

# Update Schlafmedizin

Herausgegeben von

Kurt Rasche

Gerhard Schultze-Werninghaus



Duster-Verlag Dr. Karl Feistle

2. überarbeitete und  
erweiterte Auflage

Update  
Schlafmedizin

2. wesentlich überarbeitete und  
erweiterte Auflage

Mit Beiträgen von

- C. Becker-Carus
- P. Clarenbach
- P. Dorow
- H.-W. Duchna
- I. Fietze
- G. Hajak
- H. Hein
- S. Kotterba
- T.H. Müller
- M. Orth
- E. Paditz
- B. Paterok
- T. Penzel
- J.-H. Peter
- W.J. Randerath
- K. Rasche
- K.-H. Rühle
- B. Sanner
- T. Schäfer
- M.E. Schläfke
- B. Schönhofer
- G. Schultze-Werninghaus
- H. Teschler
- S. Thalsofer
- J.W. Walther
- T.E. Wessendorf

# Update

# Schlafmedizin

---

2. wesentlich überarbeitete und  
erweiterte Auflage

Herausgegeben von  
Kurt Rasche und  
Gerhard Schultze-Werninghaus



Dusterl-Verlag Dr. Karl Feistle  
München – Orlando

Prof. Dr. K. Rasche  
Lungenzentrum, Kliniken St. Antonius  
Akademisches Lehrkrankenhaus der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Vogelsangstraße 106,  
42109 Wuppertal

Prof. Dr. G. Schultze-Werninghaus  
Klinik für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und  
Beatmungsmedizin,  
Berufsgenossenschaftliches Univer-  
sitätsklinikum Bergmannsheil GmbH  
Bürkle-de-la-Camp Platz 1  
44789 Bochum

Soweit in diesem Buch eine Dosierung oder eine Applikation ange-  
geben wird, haben Autoren, Herausgeber und Verlag größtmögli-  
che Sorgfalt beachtet. Jeder Leser ist aufgefordert, die  
Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen.

In diesem Buch sind die Stichwörter, die zugleich eingetragene  
Warenzeichen sind, als solche nicht immer besonders kenntlich  
gemacht. Es kann aus der Bezeichnung der Ware mit dem dafür  
eingetragenen Warenzeichen nicht geschlossen werden, daß die  
Bezeichnung ein freier Warenname ist.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Ver-  
breitung sowie der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

©2009, 2003 by Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle GmbH & Co. KG  
München-Deisenhofen

(ISBN 1. Auflage: 3-87185-326-7)

Satz: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle

Druck: Druckerei A. Butz, München

Printed in Germany

gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier

ISBN 978-3-87185-372-2

# Vorwort zur 2. Auflage

Die 2. Auflage des Buches *Update Schlafmedizin* erscheint 6 Jahre nach der Erstauflage. In diesen Jahren konnte sich die Schlafmedizin fest im Fächerkanon der großen Zahl medizinischer Fachgebiete etablieren. In Deutschland wurde die Schlafmedizin sogar in die Weiterbildungsordnung der Ärzte als sogenannte Zusatzqualifikation aufgenommen. Diese Entwicklung war nur möglich durch den unaufhörlich fortgesetzten wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn über die Bedeutung der Schlafmedizin für alle Bereiche der Medizin.

Alleine die neueren Erkenntnisse über schlafbezogenen Atmungsstörungen als einen Teilaspekt der Schlafmedizin haben das medizinische Denken der letzten Jahre entscheidend beeinflusst. Zum einen ist noch klarer geworden, dass es sich bei dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom wirklich um eine Volkskrankheit, vergleichbar der arteriellen Hypertonie oder dem Diabetes mellitus, handelt. Der Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen wurde immer deutlicher, so dass die Schlafapnoe mittlerweile ein allgemein anerkannter Risikofaktor für Arteriosklerose, Hypertonie und

Schlaganfall darstellt. Evidenzbasiert ist mittlerweile auch die Erkenntnis, dass die nächtliche CPAP-Therapie zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose der Patienten im Sinne einer eindeutigen Mortalitätsenkung beiträgt. Neue Therapieverfahren wie die adaptive Servoventilation bei komplexen schlafbezogenen Atmungsstörungen, z.B. in Folge einer Linksherzinsuffizienz, sind hinzugekommen. Immer klarer zeigt sich aber auch, welches Risiko Schlafapnoe-Patienten für die Verkehrssicherheit oder andere unfallgefährdete Tätigkeiten darstellen, so dass diese Erkenntnisse mittlerweile in den Richtlinien der gesetzlichen Unfallversicherung wie auch in der Fahrerlaubnisverordnung Berücksichtigung finden.

Wir hoffen, dass es mit der Neuauflage des *Update Schlafmedizin* wiederum gelungen ist, die wichtigsten Themen des Fachgebietes in jeweils kurzen Übersichtsartikeln unter Berücksichtigung der neueren Erkenntnisse der letzten Jahre darzustellen. Den Autoren, die allesamt namhafte Experten aus verschiedenen Bereichen der Schlafmedizin sind, danken wir ganz herzlich für die erneute überaus engagierte Hilfe bei der Realisierung des Buches.

*Wuppertal und Bochum, Februar 2009*

*Kurt Rasche  
und  
Gerhard Schultze-Werninghaus*



# Vorwort zur 1. Auflage

## Von der Wach- zur Schlafmedizin

Gestörter Schlaf führt zu physischen, psycho-mentalenen wie auch sozialen Defiziten. Gestörter Schlaf manifestiert sich als Störung der Schlafstruktur oder auch der zeitlichen Schlafverteilung. Primär ungestörter Schlaf kann aber auch Ursache von Störungen anderer Organfunktionen (z.B. der Atmung oder des Kreislaufs) sein, dieses insbesondere bei Vorliegen einer entsprechenden Organerkrankung. Die Organfunktionsstörung kann wiederum eine Schlafstörung im engeren Sinne nach sich ziehen. In jedem Fall stellt das Vorhandensein physiologischer Schlafverhältnisse einschließlich der schlafbezogenen Normalfunktion der sonstigen Organsysteme eine nahezu unabdingbare Voraussetzung für Gesundheit als dem Zustand körperlichen, geistigen, seelischen und sozialen Wohlbefindens dar.

In diesem Zusammenhang haben die Erkenntnisse der Schlafmedizin (Somnologie), einem noch jungen interdisziplinären Fachgebiet der Medizin, belegt, dass der Schlaf nicht nur in der Lage ist, Gesundheit zu erhalten, sondern auch Krankheit zu bewirken. Aus dieser Erkenntnis heraus ist gerade in den letzten Jahren deutlich geworden, dass medizinische Diagnostik und Therapie völlig unzureichend ist, wenn sie nur zeitlich punktuelle Befunde, z.B. morgens um 9 Uhr, erhebt und behan-

delt und davon ausgeht, dass von diesem Zeitpunkt auf den Rest des Tages zu schließen ist. Forschungsergebnisse der Chronobiologie gewinnen daher immer mehr für medizinische Entscheidungsprozesse an Bedeutung. In diagnostischer Hinsicht findet dieses seinen Ausdruck in der zunehmenden Zahl an Untersuchungsmethoden, die auf Zeitreihenanalysen basieren: z.B. das Langzeit-Elektrokardiogramm, die Langzeit-Blutdruckmessung, die Langzeit-pH- und Druckmessung der Speiseröhre oder das Langzeit-EEG. Diese Untersuchungen wurden etabliert auf eben der Erkenntnis heraus, dass punktuelle Messungen der jeweiligen Parameter nicht in der Lage sind, das Ausmaß der vorliegenden Störung sinnvoll zu quantifizieren. Es sind aber auch gerade die diagnostischen Instrumente der modernen Schlafmedizin, die sich schon seit Jahren solcher Zeitreihenanalysen bedienen. Den diagnostischen "Goldstandard" stellt hierbei die Polysomnographie dar. Wegen der oben erwähnten vielfältigen Facetten des Schlafs ist eine derartig aufwendige schlafmedizinische Diagnostik in vielen Fällen unbedingt erforderlich, will man nicht dem Fehler einer Simplifizierung schlafmedizinischer Fragestellungen unterliegen. Es sind aber auch therapeutische Probleme, die ohne chronobiologischen Ansatz nicht ad-

äquat gelöst werden können. Hierbei muss etwa an eine den zirkadianen Veränderungen angepasste medikamentöse Therapie gedacht werden, z.B. eine chronobiologisch adaptierte Medikation der obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Die chronobiologische Betrachtungsweise von Krankheiten musste zwangsläufig auch zu einer intensiveren Beschäftigung mit dem Schlaf als ultradianer Einheit innerhalb der zirkadianen Rhythmik führen. Hieraus entwickelte sich die Schlafmedizin, die heute ein international fest etabliertes, multidisziplinäres Fachgebiet darstellt. Die Schlafmedizin beschäftigt sich mit der Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen, für die die "Internationale Klassifikation von Schlafstörungen" (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) derzeit maßgeblich ist. Die hierin aufgeführten Schlafstörungen werden vier Gruppen, den Dys- und Parasomnien, den Schlafstörungen bei organischen oder psychiatrischen Erkrankungen und den vorgeschlagenen Schlafstörungen zugeordnet. Das von seiner klinischen Relevanz her wichtigste Krankheitsbild, das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom, wird den Dyssomnien zugeordnet. Zu den Schlafstörungen bei internistischen Erkrankungen zählen weiterhin aber auch sekundäre schlafbezogene Atmungsstörungen infolge kardialer Grunderkrankungen, wie z.B. die Cheyne-Stokes-Atmung bei Linksherzinsuffizienz, oder broncho-pulmonaler Grunderkrankung, wie z.B. schlafbezogene Sauerstoffentsättigungen bei

chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung. Bei diesen Schlafstörungen wird besonders deutlich, welchen enormen Einfluss der Schlaf auf Organsysteme haben kann und dass viele nur am Tage betrachtete Erkrankungen durch den Schlaf erheblich moduliert werden können.

In unserer pathophysiologischen Betrachtungsweise von Erkrankungen werden wir uns also wegbewegen müssen von der alleinigen *Wachmedizin* hin zur *Schlafmedizin*. Folgerichtig wäre für die Zukunft zu fordern, dass z.B. Lehrbuchdarstellungen von Erkrankungen nicht nur die klassischen "wachmedizinischen" Kapitel wie z.B. "Epidemiologie", "Pathogenese", "Diagnostik", "Therapie" und "Prognose" abhandeln, sondern zusätzlich einen Abschnitt wie "Schlafmedizinische Aspekte" oder "Besonderheiten der Erkrankung im Schlaf" enthalten. Nur so würde den in den letzten Jahren exponentiell wachsenden Erkenntnissen der Schlafmedizin Rechnung getragen.

Das vorliegende Buch "Update Schlafmedizin" soll diese Entwicklung beschleunigen, in dem es einen aktuellen Überblick über den somnologischen Wissensstand gibt. Führende Experten der verschiedenen in Deutschland etablierten Schlafzentren haben hierzu dankenswerter Weise ihren Beitrag geleistet. Hierdurch kam eine sehr umfassende Abhandlung der Schlafmedizin mit besonderer Betonung der für den Pneumologen besonders bedeutenden schlafbezogenen Atmungsstörungen zustande.

Wuppertal und Bochum, Dezember 2002

Kurt Rasche  
und  
Gerhard Schultze-Werninghaus

# Zum Geleit Woran stirbt ein Apnoe-Patient?

Vor 11 Jahren schrieb ich ein Editorial mit dem Titel "Schlafapnoe: harmloses Symptom, Risikofaktor oder behandlungsbedürftige Krankheit?" [Med. Klin. 86, 51-52 (1991)]. 3 Jahre vorher waren in "Chest" zwei Studien erschienen, die zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen gekommen waren. Eine retrospektive Studie aus Detroit von He et al. [Chest 94, 9-14 (1988)], schien zu beweisen, dass die Mortalität von Männern mit obstruktiver Schlafapnoe signifikant erhöht ist und durch eine adäquate Behandlung gesenkt werden kann. Schon im übernächsten Heft veröffentlichten aber Gonzalez-Rothi et al. aus Gainesville/Florida eine retrospektive Studie aus dem gleichen Zeitraum von 1978 bis 1986, die zu völlig anderen Ergebnissen kam [Chest 94, 678-679 (1988)]: Die Apnoepatienten hatten weder eine erhöhte Mortalität, noch starben sie überwiegend nachts. Kurz darauf erschien eine weitere retrospektive Studie von Hung et al. aus Australien, in der gezeigt werden konnte, dass Postinfarktpatienten einen fünf-fach höheren Apnoeindex hatten als gesunde Vergleichspersonen. Gleichzeitig waren aber auch andere Risikofaktoren wie Nikotinabusus 3-mal, Hypertonie 4-mal und Diabetes 5-mal so häufig vertreten [Lancet 336, 261-264 (1990)].

Alle drei Studien sind methodisch angreifbar und zeigen das ganze Dilem-

ma, in dem wir uns befinden: Epidemiologische Studien über den kausalen Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und kardiovaskulären Erkrankungen leiden zwangsläufig unter dem Einfluss von "Confounders", von denen die Adipositas ganz im Vordergrund steht. Hinzu kommen gravierende Unterschiede in den angewandten Techniken zur Evaluation des Schweregrades der schlafbezogenen Atemstörung. Im Gegensatz zu retrospektiven sind prospektive Studien sehr viel aussagekräftiger, haben aber das Handicap, dass es viele Jahre, vielleicht sogar Jahrzehnte dauert, bis sich eine kardiovaskuläre Erkrankung als mutmaßliches Ergebnis einer obstruktiven Schlafapnoe manifestiert. Leider gibt es bis heute kein der menschlichen Schlafapnoe identisches Tiermodell, an dem sich kardiovaskuläre Langzeiteffekte der Schlafapnoe studieren ließen.

Methodisch einwandfreie epidemiologische Untersuchungen, die Alter, Adipositas und andere Störgrößen berücksichtigen, beweisen eine eindeutige, aber quantitativ nur mäßige Assoziation zwischen obstruktiver Schlafapnoe und arterieller Hypertonie. Die bisher größte Querschnittsanalyse der "Sleep Heart Health Study" an 6.132 Patienten [Nieto et al.: JAMA 283, 1829-1836 (2000)] hat bei hochgradiger obstruktiver Schlafapnoe (AHI > 30) nur eine Odds ratio von 1,37 ge-

funden. Eine höhere Odds ratio von 3,1 ergab sich in der kleineren Visconsin Sleep Cohort Study an 1.069 Probanden [Young et al.: Arch. Intern. Med. 157, 1746-1752 (1997)]. In einem prospektiven Follow-up an 893 Patienten kam die Neuentwicklung einer Hypertonie während des Beobachtungszeitraums von 4 bis 8 Jahren beim Vorhandensein eines Schlafapnoesyndroms (AHI > 15) mit einer Odds ratio von 2,89 häufiger vor als in der Kontrollgruppe [Peppard et al.: N. Engl. J. Med. 342, 1378-1384 (2000)]. An einem Kausalzusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und Hypertonie kann somit kein Zweifel bestehen.

Weit problematischer ist die Beweislage beim Schlaganfall und bei der koronaren Herzkrankheit, und am kompliziertesten sind die pathophysiologischen Interaktionen zwischen Schlafapnoesyndrom und Herzinsuffizienz. Hier sind Ursache und Folge in der Regel vertauscht, indem es meist die Herzinsuffizienz ist, die zur schlafbedingten Atmungsstörung führt und nicht umgekehrt. Je schwerer die linksventrikuläre Pumpfunktionsstörung, umso ausgeprägter sind ein zentrales Schlafapnoesyndrom und das periodische Atemmuster einer Cheyne-Stokes-Atmung. Kein Zweifel kann aber auch daran bestehen, dass ein unbehandeltes obstruktives Schlafapnoesyndrom seinerseits eine vorhandene Linksherzinsuffizienz infolge der nächtlichen intrathorakalen Druckschwankungen erheblich verschlechtern kann. Cheyne-Stokes-Atmung mit zentraler Schlafapnoe ist in der Literatur bei 30 – 40% der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz beobachtet worden.

Sie ist ein pathophysiologischer Circulus vitiosus, an dem Herzfunktion, Atemfunktion und autonomes Nervensystem beteiligt sind. Wenn auch erhöhte intrathorakale Druckschwankungen im Gegensatz zur obstruktiven Apnoe keine Rolle spielen, dürfte sich die Cheyne-Stokes-Atmung aber durch die episodischen Hypoxien, die Arousals und den erhöhten Sympathikustonus ebenfalls sehr ungünstig auf die Prognose der Herzinsuffizienz auswirken.

Zurück zur Frage, woran ein Schlafapnoeiker stirbt. Dass er am Steuer einschläft und über ein Brückengelände fährt, kann eine optimale CPAP-Therapie vermeiden. Noch wissen wir aber nicht, ob die CPAP-Therapie auch vermeiden kann, dass er an Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz stirbt. Wir wissen einfach gegenwärtig noch viel zu wenig über die Auswirkungen der obstruktiven und der zentralen Schlafapnoe auf die Entstehung oder die Progression einer kardiovaskulären Erkrankung. Letztlich wissen wir auch noch nicht, ob die Behandlung einer schlafassoziierten Atemstörung den "Endpunkt" verschiebt und die Lebenserwartung des Patienten verlängert. Dennoch muss durchaus diskutiert werden, ob ein asymptomatisches und erst durch Polysomnographie diagnostiziertes obstruktives Schlafapnoesyndrom in gleicher Weise als Risikofaktor zu behandeln ist wie eine Hypercholesterinämie, die ja auch behandelt wird, obwohl der Patient von ihr nichts spürt. Wenn wir dies bejahen, ist die effiziente Therapie einer Schlafapnoe mehr als bloße Schlaflaborkosmetik.

# Inhalt

|  |     |   |     |
|--|-----|---|-----|
| Vorwort zur 2. Auflage · · · · ·   | V   | Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Linksherzinsuffizienz · · · · ·   | 70  |
| Vorwort zur 1. Auflage   |     | <i>S. Thalhofer und P. Dorow</i>  |     |
| Von der Wach- zur Schlafmedizin  | VII |   |     |
| Zum Geleit:  |     | Unterschiede zwischen obstruktiven Schlafapnoe-Syndromen im Kindes- und Erwachsenenalter ·                    | 88  |
| Woran stirbt ein Apnoe-Patient? ·  | IX  | <i>E. Paditz</i>  |     |
| Autoren · · · · ·  | XII | Schlafapnoe bei Frauen · · · · ·  | 93  |
| Physiologie des Schlafes · · · · ·   | 1   | <i>M. Orth, S. Kotterba, J.W. Walther, K. Rasche, G. Schultze-Werninghaus und H.-W. Duchna</i>                |     |
| <i>M.E. Schläpke und T. Schäfer</i>  |     | Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen · · · · ·   | 103 |
| Systematik schlafmedizinischer Diagnostik · · · · ·  | 13  | <i>T.E. Wessendorf und H. Teschler</i>  |     |
| <i>T. Penzel und J.-H. Peter</i>   |     | Langzeit-Compliance der CPAP-Therapie – aktueller Stand, Prädiktoren und Interventionsmöglichkeiten · · · · · | 113 |
| Die Internationale Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine (AASM). Schwerpunkt: Schlafbezogene Atmungsstörungen · · · | 22  | <i>M. Orth, S. Kotterba, J.W. Walther, K. Rasche, H. Hein, G. Schultze-Werninghaus und H.-W. Duchna</i>       |     |
| <i>H.-W. Duchna</i>  |     | Intraorale Therapiegeräte bei schlafbezogenen Atmungsstörungen · · · · ·                                      | 124 |
| Differentialdiagnose der Hypersomnie · · · · ·   | 33  | <i>B. Schönhofer</i>  |     |
| <i>S. Kotterba, M. Orth und K. Rasche</i>  |     | Medikamentöse Therapie der Insomnie · · · · ·   | 129 |
| Nicht-Labor-Monitoring-Geräte in der schlafmedizinischen Diagnostik · · · · ·  | 46  | <i>G. Hajak und P. Clarenbach</i>   |     |
| <i>I. Fietze und T. Penzel</i>   |     | Nichtmedikamentöse Therapie der Insomnie · · · · ·  | 139 |
| Begutachtung in der Schlafmedizin · · · · ·  | 55  | <i>T.H. Müller, B. Paterok und C. Becker-Carus</i>  |     |
| <i>W.J. Randerath und K.-H. Rühle</i>  |     |   |     |
| Kardiovaskuläres Risiko und Schlaf · · · · ·   | 63  |   |     |
| <i>B. Sanner</i>   |     |   |     |

# Autoren

**Becker-Carus**, Prof. Dr. phil. C.  
Psychologisches Institut II  
Universität Münster  
Fliednerstraße 21  
48149 Münster  
[becarus.c@psy.uni-muenster.de](mailto:becarus.c@psy.uni-muenster.de)

**Clarenbach**, Prof. Dr. med. P.  
Klinik für Neurologie  
Johannesstift  
Evangelisches Krankenhaus Bielefeld  
Schildescher Straße 99  
33611 Bielefeld  
[Peter.Clarenbach@evkb.de](mailto:Peter.Clarenbach@evkb.de)

**Dorow**, Prof. Dr. med. P.  
Pneumologisches und  
Schlafmedizinisches Zentrum  
DRK-Kliniken Berlin Mitte  
Drontheimer Straße 39  
13359 Berlin  
[email@prof.dorow.de](mailto:email@prof.dorow.de)

**Duchna**, Prof. Dr. med. H.-W.  
Klinik für Pneumologie, Allergologie,  
Schlaf- und Beatmungsmedizin,  
Berufsgenossenschaftliches Univer-  
sitätsklinikum Bergmannsheil GmbH  
Bürkle-de-la-Camp Platz 1  
44789 Bochum  
[hans-werner.duchna@rub.de](mailto:hans-werner.duchna@rub.de)

**Fietze**, PD Dr. med. I.  
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches  
Zentrum, Medizinische Klinik für  
Kardiologie und Angiologie, CC13  
Charité, Universitätsmedizin Berlin  
Luisenstraße 13  
10117 Berlin  
[ingo.fietze@charite.de](mailto:ingo.fietze@charite.de)

**Hajak**, Prof. Dr. med. G.  
Klinik und Poliklinik für  
Psychiatrie und Psychotherapie  
Universität Regensburg  
Universitätsstraße 84  
93092 Regensburg  
[goeran.hajak@medbo.de](mailto:goeran.hajak@medbo.de)

**Hein**, Dr. med. H.  
Bahnhofstraße 9  
21465 Reinbeck

**Kotterba**, Prof. Dr. med. S.  
Klinik für Neurologie  
Ammerland-Klinik GmbH  
Lange Straße 38  
26655 Westerstede  
[sylvia.kotterba@ammerland-klinik.de](mailto:sylvia.kotterba@ammerland-klinik.de)

**Müller**, Dr. phil. T.H.  
Klinik für Neurologie  
Sektion Schlafmedizin  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
48149 Münster  
[muellert@uni-muenster.de](mailto:muellert@uni-muenster.de)

**Orth**, Prof. Dr. med. M.  
Theresienkrankenhaus und St.  
Hedwig-Klinik GmbH  
Akademisches Lehrkrankenhaus der  
Universität Heidelberg  
Medizinische Klinik III  
Pneumologie, Pneumologische  
Onkologie, Allergologie,  
Schlaf- und Beatmungsmedizin  
Bassermannstraße 1  
68165 Mannheim  
[Maritta.Orth@ruhr-uni-bochum.de](mailto:Maritta.Orth@ruhr-uni-bochum.de)

**Paditz**, Prof. Dr. med. E.  
Ethikkommission der Medizinischen  
Fakultät Carl-Gustav-Carus der  
Technischen Universität Dresden  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
[EPaditz@web.de](mailto:EPaditz@web.de)

**Paterok**, Dipl.-Psych. Dr. phil. B.  
Psychologische Praxis  
Prinzipalmarkt 30/31  
48143 Münster  
[beate-paterok@t-online.de](mailto:beate-paterok@t-online.de)

**Penzel**, Prof. Dr. rer. physiol. T.  
Charité Universität Medizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin  
[thomas.penzel@charite.de](mailto:thomas.penzel@charite.de)

**Peter**, Prof. Dr. Dr. J.-H.  
Klinik für Innere Medizin  
Schwerpunkt Pneumologie  
Universitätsklinikum Marburg  
Baldingerstraße 1  
35033 Marburg

**Randerath**, Prof. Dr. W.J.  
Krankenhaus Bethanien  
Klinik für Pneumologie  
Schlaf- und Beatmungsmedizin  
Auf der Höher Straße 169-175  
42699 Solingen  
[randerrath@klinik-bethanien.de](mailto:randerrath@klinik-bethanien.de)

**Rasche**, Prof. Dr. med. K.  
Lungenzentrum, Kliniken St. Antonius  
Akademisches Lehrkrankenhaus der  
Heinrich-Heine-Univ. Düsseldorf  
Vogelsangstraße 106  
42109 Wuppertal  
[kurt.rasche@antonius.de](mailto:kurt.rasche@antonius.de)

**Rühle**, Prof. Dr. med. K.-H.  
Klinik Ambrock, Klinik für Pneumo-  
logie, Allergologie und Schlafmedizin  
Universität Witten/Herdecke  
Ambrocker Weg 60  
58091 Hagen  
[klinik-ambrock.pneumo@t-online.de](mailto:klinik-ambrock.pneumo@t-online.de)

**Sanner**, Prof. Dr. med. B.  
Bethesda Krankenhaus  
Akademisches Lehrkrankenhaus der  
Ruhr-Universität Bochum  
Hainstraße 36  
42109 Wuppertal  
[Bernd.Sanner@Bethesda-Wuppertal.de](mailto:Bernd.Sanner@Bethesda-Wuppertal.de)

**Schäfer**, Prof. Dr. med. T.  
Institut für Klinische Physiologie  
an der Medizinischen Fakultät  
Ruhr-Universität Bochum  
44780 Bochum  
[Thorsten.Schaefer@rub.de](mailto:Thorsten.Schaefer@rub.de)

**Schläfke**, Prof. Dr. M.E.  
Institut für Klinische Physiologie  
HELIOS-Klinik Hagen Ambrock  
58091 Hagen  
[Marianne.E.schlaefke@rub.de](mailto:Marianne.E.schlaefke@rub.de)

**Schönhofner**, Prof Dr. med. B.  
Abteilung für Pneumologie, internistische Intensivmedizin und Schlafmedizin, Krankenhaus Oststadt-Heidehaus  
Klinikum Region Hannover  
Podbielskistraße 380  
30659 Hannover  
[Bernd.Schoenhofer@t-online.de](mailto:Bernd.Schoenhofer@t-online.de)

**Schultze-Werninghaus**, Prof. Dr. G.  
Klinik für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH  
Bürkle-de-la-Camp Platz 1  
44789 Bochum  
[gerhard.schultze-werninghaus@rub.de](mailto:gerhard.schultze-werninghaus@rub.de)

**Teschler**, Prof. Dr. med. H.  
Abteilung Pneumologie/Schlafmedizin  
Ruhrlandklinik – Universitätsklinik  
Tüschener Weg 40  
45239 Essen  
[helmut.teschler@ruhrlandklinik.de](mailto:helmut.teschler@ruhrlandklinik.de)

**Thalhofer**, Priv.-Doz. Dr. med. S.  
Schwerpunktpraxis für Pneumologie, Onkologie und Schlafmedizin  
Argentinische Allee 1  
14163 Berlin  
[pneumologe@gmx.de](mailto:pneumologe@gmx.de)

**Walther**, Dr. med. J.W.  
Klinik für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH  
Bürkle-de-la-Camp Platz 1  
44789 Bochum  
[joerg.walther@rub.de](mailto:joerg.walther@rub.de)

**Wessendorf**, Dr. med. T.E.  
Abteilung Pneumologie/Schlafmedizin  
Ruhrlandklinik – Universitätsklinik  
Tüschener Weg 40  
45239 Essen  
[thomas.wessendorf@ruhrlandklinik.de](mailto:thomas.wessendorf@ruhrlandklinik.de)

# Physiologie des Schlafes

M.E. Schläfke und T. Schäfer

## Am Schlaf beteiligte Strukturen

---

Das Adrenalin- und Locus coeruleus-System, das serotonerge und Raphe-System, der Hypothalamus, das thalamokortikale System und das retikuläre aktivierende System (RAS) bilden bedeutende Elemente des komplexen Netzwerkes für die Schlaf-Wach-Regulation.

Dem Hypothalamus kommt als koordinierendem System eine Schlüsselrolle zu. Er ist für die rhythmische Vigilanz, die Schlaf-Wachregulation und die zirkadiane Periodik verantwortlich. Hier steht der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) mit der bedeutendsten Schrittmacherfunktion für die zirkadiane Periodik an erster Stelle. Er erhält seine Informationen über den retinohypothalamischen Trakt ohne Umschaltung direkt aus der kontralateralen peripheren Netzhaut. Visuelle Informationen erreichen ihn auch aus dem Nucleus geniculatum laterale und wiederum direkt ohne Umschaltung aus dem Chiasma opticum. Dendriten der SCN-Neurone führen zum Chiasma opticum. Der SCN erhält ferner serotonerge Eingänge aus dem medialen Nucleus raphe. Seine Efferenzen sendet der SCN zu vielen hypothalamischen Kernen, zur Hypophyse und zur Zirbeldrüse, zum Septum, Hirnstamm und zum

Rückenmark. Der SCN enthält größere Mengen an Vasopressin und Oxytocin. Ein markanter Zelltyp liegt direkt an den Kapillaren und gibt Neuro-modulatoren in die Blutbahn ab, welche die Zielorgane rhythmisch aktivieren können. So erreicht der SCN die Synchronisationen über gepulste Freisetzung von Hormonen und über rhythmische Entladungen seiner Neurone. Er selbst wird über Lichtinformationen im Dunkeln während des Schlafes, also während der subjektiven Nacht "mitgenommen". Licht in den ersten Stunden des nächtlich Schlafenden bewirkt Phasenverzögerungen der zirkadianen Rhythmen, Licht in den späten Stunden des nächtlich Schlafenden eine Phasenbeschleunigung. Dies wirkt sich z.B. in einem früheren Anstieg der Körpertemperatur aus. Während des subjektiven Tages hat Licht hierauf keinen Einfluss. Der molekulare Mechanismus benutzt Glutamat der Fasern des retinohypothalamischen Traktes, welches NMDA-Rezeptoren in den SCN-Neuronen aktiviert und  $Ca^{++}$  einströmen lässt. Dies führt zur Produktion von NO, welches sich in der Umgebung der aktivierten Zellen ausbreitet und deren Membranleitfähigkeiten synchronisiert. Die Synchronisation der spontan rhythmisch aktiven Zellen des SCN wird durch Expression von immediate early genes ge-

steuert. Bereits wenige Minuten nach Lichteinwirkung lässt sich in den Zellen des SCN die Aktivierung eines C-fos Proto-Onkogens nachweisen, ein Transkriptionsfaktor in den frühen Reaktionssystemen, die in die Regulation von Zellproliferation und Membrandifferenzierung eingreifen. Diese schnelle Expression des Transkriptionsfaktors wird durch Anstieg des cAMP oder  $Ca^{++}$  nach Eintreffen der Aktionspotentiale ausgelöst, welche die aktivierende Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors bewirken. Die zirkadiane Periodik der SCN-Neurone wird durch Feedback-Vorgänge zwischen Proteinen und deren Genen bestimmt. Die zwei Proteine "Clock" und "Cycle" verbinden sich zu einem Dimer, das im Zellkern an die DNA des per- und cry-Gens bindet. Die Genprodukte PER und CRY bilden mit dem so genannten Tau-Protein einen Komplex, der die Aktivität des Clock-Cycle-Dimers wiederum hemmt. Dies führt im Laufe eines Tages zu einer Verlangsamung der per- und cry-Transkription, womit der Feedback-Kreis geschlossen wird. Die Synchronisation dieses endogenen, etwa 24-stündigen Rhythmus auf den Hell-Dunkel-Zyklus erfolgt über eine glutamaterge Afferenz des retino-hypothalamischen Traktes.

Ein zweiter Schrittmacher des Hypothalamus wurde im ventromedialen Kern lokalisiert. Er ist mit dem SCN reziprok verbunden, beeinflusst die Rhythmen für Temperatur, Nahrungsaufnahme, Plasma-Glukose-Konzentration, Insulin und freie Fettsäuren, wobei die Rhythmisierungen mit denen der vom SCN gesteuerten Funktionen wiederum synchronisiert werden.

## Zirkadiane Rhythmen

### *Synchronisation im Dienste der Ökonomisierung*

Der für den Rhythmus von Licht, Dunkel und Temperatur, von Tag und Nacht zuständigen Erdumdrehung folgen alle pflanzlichen und tierischen Organismen mit vielfältigen Oszillationen ihrer Organfunktionen über zirka 24 Stunden. Die zirkadiane Rhythmizität der Organismen ist nicht einfach passive Konsequenz des Hell-Dunkel-Rhythmus, sondern Ergebnis der Aktivität organismusinterner Oszillatoren mit definierten Perioden, die von äußeren Zeitgebern (Sonne und Mond, Turmuhr, soziale Kontakte, Tagesprogramm, feste Mahlzeiten) synchronisiert oder mitgenommen werden. Die Oszillationsperioden der äußeren Zeitgeber und der biologischen Rhythmen sind gegeneinander meist phasenverschoben. Dies lässt sich durch Isolation von äußeren Zeitgebern erkennen. Es kommt bei Ausschaltung des Hell-Dunkel-Rhythmus im sogenannten Freilauf für zahlreiche Variablen zu einer geringfügigen Abweichung vom 24-Stunden-Rhythmus. Die endogenen Uhren können sich innerhalb bestimmter Grenzen an veränderte Zeitgeber anpassen. Der maximale "Mitnahmebereich" des Menschen liegt für die Körpertemperatur zwischen 23 und 27 Stunden, für die motorische Aktivität zwischen 20 und 32 Stunden. Außerhalb des Mitnahmebereiches kommt es zur Desynchronisation zwischen verschiedenen Rhythmen. Die Möglichkeit des Entrainments wird als Selektionsvorteil gedeutet, denn die Synchronisation des internen Milieus mit dem äußeren Licht-Dunkel-Rhyth-