden den Buchstaben „K“ mit der Abkürzung für Klopfen [18]. Als Weckreaktion auf externe Stimuli kommen K-Komplexe auch in stimulusfreier Umgebung vor [19, 20], was wohl auf innere Stimuli zurückzuführen ist. Der Komplex hat eine initiale steile, positive Komponente gefolgt von einer langsamen, negativen Welle. Diese treten frontal oder zentral auf. Die initiale positive Komponente ist Ausdruck einer Erregung kortikaler Neurone, während die nachfolgende Oberflächen-negative Welle die Hyperpolarisation neokortikaler Neurone repräsentiert [20]. Diese spontanen (<1 Hz) Oszillationen des Membranpotenzials kommen charakteristischerweise während aller Schlafstadien vor. Form und Frequenz hängen von der zunehmenden funktionellen Deafferenzierung des kortikothalamischen Netzwerkes während der tieferen Schlafstadien ab. Innerhalb des Netzwerkes scheinen K-Komplexe auch andere Phänomene zu triggern, wie zum Beispiel Schlafspindeln und das Auftreten von Delta-Aktivität (0,5 Hz bis 4,5 Hz) in Phasen zunehmender Schlaftiefe [20]. Schlafspindeln sind sinusoidale Wellen, die 0,5 bis mehrere Sekunden dauern und mit einer Frequenz zwischen 10-16 Hz, meistens zwischen 12-14 Hz auftreten. Sie sind am häufigsten in der Vertex-Region zu finden und werden vermutlich im GABA-ergen Nucleus reticularis Thalami [21] generiert.

Mit zunehmender Schlaftiefe erhöht sich sukzessive die Weckschwelle (am höchsten im Tiefschlaf = Stadium IV), der Muskeltonus der axialen Muskulatur nimmt weiter ab und die Atmung wird sehr regelmässig. Im „langsamen Schlaf“ (Stadien III und IV) hängt die NREM- Stadieneinteilung vom Anteil der Delta-Wellen

pro Episode (in der Schlafmedizin jeweils definiert als 30 Sekunden-Zeitabschnitt) ab. Schlafspindeln verlangsamen sich in tieferen Schlafstadien (10/Sekunde) [22] und zeigen dabei eine diffuse, frontal betonte Ausbreitung (siehe **Tabelle 1**). Die Träume des NREM-Schlafes sind eher kurz und gedankenähnlich, im Inhalt rationaler als die REM-Träume (siehe unten).

Das „Tracé alternant“ oder „Cyclic Alternating Pattern“ (CAP) ist ein physiologisches Phänomen des NREM-S, welches einer periodischen Fluktuation des endogenen Erregungsniveaus entspricht. Das CAP wurde im Detail von Terzano und Mitarbeitern beschrieben [23, 24]. Es wird am deutlichsten im Stadium II sichtbar und besteht aus zwei unterschiedlichen periodisch alternierenden Phasen mit einer Zyklusdauer um 25-40s (Extremwerte 2-60s). Auf eine Phase A erhöhten Erregungsniveaus mit K-Komplexen, Vertex-Zacken und synchronen Delta-Wellen-Abläufen folgt eine Phase B mit desynchronisiertem EEG und niedrigerem Arousal-Niveau. Diverse physiologische Messparameter wie Hirndruck, Herzfrequenz, Muskeltonus, periodische Beinbewegungen oder epigastrische Phänomene folgen dieser Periodizität [25, 26]. Die physiologische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht geklärt.

## REM-Schlaf

Der REM-S (= paradoxe Schlaf) wurde 1953 von Aserinsky und Kleitman entdeckt [7] und nach den charakteristischen, in Gruppen auftretenden, raschen Augensakkaden benannt. Obwohl sich der Kortex in einem relativ hohen Aktivierungszustand befindet, ist die Weckschwelle hoch. Da hier die homöostatischen Rückkoppelungs-Regelkreise (vor allem Atmung, Körpertemperatur) weitgehend suspendiert sind, handelt es sich für den Organismus um ein potenziell gefährliches Stadium, was klinisch relevant ist. Bei Geburt verbringt der Mensch ungefähr 50% des Schlafes im REM-S, und mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil ab und erreicht ungefähr einen Anteil von 25% im Alter von 2-3 Jahren [15]. Beim gesunden Erwachsenen tritt die erste REM-Phase zu üblichen Schlafzeiten zwingend über den NREM-S ungefähr 90 Minuten nach dem Einschlafen auf und ist durch folgende Aspekte charakterisiert:

- Desynchronisiertes EEG mit niedriggespannten, gemischten Frequenzen mit Alpha-Aktivität, die etwas langsamer sind als während des Wachstadiums, Sägezahn-Wellen, die in kurzen Zügen über der Vertex-Region auftreten.
- Supprimierte tonische Aktivität im EMG der axialen (zum Beispiel submentalen) Muskeln.
- Phasische Muskelzuckungen im EMG der Gesichts- und Extremitätenmuskeln.
- In Gruppen auftretende schnelle Augenbewegungen.
- Aufhebung der Thermoregulation.

**Tabelle 1:**

Medikamenten-Klasse	Beispiele	Pharmakologie	Möglicher Mechanismus	Klinischer Effekt
SSRI	Fluoxetine	Erhöhung des extrazellulären Serotonins	Serotonin unterdrückt REM-produzierende Zellen	Verminderter REM-Schlaf, mit „Rapid Eye Movements“ während allen Schlafstadien assoziiert
Trizyklische Antidepressiva	Nortriptyline	Erhöhung des extrazellulären Serotonins und Norepinephrine (NE)	Serotonin und NE unterdrücken REM-produzierende Zellen	Verminderter REM-Schlaf, Erhöhung der motorischen Aktivität, verminderte motorische Inhibition während REM oder Vermehrung PMLS
Stimulantien vom Amphetamin-typ	Methylphenidate	Erhöhte extrazelluläre Konzentration von Dopamin und Norepinephrine	Wachheit durch erhöhte Neurotransmitter-Konzentration	Vermehrte Wachsamkeit
Antihistamine	Diphenhydramine	Blockierung der H1-Rezeptoren	Vermindertes Histamin führt zu Schlaf	Vermehrter Schlaf
Typische Antipsychotika	Haloperidol	Blockiert Dopamin-Rezeptoren	Vermindertes Dopamin führt zur Somnolenz	Vermehrter Schlaf
Benzodiazepine	Diazepam Clonazepam	GABA-A-Rezeptor-Affinität für GABA erhöht	GABA inhibiert Arousal, Erhöhung des „Slow Wave“-Schlafes	Vermehrter Schlaf

- Kardiovaskuläre oder respiratorische Unregelmäßigkeiten.
- Erektion.

Sägezahnwellen wurden erstmals 1963 beschrieben und sind im Manual von Rechtschaffen und Kales ebenfalls erwähnt [12]. Sie treten unmittelbar vor Beginn des REM-S auf und wiederholen sich während des gesamten REM-S.

Im Gegensatz zum NREM-S sind die Träume im REM-Schlaf häufiger narrativ, emotionell beladen, abstruser und von bizarren Vermischungen und Szenenwechseln geprägt. Alpträume sind wahrscheinlich mehrheitlich REM-Träume, und bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Schlafparalyse, Kataplexie und teilweise auch bei den hypnagogen Halluzinationen handelt es sich um einen Ausdruck pathologischer REM-Schlafphänomene.

## Was beeinflusst die Verteilung der Schlafstadien?

### Lebensalter

Während gesunde Erwachsene stets über eine NREM-Phase in den REM-Schlaf übergehen, treten Neugeborene oft direkt vom Wachzustand in die REM-Phase über (so genannter aktiver Schlaf). Die Dauer des zyklischen Ablaufes von NREM-REM-Schlaf ist am Lebensanfang kürzer und beträgt 50 bis 60 Minuten, die Schlafkonsolidierung entwickelt sich erst in den späteren Lebensmonaten. Im Gegensatz zu Erwachsenen können Kinder kaum aus dem Tiefschlaf erweckt

werden. Der Anteil des Tiefschlafes vermindert sich um nahezu 40% während der 2. Lebensdekade bei konstanter Schlafdauer [13]. In der 6. Lebensdekade kann Tiefschlaf gänzlich fehlen, vor allem bei Männern [13].

Der REM-S-Anteil zeigt während des Erwachsenenalters eine erstaunliche Konstanz, kann aber bei hirnorganischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Demenz vom Alzheimer Typ, erheblich abnehmen [27]. Ein erhöhter REM-Anteil wird dementsprechend unter Behandlung mit Cholinesterase-Hemmern nachgewiesen werden [28].

Der Schlafbedarf nimmt mit zunehmendem Alter ab und zeigt eine zunehmende Fragmentierung durch bewusst empfundene und unbewusste Arousals. Diese können mit periodischen Beinbewegungen assoziiert sein. Schlaf bei Älteren zeigt eine grosse Variabilität, so dass nur grobe Verallgemeinerungen getroffen werden können. Weil aber oft im Alter die Fähigkeit zur Kompensation eines Schlafmankos sinkt, empfinden viele ältere Personen in der heutigen chronisch schlafdeprimierten Gesellschaft eher das Gegenteil, nämlich einen höheren Schlafbedarf als in ihren jungen Jahren.

Die Verteilung der Schlafstadien weist eine zirkadiane Abhängigkeit auf. REM-S tritt häufiger in den frühen Morgenstunden auf und ist dabei mit einer Absenkung der Körpertemperatur assoziiert [29]. Wenn der Schlafbeginn in die frühen Morgenstunden verschoben wird (zum Beispiel bei Schichtarbeit), tritt vorwiegend REM-S auf und kann sogar bei Schlafbeginn auftreten. Schlafstudien in völliger Abgeschiedenheit, ohne äussere Hinweise auf Tages- oder Nachtzeit oder bei blinden Personen ergaben, dass Schlafbeginn und -dauer abhängig

vom zirkadianen Rhythmus sind. Hierbei zeigen Körpertemperatur und Schlafbeginn eine enge Verbindung – Schlaf tritt häufiger in Verbindung mit sinkenden Körpertemperaturen und das Ende des Schlafes mit einem Anstieg der Körpertemperatur auf [30-32].

## Medikamente

Die Verteilung der Schlafstadien wird von vielen Substanzen beeinflusst, wobei der Einfluss von veränderten Schlafstadien auf Gesundheit oder Wohlbefinden unklar ist [13]. Eine Zusammenfassung von medikamentösen Einflüssen auf Schlaf und Wachheit findet sich in **Tabelle 1** [13, 33].

## Wie werden Wachheit und Schlaf kontrolliert?

### Wachheit

Die *Formatio reticularis* (oder auch aufsteigendes retikuläres System - ARAS) besteht aus neuronalen Verbänden, die von der kaudalen Medulla oblongata bis ins Mittelhirn reichen. Kontrolle der Wachheit ist eine der wichtigsten Funktionen des ARAS, und insbesondere von der Intaktheit seines rostralen Anteiles abhängig.

Die elektrische Stimulation des ARAS [5] führt zur diffusen kortikalen Aktivierung, währenddem Läsionen vor allem im Bereich der oralen Brückenhaube, des mesenzephalen ARAS, des posterioren Hypothalamus und Subthalamus zu einem schlafähnlichen Koma führen. Viszerale, somatische, und sensible Afferenzen beeinflussen das ARAS und projizieren zum Thalamus sowie extrathalamisch zum basalen Vorderhirn [34], von wo aus diffuse Projektionen zum Kortex bekannt sind [34-37].

In verschiedenen Läsionsstudien wurde gezeigt, dass beim „*cerveau isolé*“ eine kortikale Aktivierung in Form von Beta-Aktivität im EEG über dem Vorderhirn generiert wird [38]. Das Relais für die extrathalamischen Projektionen zum Kortex liegt im dorsalen Hypothalamus und im basalen Vorderhirn (Nucleus basalis Meinert). Der dorsale Hypothalamus ist ebenfalls ein wichtiges Zentrum für die Regulation des autonomen Nervensystems [39], und Läsionen führen zur Reduktion der Wachheit [40]. Ähnliche Befunde wurden nach Läsionen des basalen Vorderhirns erhoben. Der Verlust der kortikalen Projektionen vom basalen Vorderhirn zum Kortex führt zu einem Verlust der kortikalen Aktivierung als Grundlage der Wachheit [41]. Der posteriore Hypothalamus-Subthalamus mit den diffusen kortikalen Projektionen via basales Vorderhirn stellt offensichtlich ein zweites wichtiges aktivierendes System dar.

Verschiedene *Neurotransmitter* wurden in den letzten Jahren identifiziert, die Wachheit und Schlaf beeinflussen.

Durch Tierstudien in den 50er Jahren konnte nach-

gewiesen werden, dass *Acetylcholin* wichtig ist für die Wachheit und die kortikale Aktivierung. Werden muskarinische und nikotinische Rezeptoren geblockt, ist die Wachheit vermindert, und elektroenzephalographisch können langsame Wellen sogar während spontaner motorischer Aktivität nachgewiesen werden. Zwei wichtige cholinerge Transmittersysteme wurden identifiziert: Eines in der kaudalen mesenzephalen *Formatio reticularis* mit Projektionen zum Vorderhirn, und ein zweites im basalen Vorderhirn, mit Projektionen zum gesamten Kortex. Acetylcholin wirkt über muskarinische und nikotinische Rezeptoren im Zentralnervensystem. Muskarinische Rezeptoren sind metabotrop, mit „second messenger“-Systemen verbunden und überwiegend exzitatorisch. Nikotinische Rezeptoren sind ionotrop und wirken über Ionenkanäle mit schneller exzitatorischer Wirkung. Cholinerge Hirnstammneurone besitzen einen tonischen, facilitatorischen Einfluss auf Transmission und Aktivität im Thalamus und im Kortex und aktivieren die desynchronisierte rasche EEG-Aktivität im Wachzustand und im REM-S.

Verschiedene Neurotransmitter erhalten den Wachzustand, so zum Beispiel *Katecholamine* [42, 43]. Katecholaminhaltige Zellen, insbesondere *dopaminerge* oder *Norepinephrin-haltige* Neurone liegen in der oralen Pons sowie im mesenzephalen Tegmentum. Dopaminerge Neurone finden sich auch in der Substantia nigra. Diese innervieren das basale Vorderhirn, den Nucleus accumbens, das Septum, die Amygdala, den frontalen Kortex. Auf diesem Weg wird wahrscheinlich das limbische System sowie der motorische Kortex „auf Wachzustand geschaltet“.

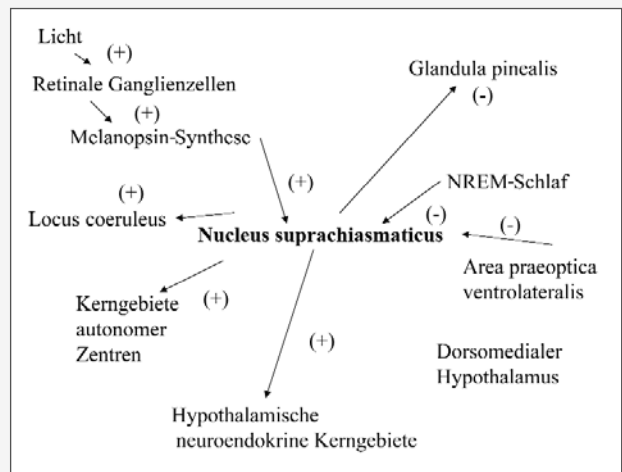
Die größte Ansammlung noradrenerger Neurone befindet sich im Locus coeruleus, von welchem ebenfalls ausgedehnte Projektionen zum Vorderhirn entspringen. Insgesamt projizieren adrenerge und noradrenerge Neurone des Hirnstammes zum Vorderhirn, Hirnstamm, Spinalmark und spielen eine wichtige Rolle für die kortikale Aktivierung im Wachzustand.

Es wurde schon früh vermutet, dass auch die *Histamine* eine Rolle bei der Wachheit spielen, da Anti-Histaminika bekanntermassen müde machen. Neurone, die Histamine enthalten, liegen im Bereich des Tractus tuberomammillaris sowie im hinteren Hypothalamus, wo Läsionen Koma oder verminderte Wachheit hervorrufen. Histamin ist an metabotrope Rezeptoren gekoppelt und wirkt exzitatorisch. Wachheit wird über diffuse kortikale Aktivierung gefördert.

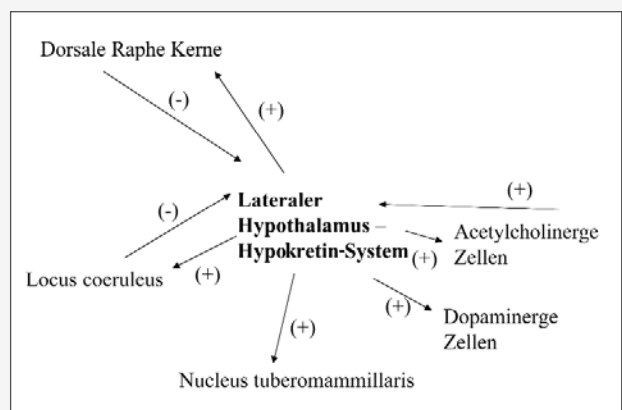
*Serotonin* (5-HT) ist ein weiterer wichtiger aminerg Neurotransmitter, der vor allem im Bereich der medianen und dorsalen Raphe (DR) vorkommt. Die serotoninhaltigen Zellen sind im Wachzustand stark aktiv, im NREM-S vermindert aktiv und im REM-S inaktiv [44].

Die kürzliche Entdeckung des oft kompletten Hypokretin-Ausfalls im Liquor von Narkolepsie-Kataplexie-Patienten [45] beziehungsweise in entsprechenden Tier-Modellen [46] hat die Forschung über die physiologischen Grundlagen des Schlafes weiter stimuliert.

*Hypokretin (=Orexin)* spielt eine wesentliche Rolle bei der Stabilisierung von Wachheit und Schlaf. Dieses exzitatorische Neuropeptid wird nur von wenigen tausend Zellen im lateralen und posterioren Hypothalamus synthetisiert, welche diffuse Projektionen zum dorsalen Raphe-Kern, dem Locus coeruleus, Nucleus tuberomammillaris und zum laterodorsalen, ventralen und pedunculopontinen Tegmentum aufweisen [47, 48]). Die Ausschüttung von Hypokretin zeigt ein Maximum im Wachzustand während motorischer Aktivität und ist vermindert im NREM-S. Intrathekale Gabe von Hypokretin führt bei Hunden zur Suppression von REM- und NREM-S für mehrere Stunden [49-52]. Neurone der Hypokretin-Synthese werden durch Glutamat tonisch aktiviert und über einen positiven Feedback-Mechanismus zum Teil reguliert. NE und Serotonin inhibieren diese Zellen, was darauf schliessen lässt, dass diese Arousal-Systeme zu unterschiedlichen Zeiten aktiv sind – NE in der frühen Wachperiode, Hypokretin eher am Ende des Tages. Patienten mit schwerem Schädelhirntrauma zeigen eine deutliche Abnahme des Hypokretinergehalts im Liquor [53] und es kann vermutet werden, dass gewisse Formen von posttraumatischen Hypersomnien erklärt werden können durch eine Schädigung der hypokretinbildenden Zellen im postero-lateralen Hypothalamus. Über diffuse Projektionen spielt Hypokretin auch eine Rolle bei Nahrungsaufnahme, motorischer Aktivität, Körpertemperatur sowie autonomen Funktionen. Tierversuche an der Maus zeigen, dass Nahrungsentzug zu erhöhter Wachheit und vermehrter motorischer Aktivität führen. Hypokretin-negative Mäuse zeigen diese Reaktion nicht [33]. Siehe hierzu auch **Abbildung 1**.



**Abbildung 1a: Verbindung des SCN**

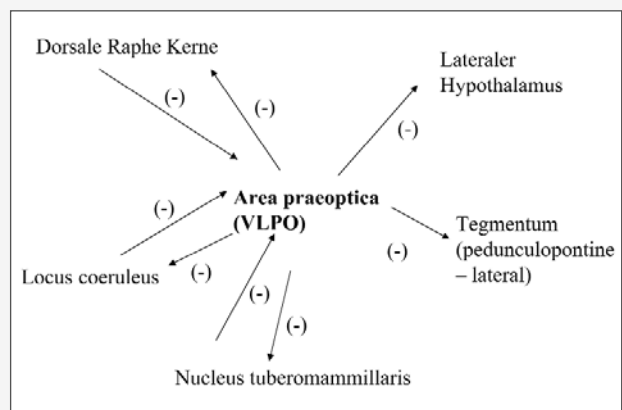


**Abbildung 1b: Verbindung des lateralen Hypothalamus**

## Wichtige Hirnregionen zur Generierung von Schlaf

### Hirnstamm

Verschiedene Transektions- und Stimulationsstudien haben klar aufgezeigt, dass Schlaf nicht einen passiven sondern aktiven Zustand darstellt. Beispielsweise führt eine Diskonnektion auf Höhe des oralen Pons zu einer Insomnie [54] und eine Läsion im unteren Pons oder in der Medulla oblongata führt zu einer Verminderung des Tiefschlafes. Die elektrische Stimulation in der dorsalen Formatio reticularis oder im Nucleus tractus solitarii führt beim wachen Tier zum Auftreten langsamer EEG-Wellen, während Läsionen an gleicher Stelle zu einer Aktivierung des EEGs schlafender Tiere führen. Zusammengefasst beweisen diese Experimente somit das Vorhandensein von Neuronen in der dorsalen Formatio reticularis und im Nucleus tractus solitarius, die aktiv Schlaf generieren können. Ihre Funktion besteht dabei vermutlich in einer Inhibition des ARAS und in einer Synchronisation des Kortex. Frühe anatomische Studien wiesen eine Verbindung zwischen den Neuronen der Area praeoptica und des anterioren Hypothalamus



**Abbildung 2: Schlaf-fördernde Regionen**

mit limbischen Vorderhirnstrukturen (Septum, Amygdala, orbitofrontaler Kortex) nach. Zusätzlich existieren ausgehend vom basalen Vorderhirn deszendierende Projektionen zur Formatio reticularis im Mittelhirn. Elektrische Stimulation des basalen Vorderhirns hemmt die Aktivität in der Formatio reticularis des Mittelhirnes und kann schlaffördernd wirken. Inhibitorische Neurotransmitoren der Area praeoptica sind GABA- und Galantin-haltig.

NREM-S wird vor allem über eine neuronale Aktivierung der Area praeoptica erreicht, die zu einer Inhibition

verschiedener Arousal-Systeme führt. REM-S wird vor allem über eine Interaktion zwischen cholinergen und aminergen Neuronen im Hirnstamm kontrolliert. ACh-haltige Zellen des dorsolateralen und pedunkulopontinen Tegmentums aktivieren den Thalamus und produzieren eine Desynchronisation kortikaler Aktivität. Diese Neurone sind über polysynaptische deszendierende Wege auch für die Muskelatonie im REM-S verantwortlich. Wahrscheinlich sind ACh, Glutamat und andere Neurotransmitter wichtig zur neuronalen Aktivierung der medialen Medulla oblongata, die daraufhin über Glyzin eine Hyperpolarisation und Inhibition von Motoneuronen im Spinalmark und im Hirnstamm bewirkt. Die exzitatorischen Signale des Nucleus ruber sowie des Locus coeruleus werden ebenfalls reduziert und sind somit insgesamt für die Atonie im REM-Schlaf verantwortlich. Siehe hierzu auch **Abbildung 2**.

Die *somnogene Substanz* (endogen, Schlaf-anstossend) Adenosin (AD) wird im basalen Vorderhirn während des Wachzustandes akkumuliert und im nachfolgenden Schlaf vermindert. AD führt zu einer Disinhibition der schlaffördernden Neurone in der Area praeroptica. Die Gabe eines Adenosin-Agonisten bewirkt entsprechend eine Zunahme der Delta-Frequenzen im EEG, Antagonisten wie Koffein führen umgekehrt zu einer Blockierung der Delta-Frequenzen und zu erhöhter Wachheit.

## Referenzen

- Horne J. *Why We Sleep*. New York: Oxford Univ Press, 1988
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 1937; 21: 127-141
- Berger H. Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *J Psychol Neurol* 1930; 40: 160-179
- von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930; 71: 249-259
- Moruzzi G, Mangoun H. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455-473
- Hess WR. Das Schlafsyndrom als Folge diencephaler Reizung. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 1944: 305-344
- Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953; 118: 273-274
- Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957; 9: 673-690
- Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 591-605
- Illnerova H, Borbely AA, Wirz-Justice A, Prasko J. Circadian rhythmicity: from basic science to clinical approach. *Suppl Clin Neurophysiol* 2000; 53: 339-347
- Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 195-204
- Rechtschaffen A, Kales AA. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1968
- Carskadon MA, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement W (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier, Philadelphia, 2005: 13-23
- Gastaut Y. Negative points evoked on the vertex; their pathological and psychophysiological significance. *Rev Neurol (Paris)* 1953; 89: 382-399
- Sato S. Electroencephalographic correlates of sleep. In: Bazil CW, Malow B, Sammaritano M (eds): *Sleep and Epilepsy*. Amsterdam: Elsevier, 2002: 65-77
- Santamaria J, Chiappa KH. The EEG of drowsiness in normal adults. *J Clin Neurophysiol* 1987; 4: 327-382
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. *J Neurophysiol* 1938; 1: 413-430
- Niedermeyer E. Sleep and EEG. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (eds): *Electroencephalography*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Williams, 2005: 193-207
- Steriade M, Amzica F. Slow sleep oscillation, rhythmic K-complexes, and their paroxysmal developments. *J Sleep Res* 1998; 1: 30-35
- Amzica F, Steriade M. The functional significance of K-complexes. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 139-149
- Steriade M, Gloor P, Llinas RR et al. Report of IFCN Committee on basic mechanisms. *Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 481-508
- Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of Encephalography*. Cambridge, MA: Addison-Wesley, 1950
- Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC et al. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107: 439-450
- Terzano MG, Parrino L, Rosa A et al. CAP and arousals in the structural development of sleep: an integrative perspective. *Sleep Med* 2002; 3: 221-229
- Terzano MG, Monge-Strauss MF, Mikol F et al. Cyclic alternating pattern as a provocative factor in nocturnal paroxysmal dystonia. *Epilepsia* 1997; 38: 1015-1025
- Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC. Modifications of cyclic alternating pattern in sleep apnea syndrome. *Eur Neurol* 1990; 30: 235-240
- Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP et al. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 86-93
- Mizuno S, Kameda A, Inagaki T, Horiguchi J. Effects of donepezil on Alzheimer's disease: the relationship between cognitive function and rapid eye movement sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 660-665
- Czeisler CA, Zimmerman JC, Ronda JM et al. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep* 1980; 2: 329-346
- Zulley J, Campbell SS. Napping behavior during "spontaneous internal desynchronization": sleep remains in synchrony with body temperature. *Hum Neurobiol* 1985; 4: 123-126
- Zulley J, Wever R, Aschoff J. The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch* 1981; 391: 314-318
- Raymann RJ, Swaab DF, Van Someren EJ. Cutaneous warming promotes sleep onset. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: 1589-1597
- Espana RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep* 2004; 27: 811-820
- Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. Ascending conduction in reticular activating system, with special reference to the diencephalon. *J Neurophysiol* 1951; 14: 461-477

35. Ganji SS, Ferriss GS, Rao J, Furlow J. Hypersomnia associated with a focal pontine lesion. *Clin Electroencephalogr* 1996; 27: 52-56
36. Hess CW, Bassetti C. Neurology of consciousness and of consciousness disorders. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83: 212-219
37. Magoun HW. An ascending reticular activating system in the brain stem. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1952; 67: 145-154
38. Villablanca J. The electrocorticogram in the chronic cerveau isole cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 576-586
39. Hess WR. *The Functional Organization of the Diencephalon*. New York: Grune and Stratton, 1957
40. Sallanon M, Sakai K, Buda C et al. Increase of paradoxical sleep induced by microinjections of ibotenic acid into the ventrolateral part of the posterior hypothalamus in the cat. *Arch Ital Biol* 1988; 126: 87-97
41. Stewart DJ, MacFabe DF, Vanderwolf CH. Cholinergic activation of the electrocorticogram: role of the substantia innominata and effects of atropine and quinuclidinyl benzilate. *Brain Res* 1984; 322: 219-232
42. Jouvet M, Pujol JF. Role of monoamines in the regulation of alertness. *Neurophysiological and biochemical study. Rev Neurol (Paris)* 1972; 127: 115-138
43. Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol* 1972; 64: 166-307
44. Arvidsson U, Cullheim S, Ulfhake B et al. Quantitative and qualitative aspects on the distribution of 5-HT and its coexistence with substance P and TRH in cat ventral medullary neurons. *J Chem Neuroanat* 1994; 7: 3-12
45. Nishino S, Ripley B, Overeem S et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40
46. Willie JT, Renthal W, Chemelli RM et al. Modafinil more effectively induces wakefulness in orexin-null mice than in wild-type littermates. *Neuroscience* 2005; 130: 983-995
47. Sakurai T. Orexin: a link between energy homeostasis and adaptive behaviour. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 353-360
48. Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 231-241
49. Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2001; 106: 699-715
50. Espana RA, Plahn S, Berridge CW. Circadian-dependent and circadian-independent behavioral actions of hypocretin/orexin. *Brain Res* 2002; 943: 224-236
51. Espana RA, Valentino RJ, Berridge CW. Fos immunoreactivity in hypocretin-synthesizing and hypocretin-1 receptor-expressing neurons: effects of diurnal and nocturnal spontaneous waking, stress and hypocretin-1 administration. *Neuroscience* 2003; 121: 201-217
52. Berridge CW, Espana RA. Hypocretins: waking, arousal, or action? *Neuron* 2005; 46: 696-698
53. Baumann CR, Stocker R, Imhof HG et al. Hypocretin-1 (orexin A) deficiency in acute traumatic brain injury. *Neurology* 2005; 65: 147-149
54. Batini C, Moruzzi G, Palestini M et al. Effects of complete pontine preparation. *Arch Ital Biol* 1959; 97: 1-12

#### Korrespondenzadresse

**Dr. Barbara Schäuble**

Abteilung für EEG und Epileptologie

Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik

Inselspital

CH 3010 Bern

Tel. 0041 31 632 9465

Fax 0041 31 632 9448

barbara.schaeuble@insel.ch