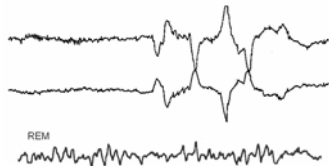


Evolution und Funktion des Schlafens

Prof.Dr. Jürgen Staedt

Vorlesung E3, 18. – 22. April 2005, im Rahmen der
55. Lindauer Psychotherapiewochen 2005 (www.Lptw.de)

Schlafen und insbesondere Träumen haben die Menschen beschäftigt seit sie begonnen haben, über sich und das Leben nachzudenken. Auf den Nutzen des Schlafes für neuronale Netze hat bereits 1899 De Manacéine hingewiesen. Er schrieb: dreams“.....have direct salutary influence insofar as they serve to exercise regions of the brain which in the waking state remain unemployed.“
Ein Meilenstein in der Schlafforschung war 1953 die vergleichende Beschreibung des sogenannten REM- (rapid eye movement)



Schlafes mit schnellen horizontalen Augenbewegungen und des NONREM-Schlafes mit langsam rollenden Augenbewegungen durch Aserinsky und Kleitman (1953). Vier Jahre später lieferten Dement und Kleitman (1957) die erste Beschreibung von Träumen nach der Weckung aus dem REM-Schlaf. Durch die

kontinuierliche Ableitung des EEG's, Elektrookulogramms (EOG) und Elektromyogramms (EMG) mit Oberflächen Elektroden während der Nacht konnte man fünf unterschiedliche, wiederkehrende Biosignalmuster klassifizieren (Rechtschaffen & Kales 1968).

Eine normale nächtliche Schlafperiode von 6-8 Stunden zeigt in einer solchen Aufzeichnung zyklische, ultradiane Biosignalmusterabläufe (=Schlafzyklen) mit einer Länge von etwa 90 Minuten (siehe Abb. 1).

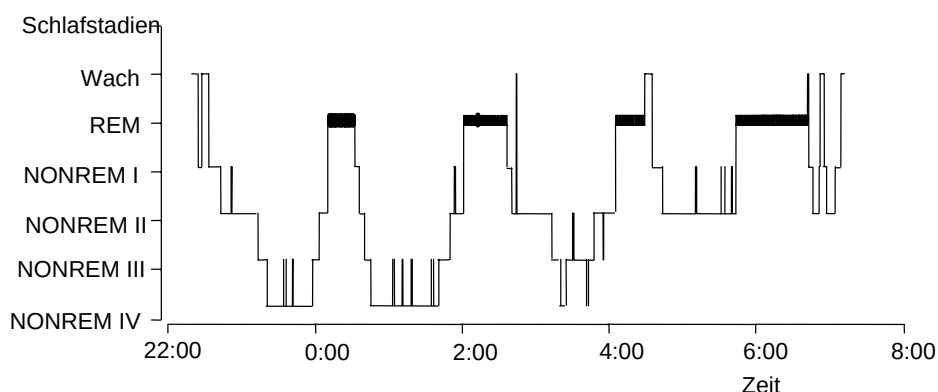
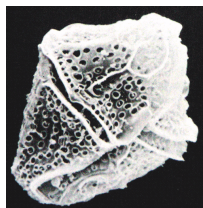


Abb.1 Polysomnogramm mit vier Schlafzyklen

REM: Rapid Eye Movement Schlaf; NONREM I-IV :NON Rapid Eye Movement Schlaf Stadium I-IV

Nach der Skizzierung der Grundlagen der Schlafuntersuchung möchte ich im Folgenden auf die Funktion und die sich daraus resultierenden potentiellen Störungen kurz eingehen.

Funktionen des Schlafes



Ruhe und Aktivitätszyklen haben sich früh in der Evolution entwickelt. Die Rotation der Erde mit dem daraus resultierenden Tag/Nacht-Rhythmus ist als grundlegend prägender Rhythmusgeber anzusehen. So öffnen sich Blüten in Abhängigkeit von der Tageszeit und auch Einzeller wie die Geißelalge *Gonyaulax polyedra* richtet ihren „Aktivitätsrhythmus“ entsprechend nach dem Tag/Nacht-Rhythmus aus. So steigt die Geißelalge *Gonyaulax polyedra* etwa eine Stunde vor dem Sonnenaufgang

langsam an die Wasseroberfläche, um mit Hilfe der Sonnenstrahlung Photosynthese zu betreiben. Dadurch wechseln Elektronen auf Orbitale höherer Energie. Nach Sonnenuntergang sinkt die Geißelalge wieder ab und strahlt Licht ab (sogenanntes Meeresleuchten), indem ihre Elektronen wieder auf Orbitale mit niedrigerer Energie zurückkehren.

Diese Ausführungen legen nahe, dass sich grundsätzlich Ruhe- und Aktivitätszyklen schon früh in der Evolution als Anpassung an Licht- und Temperaturschwankungen entwickelt haben, um eine ökonomisch bedarfsgesteuerte metabolische Aktivität zu ermöglichen. Daher könnte sich der elektrophysiologisch messbare Schlaf aus der Ruhephase zeitlich koinzidierend mit der Entwicklung komplexer neuronaler Strukturen entwickelt haben (Übersicht Staedt & Stoppe 2001, 2004).

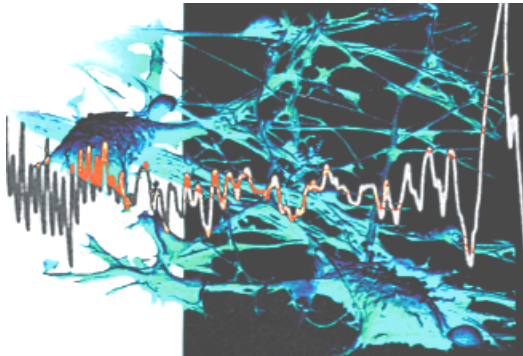
Diesbezüglich entspricht der NONREM Schlaf aus physiologischer Sicht einer Energie einsparenden Ruhephase. Es kommt zu einer Abnahme der Körpertemperatur, der Herz- und Atemfrequenz und des Metabolismus, des Muskeltonus und zu einer Verlangsamung und Synchronisation des EEG's. Im REM-Schlaf hingegen findet sich eine gegenläufige Tendenz mit Zunahme der Körpertemperatur, des Metabolismus und Blutflusses, sowie der neuronalen Aktivität, die dem Muster des Wach-EEG ähnelt.

So weisen auch viele Spezies im NONREM-Schlaf eine Abnahme und im REM-Schlaf eine Erhöhung der Körpertemperatur auf. Beim Menschen lassen sich diese Beziehungen nicht so eindeutig nachweisen. Allerdings führt auch beim Menschen körperliche Aktivität (Erwärmung) zu einer Zunahme des langsamwelligen NONREM-Schlafes, während die Auftretenswahrscheinlichkeit des REM-Schlafes im Schlaf mit sinkender Körperkerntemperatur wächst.

Die Erhöhung der „Betriebstemperatur“ des ZNS durch die REM-Phasen könnte mittels einer schnelleren Verarbeitungs-/Reaktionsmöglichkeit auf externe Reize (Arousal) aus dem Schlaf heraus einen wichtigen Selektionsvorteil bedeutet haben. Dazu passend findet sich auch im REM-Schlaf eine erhöhte Reagibilität auf externe Reize. So verbessert die Darbietung eines akustischen Signales während der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf - welches

zuvor auch in der Lernphase appliziert wurde - die Testleistung gegenüber Kontrollgruppen.

NONREM- und REM-Schlaf und neuronale Netze



Im Laufe der Evolution sind mit dem Wachstum des ZNS größere neokortikale Vernetzungen entstanden. Neben der Regulation des Energiehaushaltes wurde die Speicherung und der Erhalt der Abrufbarkeit von Informationen immer wichtiger. Informationen können durch Bahnung synaptischer Übertragungsprozesse in neuronalen Netzen gespeichert werden. Dafür, dass die so gespeicherte Information wieder durch neuronale Übertragung

dynamisch stabilisiert werden muss, spricht teilweise das Verhalten winterschlafhaltender Säugetiere.

Z.B. verfällt das arktische Eichhörnchen in einen tiefen Winterschlaf, bei dem die Körpertemperatur auf 2-5 °C abfällt und keine Aktivität der Nervenzellen mittels EEG ableitbar ist (Daan et al. 1991).

Alle 1-3 Wochen erwärmt sich der kleine Säuger wieder auf 32–36 °C, um dann für 12-18 Stunden zu schlafen. Man könnte daher postulieren, dass nicht genutzte synaptische Übertragungsfähigkeit ihre spezielle, durch Bahnung „geübte“ Leistungscharakteristik nach einem gewissen Zeitraum verliert.



Stellt man sich nun vor, dass die Verarbeitung sensorischer Inputs - insbesondere des visuellen Systems und die Aufrechterhaltung sensomotorischer Funktionen - zu überlagerter Aktivierung neuronaler Schaltkreise führt, so wird der Bedarf für zwischenzeitliche nutzungsunabhängige Aktivierung von neuronalen Schaltkreisen verständlich. Denn nur so kann die Plastizität erhalten und neue/alte Informationen gespeichert bzw. wieder aufgerufen werden.



In den Schlafphasen ergibt sich durch Reduktion des sensorischen Inputs die Möglichkeit neu gelernte sowie alte in dynamischen Interaktionszuständen von Nervenzellen repräsentierte Gedächtnisinhalte zu bearbeiten bzw. wieder abzurufen, damit sie behalten bzw. nicht „vergessen“ werden.

Der Schlaf könnte demnach verglichen mit dem Wachzustand ein Zustand der Entkopplung von Neuronenverbänden sein. So ist auch über dem Kortex nach Abtrennung vom Thalamus noch die für den NONREM-Schlaf typische slow-wave-Aktivität (~1Hz) ableitbar. Während der slow-wave-Oszillationen treten

rhythmische Aktivitätssalven kortikaler Neurone auf, die zu einem der Wachphase vergleichbaren Aktivierungsgrad der Neurone führt.

Der hohe postnatale Anteil von REM-Schlaf bei Säugern, der mit zunehmender Reifung von etwa 8 Stunden bei Neugeborenen auf ca. 1,5 Stunden im Erwachsenenalter abnimmt, deutet daraufhin, dass dem REM-Schlaf eine Funktion bei Reifung bzw. Entwicklung neuronaler Netzwerke zukommt. Die chaotischen Aktivierungen im REM-Schlaf sind förderlich für synaptisches und axonales Wachstum.

Für den entwicklungsfördernden Einfluss des REM-Schlafes spricht auch das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten und eine Reduktion des zerebralen Gewichts nach postnataler pharmakologischer REM-Schlafsuppression bei Ratten. Die vielfältigen neuronalen Aktivierungen im REM-Schlaf könnten neben der Reifung des „phylogenetischen neuronalen Gedächtnisses“ auch für das Abgleichen und die Entwicklung komplexer assoziativer Verknüpfungen förderlich sein. Da REM-Schlaf bei der Konsolidierung nicht-deklarativer Gedächtnisinhalte eine Rolle spielt, könnten assoziative sensomotorische Repräsentationen gebahnt werden. Dass das Üben komplexer sensorischer und motorischer Assoziationen im REM-Schlaf für spätere komplexe Anforderungen hilfreich sein kann, ist gut am Beispiel des aktiven Musizierens nachvollziehbar. Beim Üben mit einem Instrument werden Tonfolgen nämlich doppelt, sensomotorisch (z.B. Griffmusterabfolge der Finger) und auditorisch gespeichert, um später beim Musizieren wieder zusammengeführt zu werden.

Auch die assoziative Leistung des Träumens scheint sich erst entwickeln zu müssen. So finden sich ausgestaltete Träume nicht vor dem 7. bis 8. Lebensjahr. Entgegen der immer noch vorherrschenden Überzeugung ist die Gleichsetzung von REM-Schlaf = Träumen nicht zutreffend. Cavallero et al. 1992 und Occhionero et al. 1998 fanden im ersten und zweiten NONREM-Zyklus auch über 60% Traumberichte, die sich gegenüber der REM-Phase lediglich in der Länge unterschieden. Dazu passend wurden in Positronenemissionstomographischen (PET) Untersuchungen auch im NONREM-Schlaf eine Zunahme der Durchblutung im visuellen Kortex beschrieben (Übersicht Staedt 2000).

Im Gegensatz zum REM-Schlaf tritt NONREM-Schlaf erst verstärkt gegen Ende der Schwangerschaft auf und nimmt deutlich in den ersten 8 Monaten zeitgleich mit der kortikalen Differenzierung zu.

Im NONREM-Schlaf kommt es zu einer sensorischen Abkopplung des Kortex mit rhythmischen Aktivitätssalven kortikaler Neurone. Diese in den Depolarisationsphasen auftretenden rhythmischen Aktivierungen könnten die Responsivität und das dendritische Wachstum kortikaler Neurone beeinflussen und stellen möglicherweise Konsolidierungsprozesse überarbeiteter sensorischer events dar. Für die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte sprechen auch erhöhte Aktivitäten hippocampaler CA3/CA1-Neurone im NONREM-Schlaf. Deren tendenziell synchronisierte Entladungsmuster könnten gerade durch das playback zu neokortikalen Strukturen während der NONREM-Schlafphasen einen wichtigen Teil bei der Langzeitkonsolidierung von Gedächtnisinhalten spielen (Übersicht Gais & Born 2004).

Interessanterweise lassen sich auch erste nach Schlafentzug auftretende neuropsychologische Defizite den präfrontalen kortikalen Strukturen zuordnen, in denen sich im NONREM-Schlaf die ausgeprägtesten Synchronisierungen finden. Gerade für das Arbeitsfeld der Psychiatrie und Psychotherapie sind potentielle NONREM-Schlaf bedingte Funktionsstörungen des präfrontalen Kortex (PFC) von großer Bedeutung. Der dorsolaterale präfrontale Kortex ist Sitz des Arbeitsgedächtnisses, d.h. der Fähigkeit, wichtige Wahrnehmungsinhalte im Bewusstsein zu halten und sie planerisch zu bearbeiten. Störungen können Schwierigkeiten bei der Objektwahrnehmung, der situativen Einschätzung und bei der Entwicklung von Zielvorstellungen hervorrufen.

Funktionelles Korrelat einer NONREM-Schlafstörung auf neuronaler Ebene könnte aber auch eine nicht ausreichende, dynamische nutzungsunabhängige Stabilisierung neuronaler Vernetzung, sowie bei länger bestehender Schlafstörung auch eine nicht ausreichende/fehlerhafte Stabilisierung von Altgedächtnisinhalten sein.

Eine nicht ausreichende/fehlerhafte dynamische Stabilisation würde dann fehlerhafte/störanfällige Verschaltungen begünstigen, die sich möglicherweise auf der Verhaltensebene in wahnhaftem Verhalten, Halluzinationen, Gedächtnisstörungen oder Störungen der Affektivität manifestieren könnten. Zu diesen Überlegungen passend finden sich Schlafstörungen bei Beginn und im Verlauf der meisten psychiatrischen Erkrankungen. Insbesondere Schizophrenien, affektive Erkrankungen und Demenzen, in deren Erkrankungsverlauf solche Symptome auftreten können, weisen auch Reduktionen des slow-wave-sleep auf.

Slow-wave-sleep Synchronisierungen erscheinen für Regenerationsprozesse auf neuronaler Ebene unverzichtbar zu sein.

So soll auch die Reduktion von Arousalvorgängen im NONREM-Schlaf in Beziehung zum schnellen Ansprechen einer Antidepressivabehandlung bei Patienten mit Major Depression stehen (Staedt et al. 1998). Eine verminderte slow-wave-sleep Dichte soll bei depressiven Patienten die Rückfallrate erhöhen und bei schizophrenen Patienten einen eher ungünstigeren Krankheitsverlauf begünstigen.

Im Gegensatz dazu erscheint eine Reduktion des REM-Schlafes zumindest nach Abschluss der zerebralen Reifung nicht zwingend kortikale Funktionen zu beeinträchtigen. So zeigen Patienten unter Behandlung mit bestimmten Antidepressiva längerfristige ausgeprägte Reduktionen des REM-Schlafes, die keinen negativen Einfluss auf die Befindlichkeit und Gedächtnisfunktionen haben, im Gegenteil sogar die Leistungsfähigkeit noch verbessern können.

Schlafstörungen und Suizidalität

In der Literatur gibt es Hinweise, dass sich Schlafstörungen häufiger bei psychiatrischen Patienten mit suizidalem Verhalten finden (Fawcett et al. 1990, Barraclough & Pallis 1975, Agargun et al. 1998, Vignau et al. 1997).

Schlafstörungen finden sich häufiger bei suizidalen als bei nicht suizidalen Patienten, hierbei kann es sich um Insomnien, Hypersomnien (Agargun et al. 1997), Alpträume (Agargun et al. 1998) und auch nächtliche Panikattacken handeln (Agargun & Kara 1998). Besonders stark scheint die Insomnie bei suizidalen, depressiven Patienten ausgeprägt zu sein (Fawcett et al. 1990, Barraclough & Pallis 1975).

Aber auch ein zuviel an Schlaf - eine Hypersomnie - kann mit vermehrten Suizidgedanken einhergehen (Agargun et al. 1997). In der Literatur finden sich zunehmend Hinweise auf Veränderungen im Schlaf-EEG von suizidalen Patienten. So fanden Dahl et al. (1990) in einer Schlaf-EEG Untersuchung bei depressiven Jugendlichen mit Suizidalität im Vergleich zur Gruppe ohne Suizidalität eine signifikant verlängerte Einschlaf latenz. Depressive Patienten mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte weisen gegenüber nicht-suizidalen Patienten eine signifikant erhöhte REM-Dauer und REM-Aktivität im zweiten REM-Zyklus auf und zeigten zusätzlich noch einen Trend zur Reduktion der slow-wave-Aktivität im 4. NONREM-Zyklus (Sabo et al. 1991).

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man die Hypothese aufstellen, dass die NONREM-/REM-Zyklus ursprünglich der Energieeinsparung und Temperaturregulation diene. Diese Funktion trat mit der Entwicklung komplexer neuronaler Netze in den Hintergrund und andere Anpassungsleistungen wurden zum Erhalt der synaptischen Plastizität und zum Abspeichern von Gedächtnisinhalten notwendig. In diesem Zusammenhang sind der NONREM und der REM-Schlaf an der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten beteiligt, wobei dem NONREM-Schlaf hier eine wichtige Rolle bei der Speicherung von deklarativen Gedächtnisinhalten zukommt. Die im Zusammenhang mit Schlafstörungen bei Depressiven vermehrt auftretenden Suizidgedanken lassen mutmaßen, dass möglicherweise durch relativen NONREM-Schlafentzug frontale kortikale, an der Impulskontrolle beteiligte Areale negativ beeinflusst werden. REM-Schlafentzug scheint hieran nicht beteiligt zu sein, da selektiver Schlafentzug in der 2. Nachthälfte in der Regel zu einer Stimmungsverbesserung führt.

Ich denke die Ausführungen unterstreichen die Bedeutung von Schlafstörungen für das Gebiet der Psychiatrie und Psychotherapie. Zumal Schlafprobleme mittlerweile ein häufiges gesellschaftliches Phänomen darstellen. Eine repräsentative deutsche Studie zeigte kürzlich, dass Schlafprobleme der dritthäufigste Anlass für den Hausarztbesuch sind. 26% dieser Patienten erfüllten dabei die Kriterien einer Schlafstörung (Ein- und/oder Durchschlafprobleme) (Wittchen et al. 2001).

In Anbetracht der hohen Prävalenz sollten Schlafstörungen auch in der Therapie psychiatrischer Erkrankungen entsprechend berücksichtigt werden, da sie in der Regel zu Beginn seelischer Erkrankungen auftreten und ihren Verlauf maßgeblich beeinflussen können.

Literatur

- Agargun M.Y., Kara H., Solmaz M. (1997): Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression J Clin Psychiatry; 58:249-251
- Agargun M.Y., Cilli A.S., Kara H., Tarhan N., Kincir F., Oz H. (1998): Repetitive and frightening dreams and suicidal behavior in patients with major depression. Com Psychiatry; 39:198-202
- Agargun M.Y., Kara H. (1998): Recurrent sleep panic, insomnia, and suicidal behavior in patients with panic disorder. Com Psychiatry; 39:149-151
- Aserinsky E., Kleitman N. (1953): Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science; 118:273-274.
- Barracough B.M., Pallis D.J. (1975): Depression followed by suicide: a comparison of depressed suicides with living depressives. Psychol Med. Feb; 5(1):55-61
- Cavallero C., Cicogna P., Natale V., Occhionero M., Zito A. (1992): Slow wave sleep dreaming: Dream research. Sleep; 15:562-566
- Daan S., Barnes B.M., Strijkstra A.M. (1991): Ground squirrels sleep during arousals from hibernation. Neurosci Lett; 128:265-268
- Dahl R.E., Puig-Antich J., Ryan N.D., Nelson B., Dachille S., Cunningham S.L., Trubnick L., Klepper T.P. (1990): EEG sleep in adolescents with major depression: the role of suicidality and inpatient status. J Affect Disord. May; 19(1):63-75.
- De Manacéine M. (1899): Sleep: Ist Physiology, Pathology, Hygiene and Psychology. W. Scott, Ltd. London
- Dement W.C., Kleitman N. (1957): Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol; 9:673-690.
- Fawcett J., Scheftner W.A., Fogg L., Clark D.C., Young M.A., Hedeker D. (1990): Gibbons Time-related predictors of suicide in major affective disorder. Am J Psychiatry. Sep; 147(9):1189-94
- Gais S., Born J. (2004): Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. Learn Mem; 11:679-685
- Occhionero M., Cicogna P., Natale V., Esposito M.J., Bosinelli M. (1998): A comparison of mental activity during slow wave sleep and REM sleep. 14th ESRs Congress, Madrid. J Sleep Res; 7:190

- Rechtschaffen A., Kales A. (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles
- Sabo E., Reynolds C.F. 3rd, Kupfer D.J., Berman S.R. (1991): Sleep, depression and suicide. Psychiatry Res. Mar; 36(3):265-77.
- Staedt J., Hünerjäger H., Rüther E., Stoppe G. (1998): Sleep cluster arousal analysis and treatment response to heterocyclic antidepressants in patients with major depression. J Affect Dis; 49:221-227
- Staedt J. (2000): Kapitel 4 Schlafstörungen, in: Bildgebende Verfahren in der Psychiatrie, Hrsg. Stoppe, Hentschel, Munz. Georg Thieme Verlag; 139-150
- Staedt J., Stoppe G. (2001): Evolution und Funktion des Schlafes. Fortschr Neurol Psychiatrie; 69:51-57
- Staedt J., Stoppe G. (2004): Are sleep and its disorders of interest for psychiatric and psychosomatic medicine? In: Advances in Psychosomatic Medicine. Ed. Diefenbacher A. Karger Basel; 26:1-6
- Vignau J., Bailly D., Duhamel A., Vervaecke P., Beuscart R., Collinet (1997): Epidemiologic study of sleep quality and troubles in French secondary school adolescents. J Adolesc Health; 21(5):343-50.
- Wittchen H.-U., Krause P., Höfler M., Pittrow D., Winter S., Spiegel B., Hajak G., Riemann D., Steiger A., Pfister H. (2001): NISAS-2000: Die „Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study“. Prävalenz und Verschreibungsverhalten in der allgemeinärztlichen Versorgung. Fortschritte der Medizin; 119:9-19.

Prof. Dr. med. Jürgen Staedt
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie – Memory Clinic
Vivantes Klinikum Berlin-Spandau

Tel: +49 3701 4004
Fax: +49 3701 3427
Mail: Psychiatrie.Spandau@vivantes.de