

Schlaf aus neurologischer Sicht¹

Ramin Khatami

KompetenzZentrum für Schlafmedizin, Klinik Barmelweid, Switzerland

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Key points

Der klinisch tätige Neurologe sollte mit der Erkennung und Behandlung bestimmter neurologischer, schlafmedizinischer Erkrankungen vertraut sein. Die wichtigsten Erkrankungen werden kurz genannt und am Beispiel der Narkolepsie die neuesten Erkenntnisse der Forschung besprochen. Anschliessend wird auf physiologische Aspekte der Schlaf-Wach-Regulation und auf die Bedeutung des Schlafs auf die Kognition und die Hirnreifung eingegangen.

Schlafmedizinische Erkrankungen

Aus neurologischer Sicht sind «restless legs» (mit oder ohne «periodic limb movement» im Schlaf), Bewegungsstörungen im Schlaf (v.a. Non-REM- und REM-Schlaf-Parasomnien), epileptische Anfälle im Schlaf und die Narkolepsie die wichtigsten schlafmedizinischen Erkrankungen. Die Narkolepsie gilt zwar als seltene Erkrankung, ermöglicht aber als Modellerkrankung, physiologische bzw. pathophysiologische Vorgänge der Schlaf-Wach-Regulation zu verstehen. Bahnbrechend war die Entdeckung, dass eine Funktionsstörung oder das Fehlen der hypothalamischen Neuropeptide Hypokretine/Orexine beim Menschen und beim Tier zur Narkolepsie führt. Neue Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Hypokretine/Orexine auch eine basale Funktion für die emotionale Regulation, für das Belohnungslernen und für die Pathophysiologie von Suchterkrankungen haben. Die enge Assoziation der Narkolepsie/Kataplexie zum HLA-Status liess bereits früh an eine autoimmun vermittelte Erkrankung denken. Die kürzlich entdeckten Antikörper «trib₂» könnten die Hypothese einer Autoimmunerkrankung stützen [1]. Möglicherweise ergeben sich hieraus vielversprechende immunmodulierende Therapieansätze für die Behandlung der Narkolepsie. Eine zunehmende Bedeutung gewinnt auch die REM-Schlaf-Verhaltensstörung als Frühzeichen einer neurodegenerativen Erkrankung (z.B. Parkinson-Erkrankung). Hier bietet sich die Möglichkeit, zu einem frühen Zeitpunkt krankheitsverzögernde oder neuroprotektive Substanzen einzusetzen.

Schlaf-EEG-Parameter als Marker für die Schlaf-Wach-Regulation und Indikatoren der kortikalen Hirnreifung

Aus dem Frequenzspektrum des NREM-Schlaf-EEG können frequenzspezifische Marker extrahiert werden. Ein wichtiger Marker aus dem langsamwelligen Frequenzbereich (0,75–4,5 Hz) ist die «slow wave sleep activity» (SWA), mit deren Hilfe sich die homöostatische Schlaf-Wach-Regulation und möglicherweise die Hirnreifung im Kindes- und Jugendalter abbilden lassen.

Nach dem 2-Prozess-Modell von Borbely [2] wird der Zeitpunkt und die Dauer von Schlaf und Wachsein durch die Interaktion eines homöostatischen Prozesses S und eines zirkadianen Prozesses C reguliert. Der homöostatische Prozess S beschreibt die Einschlafneigung («Schlafdruck») als Funktion der Wachheit, während der zirkadiane Prozess C die wachunabhängige endogene Variation des Vigilanzniveaus über 24 Stunden definiert. Die Dynamik von Prozess S im Schlaf kann mittels SWA, Prozess C hingegen mit Hilfe der Körperkerntemperatur oder des Melatonins unter definierten Bedingungen bestimmt werden. Dies eröffnet die Möglichkeit, die Rolle dieser beiden basalen Prozesse für schlafmedizinische Erkrankungen zu untersuchen.

Neuere Studien weisen darauf hin, dass die SWA auch ein Marker für die kortikale Hirnreifung sein könnte. In Longitudinalstudien an Kindern und Jugendlichen blieb die SWA in einem Alter von 9 bis 11 Jahren weitgehend konstant, danach kam es zu einer deutlichen SWA-Abnahme um ca. 66% bis zum 16. Lebensjahr [3]. In einer Querschnittsuntersuchung zeigt sich zudem ein enger Zusammenhang zwischen der altersabhängigen Entwicklung der grauen Substanz und der SWA [4]. Niedrige SWA-Werte korrelierten lokal mit der Dicke der grauen Substanz. Einer Hypothese zufolge könnte die SWA ein Marker für das kortikale Pruning sein, ein Vorgang, der den Verlust von synaptischen Verbindungen während einer kritischen Entwicklungsperiode beschreibt. Ob die SWA lediglich als Marker die Hirnreifungsvorgänge widerspiegelt oder kausal damit in Verbindung steht, muss durch zukünftige Studien geklärt werden.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Ramin Khatami
KompetenzZentrum für Schlafmedizin
Klinik Barmelweid
CH-5017 Barmelweid
Schweiz
ramin.khatami@barmelweid.ch

¹ Nach einem Referat an der gemeinsamen Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie, der Schweizerischen Hirnschlaggesellschaft und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (Luzern, 19.–21.5.2011).

Schlaf und Neuroplastizität

Der Schlaf ist eine wichtige Voraussetzung für neuroplastische Veränderungen, wie z.B. beim Lernen. So konnte gezeigt werden, dass die Konsolidierung von Lerninhalten nicht nur ein zeit-, sondern ein schlafabhängiger Prozess ist. Uneinigkeit besteht darüber, ob lernassoziierte neuroplastische Veränderungen von spezifischen NREM-Schlaf-Stadien, REM-Schlaf oder der Abfolge von Schlafstadien abhängen. Für implizite motorische Aufgaben, die auf ein regional eng umschriebenes Kortexareal begrenzt sind, fand man in der Folgenacht in diesem Areal eine lokal erhöhte SWA [5]. Vergleichbare Beobachtungen liegen für LTD- (long-term depression) bzw. LTP- (long-term potentiation) ähnliche Paradigmen vor. Die SWA mag daher plastische Vorgänge widerspiegeln, die durch das Lernen getriggert wurden. Welche klinischen Konsequenzen aus diesen Hypothesen abzuleiten sind, werden zukünftige Studien zeigen. Die Unterbrechung schlafassoziierter neuroplastischer

Prozesse könnte an kognitiven Defiziten bei Demenzen oder bei Kindern mit einem Status epilepticus im «slow wave sleep» (ESES) sein bzw. Reparationsvorgänge nach Schlaganfall beeinflussen.

Key words: neurologische Schlafstörungen; Schlafhomöostase; Schlaf- und Hirnreifung; schlafassozierte Neuroplastizität

Literatur

- 1 Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest.* 2010;120:713–9.
- 2 Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1:195–204.
- 3 Campbell IG, Feinberg I. Longitudinal trajectories of non-rapid eye movement delta and theta EEG as indicators of adolescent brain maturation. *PNAS.* 2009;106:5177–80.
- 4 Buchmann A, Ringli M, Kurth S, Schaerer M, Geiger A, Jenni OG, Huber R. EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cerebral Cortex.* 2011;21:607–15.
- 5 Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature.* 2004;430(6995):78–81.