PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

PD Dr. med.
Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Neurostress
München

Schlaf – warum ?

März 2010

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Schlaf – warum ?

Einleitung

Der Mensch verschläft ein Drittel seines Lebens, rund 24 Jahre im Durchschnitt, doch diese Idylle ist heute stark gefährdet. Jeder dritte Erwachsene in Deutschland leidet zumindest vorübergehend unter Ein- und/oder Durchschlafstörungen. Bei 10 – 15 % aller Erwachsenen bestehen chronische Schlafstörungen, die damit neben Kopfschmerzen zu den häufigsten psychosomatischen Beschwerden zählen.

Nach aktuellen Erhebungen klagen bis zu 46% der Patienten in der Allgemeinpraxis unter Schlafstörungen; ca. 19% unter leichten, 12% unter mittleren und 15% unter schweren Schlafstörungen. Als schwere Störungen („*Insomnie*“) gelten chronische, mehr als sechs Monate anhaltende Ein- und Durchschlafstörungen, mittlere Störungen dauern länger al 4 Wochen und kürzer als 6 Monate. Man unterscheidet zwischen primärer, idiopathischer Insomnie und sekundärer Insomnie als Begleitkomplikation von Krankheiten. Durchschlafprobleme überwiegen deutlich gegenüber Einschlafproblemen (D Leger et al, 2005).

Zu den Schlafstörungen gehören allerdings nicht nur Ein- und Durchschlafstörungen sowie Früherwachen. Dazu zählen ebenso die sog. Hypersomnien, also die abnorme Tagesschläfrigkeit, das Schlaf-Apnoe-Syndrom, die Narkolepsie, Störungen des Schlafrhythmus bei Schichtarbeit oder falscher Lebensweise mit verspätetem Schlaf, sowie die Parasomnien (z.B. Albträume, nächtliches Aufschrecken, Schlafwandeln).

Immer häufiger sind ruhelose Beine oder gar Muskelzuckungen in der Nacht, das sog. Restless-Legs Syndrom.

Für die Praxis hilfreich ist die Unterteilung von Schlafstörungen in:

Transiente Insomnie

Bis zu 1 Woche andauernde Schlafstörung als Folge akuter physischer, mentaler, beruflicher oder psychosozialer Stressbelastungen.

Intermittierende Insomnie

Dauer 1 – 6 Monate bei anhaltendem starkem Stress wie Hirnverletzung/Infektion, Tod von Angehörigen, gravierenden finanziellen Problemen, laute Umgebung.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Chronische Insomnie

Dauer > 6 Monate bei gravierenden physischen/psychischen Erkrankungen wie Tumor, Rheuma, MS, Kollagenose, Depression, Schizophrenie; oder Alkoholabusus, Neurotoxine, Ernährungsmängel, psychoaktive Medikationen, Drogen, Restless Legs, etc.

Kürzlich wurde eine Erhebung im hausärztlichen Bereich durchgeführt, in der sogar 33% der Patienten Insomnie angaben, mehr al 50% über nicht-erholsamen Schlaf und Tagesmüdigkeit klagten und bis zu 25% Restless-Leg Symptome berichteten (Alattar, 2007). Besonders häufig betroffen waren Patienten mit Schmerzen, psychischen Beschwerden, eingeschränkter Beweglichkeit und chronischen Krankheiten.

Im Alter nehmen Schlafstörungen zu. Bis zum 40. Lebensjahr sind Frauen und Männer etwa gleichhäufig betroffen. Später steigt der Anteil der Frauen gegenüber Männern auf 3:2 an. Zu den Gründen zählen einerseits die hormonellen Veränderungen der Wechseljahre, andererseits scheint der Schlafbedarf bei Frauen größer zu sein.

Besonderheiten im Lebensstil sind heute weit verbreitet und häufige Ursache von Schlafstörungen. Hierzu zählen falsches, spätes Essen mit zu viel Kalorien, zu vielen Kohlehydraten/Süßigkeiten, Rauchen, Alkohol, Drogen, Stimulantien; verspätetes Schlafen (abweichend vom endogenen circadianen Rhythmus), Wärme und mangelnde Dunkelheit im Schlaf-zimmer, Lärm, spätes Fernsehen, ausgedehnte Computernutzung, mangelnde körperliche Bewegung, Übergewicht, fehlende soziale Bindungen.

Chronischer Stress und Depressionen sind die häufigsten Ursachen von Schlafstörungen:

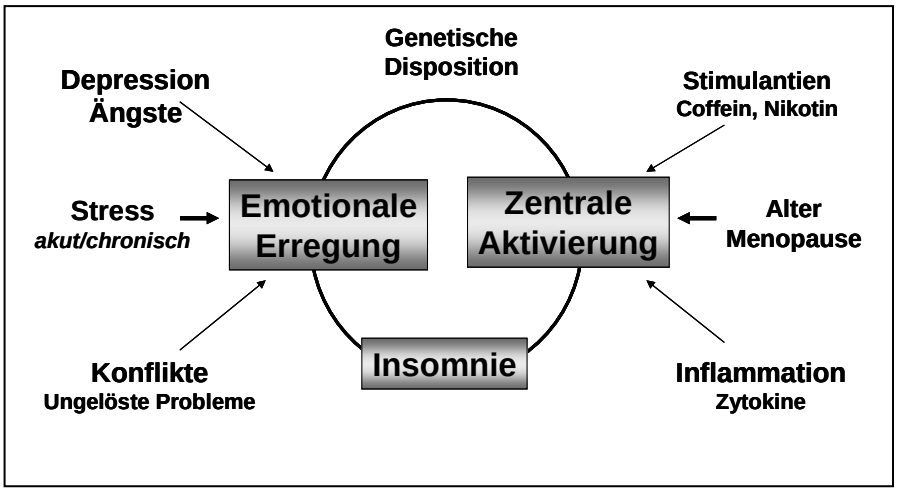
Psychische Ursachen (Angstneurosen, Depressionen): 36 %
Belastungen, Stress: 24 %
Organische Krankheiten: 24 %
Lärm, Schichtarbeit etc.: 9 %
Sucht, Medikamente, Alkohol: 7 %

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Akute und subakute Schlafstörungen verschwinden häufig wieder, wenn die auslösende Ursache (z.B. eine Krankheit, besondere Stressfaktoren) überwunden ist. Nicht selten jedoch tritt innerhalb weniger Wochen nach Beginn einer Schlafstörung eine "Verselbständigung" auf. Die auslösenden Ursachen spielen dann keine Rolle mehr und die Schlafstörung wird chronisch.

Chronische Insomnie gehört zu den ausgesprochenen "hartnäckigen" Beschwerden. Eine spontane Heilung ohne Behandlung ist bei dieser Form der Schlafstörung kaum noch zu erwarten. Entsprechend berichten zwei Drittel der Patienten mit schweren Schlafstörungen, dass sie bereits 1-5 Jahre oder mehr darunter leiden, bei 40% der Betroffenen sind es mehr als 5 Jahre. Schlafgestörte Patienten in schlafmedizinischen Ambulanzen weisen im Mittel eine Störungsdauer von 12-14 Jahren auf!

Abbildung 1: Modell der Insomnie nach Basta (2007)



Folgen des Schlafentzugs

Wer unter chronischen Schlafstörungen leidet, hat oft das Gefühl, er wäre der Einzige, der sich durch die Nacht quälen muss, während alle anderen gut schlafen. Häufig reagieren Freunde, Arbeitskollegen, ja sogar selbst der Partner mit Unverständnis, wenn man darüber berichtet, wieder einmal die ganze Nacht wach gelegen zu haben. Viele Betroffene ziehen es daher vor, ihre Schlafprobleme nicht zu erwähnen. Häufig weiß nicht einmal der Hausarzt, dass sein Patient darunter leidet.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Dabei sind die Auswirkungen von Schlafstörungen häufig gravierend, u.a. Tagesmüdigkeit, Unruhe, Angst vor der Nacht (Schlaf-Erwartungsangst), allgemeines Unwohlsein, Reizbarkeit, nachlassende körperliche und mentale Leistung, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, Gedächtnisprobleme, Motivationsverlust, Versagensängste, depressiven Stimmungsschwankungen bis zu Depressionen, sozialer Rückzug, Kopf-, Muskelschmerzen, erhöhte Unfallgefahr, vermehrte Krankheitsausfälle. Schlafstörungen sind ein weitreichendes individuelles und soziales Problem.

Neuroendokrine Schlafregulation

Das Neuroendokrinium hat zentrale Bedeutung in der Schlafregulation. Noradrenerge und histaminerge Systeme sind bestimmend in der Wachphase, während der Schlafphase fällt der zentrale und periphere Sympathikotonus ab. Bei Insomnie sind die nächtlichen Katecholamin-Konzentrationen erhöht und es kommt zu atypischen Anstiegen der zentralen noradrenergen Aktivität und/oder des peripheren sympathogenen Adrenalins (Irwin, 2003). Insomnie wirkt wie ein starker Stressor auf das Neuroendokrinium.

Serotonin hat einerseits die wichtige Funktion als Vorstufe für Melatonin, das als Taktgeber schlafbahnend wirkt. Andererseits wirken serotoninerge Systeme unter physiologischen Bedingungen in erster Linie aktivierend und wachheitsfördernd, erst in höherer Konzentration auch schlaffördernd. Noradrenerge (Locus coeruleus) und serotoninerge Hirnzentren (Raphe dorsalis) sind tagsüber hochaktiv. Ihre Aktivität sinkt zum Abend ab und wird beim Übergang von der NREM- in die REM-Schlafphase minimal. Bei chronischem Schlafmangel fällt Serotonin stärker ab, vor allem als Folge des Anstiegs der HPA-Aktivität (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse).

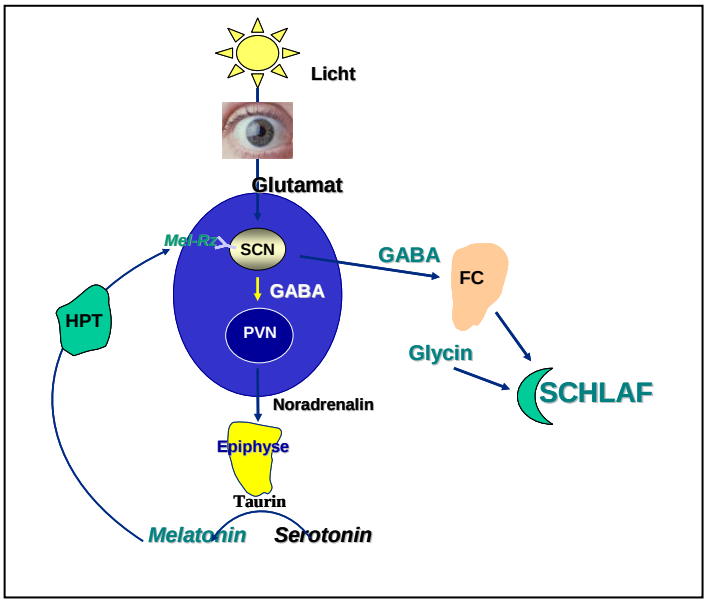
CRH hemmt zentral die Serotoninsynthese, Cortisol steigert peripher den Serotonin-Metabolismus. Zu den quantitativen neuroendokrinen Wirkungen des Schlafmangels kommen Veränderungen der Rezeptor-Regulation mit Abregulation von Neurotransmitter-Rezeptoren (Serotonin-Rezeptor: Novati, 2008). Auch Melatonin fällt bei Schlafmangel ab, sodass dessen physiologische Taktgeber- und Schlaf-Initiierungs-Funktion zunehmend wegfällt.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Die stärksten schlafbahnenden Aktivitäten gehen allerdings von GABAergen Nerven aus, dem dominanten inhibitorischen System des ZNS, das vorwiegend interneuronal die Aktivität aktivierender Nerven hemmt. Die GABA-Konzentration im Gehirn ist bei Insomnie deutlich vermindert. Störungen des GABA-Steady-State sind mit zum Teil schwerwiegenden Schlafstörungen assoziiert (Hamet 2006).

Fast alle heutigen Schlafmittel greifen am GABA-System an. Die Benzodiazepine, wirken durch intensive Bindung an den GABA-Rezeptor schlaffördernd (Bowery, 2006; Winkelman, 2008). Die Aktivierung glutamaterger Neurone, der dominanten exzitatorischen Interneurone des ZNS und Hauptantagonisten GABAerger Neurone, wirkt pro-entzündlich. und stark schlafhemmend. Exzessive Glutamat-Anstiege werden durch emotionalen Stress, toxische Belastungen, virale/bakterielle Infekte und chronisch entzündliche Erkrankungen mit hoher Oxidantien-Pproduktion getriggert.

Abbildung 2:
Modell der neuroendokrinen Schlafregulation, bei der GABA (Glycin) die größte Bedeutung für den Schlaf, und Melatonin die Rolle des Schlafinitiators zukommt. Über tagesabhängige Aktivitäten (Noradreanlin, Glutamat, Serotonin) kommt es bei Lichtabfall zur Aktivierung von GABA- und Glycin-ergen Zentren und Umwandlung von Serotonin zu Melatonin.



FC Frontaler Cortex
HPT Hypothalamus
PVN Paraventrikulärer Kern des Hypothalamus
SCN supraschiasmatischer Kern

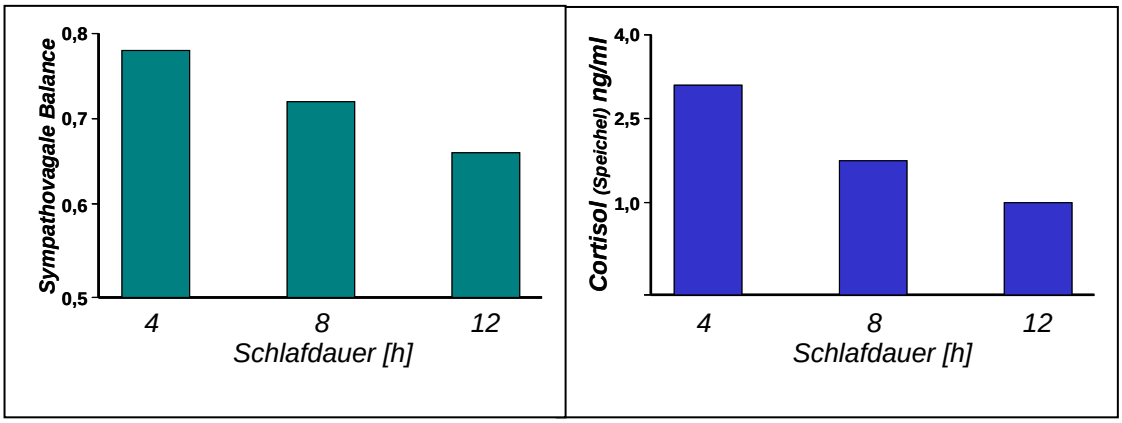
© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

GABA wird unterstützt von Glycin, das im Hirnstamm und Rückenmark das dominante inhibitorische System darstellt und wie GABA interneuronal hemmend wirkt. Glycin hat vor allem für die REM-Schlafphase Bedeutung und ist mit GABA an der Regulation der Muskelaktivität in dieser Phase beteiligt. Glycinerge Nerven hemmen die Motorneurone des Rückenmarks (Brooks 2008).

Unter den peptidergen Zentren des Gehirns dominiert die schlafhemmende Wirkung des hypothalamischen CRH und der nachgeordneten Hypophysen-Nebennierenrinden-Stresshormonachse (Basta, 2007). Schlafdefizit führt zu Veränderungen der Hirnphysiologie, die den Anpassungsreaktionen bei Stress-induzierten psychosomatischen Erkrankungen bis hin zur Depression ähnlich werden können (Spiegel, 1999; Irwin 2003). Bereits kurzfristiger Schlafmangel steigert nicht nur die sympathoadrenale Aktivität, sondern auch die Aktivität der HPT-HVL-NNR-Achse.

Bei chronischem Schlafdefizit kann es zu bleibenden, irreversiblen Veränderungen der Hirnphysiologie kommen. Die Cortisol-Tagesrhythmik verändert sich zu erhöhten Konzentrationen im Tagesverlauf und verzögertem Abfall am Abend wie bei chronischen Stresszuständen. Schlafmangel ist seinerseits ein chronischer Stresszustand (Meerlo, 2008). Je ausgeprägter die Schlafstörung, desto höher auch die abendlichen Cortisol-Werte. Es kann durchaus zu spätabendlichen und nächtlichen Cortisol-Anstiegen kommen (Beispiel 1). Es ist unklar, ob der Cortisol-Anstieg lediglich Folge der Insomnie ist oder vielmehr mitverantwortlich ist. Jedenfalls kann durch gezieltes Absenken des abendlichen Cortisols bei Schlafstörungen die Schlafdauer gesteigert werden.

Abbildung 3:
Abfall des sympathovagalen Aktivitätsniveaus und der Cortisol-Konzentration im Speichel mit wachsender Schlafdauer. (nach Spiegel et al. 1999)



Bedeutung hat außerdem das Hypocretin/Orexinsystem für die Stabilisierung der Schlaf-Wachphasen und die Bahnung der Wachheit (Ohno 2008). Mangel an Orexin, das im lateralen Hypothalamus gebildet wird, führt zu erhöhtem Schlafbedürfnis bis zu Narkolepsie-artigen Zuständen. Allerdings finden sich bei der humanen Narkolepsie keine genetischen Veränderungen im Hpocretin/Orexinsystem.

Tabelle 1:
Beispiel eines neuroendokrinen Profils bei Insomnie. Cortisol wurde um 20 und 23 Uhr, Melatonin um 2 Uhr nachts im Speichel gemessen. Die Neurotransmitter Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, GABA und Histamin im 2 Uhr-Urin.

	Basistest 2 Uhr	***Normbereich 2 Uhr***
Melatonin (Sp)	**19,8**	**25 - 60** pg/ml
Adrenalin (U)	**6,4**	**1 - 4** µg/g Krea
Noradrenalin (U)	**53,5**	**25 – 40** µg/g Krea
Serotonin (U)	**65,6**	**100 – 175** µg/g Krea
GABA (U)	**2,2**	**1,5 – 3,0** µg/g Krea
Histamin (U)	**22,8**	**5 – 15** µg/g Krea
Cortisol 20 hr (Sp)	**2,8**	**0,3 – 1,5** ng/ml
Cortisol 23 hr (Sp)	**3,9**	**0,3 – 1,5** ng/ml

Auch die Sexualhormone sind Teil des zentralen Regelnetzwerk (Pfaff, 1983). Sowohl Testosteron als auch DHEA(S), Östradiol und Progesteron besitzen die Qualität von Neurosteroiden Sie können auf Grund ihres lipophilen Charakters leicht aus der Peripherie ins ZNS diffundieren, werden aber auch im ZNS selbst gebildet und wirken über spezifische Steroidrezeptoren, die sich in allen Hirnregionen finden, auf Neurone und Gliazellen. Östradiol wirkt eher aktivierend und unterstützt das Serotoninsystem. Progesteron wirkt stärker inhibitorisch (Birzniece 2006). Progesteron selbst, vor allem aber sein Hauptmetabolit Allopregnanolon, steigern die GABA-Rezeptoraktivität und potenziert die schlafförderndenWirkungen von GABA. Testosteron und DHEA wirken demgegenüber eher aktivitätssteigernd (Luboshitzki, 1999).

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Schlaf und Stoffwechsel

Eingeschränkte Schlafdauer und Schlafqualität werden heute den Risikofaktoren für Übergewicht, Glukose-Intoleranz, Bluthochdruck, Diabetes Typ II und kardiovaskuläre Erkrankungen zugerechnet (King 2008). Die Gründe für diese Korrelation sind nicht endgültig geklärt, allerdings spielen erhöhtes entzündliches Niveau, höherer Sympathikotonus und die Aktivierung der Stresshormonachse mit Einschränkung der Insulinsensitivität und Glukosetoleranz eine wesentliche Rolle (Knutson 2007; Lawati 2009).

Bei Schlafentzug fällt das anorexigene Hormon Leptin ab und gleichzeitig steigt die Konzentration des orexigenen Ghrelins an, was zu verstärkten Hungergefühlen, gesteigertem Appetit vor allem auf Kohlehydrate und bei längerer Dauer zu wachsendem Übergewicht und metabolischem Syndrom führt. Auch die Schilddrüsenfunktion ist eingeschränkt (Spiegel 2009).

Schlaf und Immunfunktion

Schlaf und Immunität sind eng verknüpft. Erhöhte periphere Immunaktivität mit Anstieg proinflammatorischer Zytokine steigert das zentrale Schlafbedürfnis, z.B. bei akuten viralen Infektionen als Teil des häufig zitierten „*Sickness Behaviors*“, das Fatigue, Inappetenz, Temperaturanstieg, akut-Phase Reaktionen, Abgeschlagenheit, Stimmungsabfall, Libidoverlust, kognitive Einbußen, sozialen Rückzug als Folge zentraler Effekte pro- inflammatorischer Zytokine umfasst.

Die periphere Immunaktivierung wird über verschiedene Wege ins ZNS übertragen: durch Zytokin-induzierte Stimulation afferenter Vagusfasern und zentrale Induktion von Zytokinen in Gliazellen; durch aktive Passage von Zytokinen ins Gehirn und durch Induktion der Zytokinsekretion von Blut-Hirn-Schrankenendothelien nach Bindung von peripheren Zytokinen. Zytokin-reaktive Neurone (IL-1ß, TNF-alpha) finden sich verstärkt in Hirnregionen, die in die Schlaf-Wachregulation involviert sind, wie Hypothalamus, Hippocampus und Hirnstamm (Imeri 2009).

Umgekehrt wirkt Schlafentzug als starker Stressor, der proentzündliche Reaktionen des Immunsystems über das sympathische Nervensystem auslöst (Irwin 2009). Sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin initiieren in der Anfangsphase von Stresssituationen über ß-Rezeptoren auf Immunzellen (Mikroglia, Makrophagen, Lymphozyten) die Sekretion von *pro*entzündlichen Zytokinen wie IL-1ß, TNF-alpha oder IL-6 aus (Lorton, 2006). Bei chronischen Stresszuständen wie der Insomnie

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

überwiegen dann allerdings durch das SNS (sympathisches Nervensystem) und noch mehr durch den Vagus gesteuerte *anti*entzündliche Reaktionen. Vor allem über alpha-Rezeptoren auf Immunzellen werden antientzündliche Zytokine (IL-10, IL-4, IL-1ra) aktiviert. Parallel dazu wirkt der stressbedingte Cortisolüberschuss antientzündlich.

SNS-Katecholamine und Cortisol hemmen gleichsinnig die zelluläre Immunaktivität. Über Umprogrammierung der Zytokinproduktion von Makrophagen und T-Lymphozyten mit Hemmung von IL-12 und IFN-gamma und Stimulation von IL-4, IL-10 und IL-13 wird die zytotoxische Aktivität von T-Zellen und natürlichen Killerzellen gehemmt und die humorale Immunität gestärkt. Sowohl Cortisol als auch Adrenalin und Noradrenalin stärken den TH2-Funktionstyp der T-Zellen gegenüber dem normalerweise dominanten TH1-Effektortyp. Die Hemmung der NK- und T-Zellzytotoxizität erhöht bei anhaltenden Schlafstörungen das Risiko viraler Infekte. Kürzlich zeigte Cohen (2009), dass in der Tat bei schlechter Schlafqualität und kurzer Schlafdauer die Inzidenz von viralen Atemwegsinfektionen zunimmt.

Zytokine sind maßgeblich an der physiologischen Schlafregulation beteiligt, wobei überraschenderweise nicht nur hemmende sondern auch fördernde Effekte zu finden sind (Imeri, 2009). IL-1ß und TNF-alpha wirken vor allem auf die NREM-Schlafphase. Hohe Zytokinkonzentrationen verschlechtern, physiologisch niedrige Anstiege fördern den NREM-Schlaf. IL-1ß wirkt dabei eng zusammen mit Serotonin (5HT). In einigen Hirnabschnitten (Frontalhirn) stimuliert IL-1ß die Serotoninsekretion und umgekehrt 5HT die IL-1ß-Synthese. In anderen Zentren (Raphekerne) hemmt IL-1ß dagegen die Serotoninausschüttung. IL-1ß und TNF-alpha weisen einen ausgeprägten Tagesrhythmus auf, die niedrigsten Werte am Morgen und die höchsten Werte am Abend vor Beginn der Schlafphase.

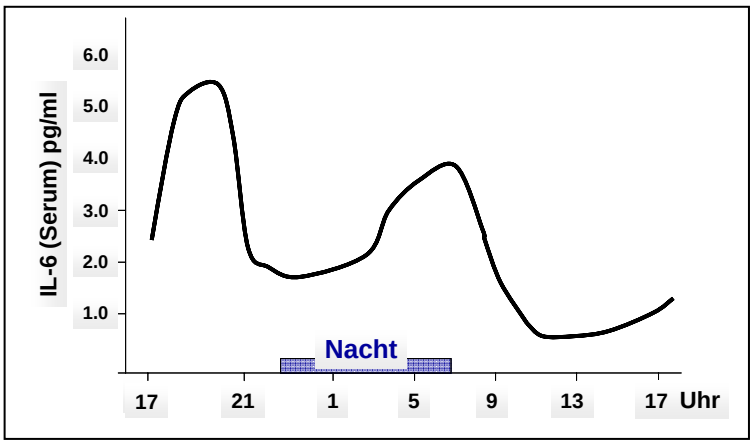
Der Anstieg von IL-1ß und 5HT in akuten Stresssituationen (Schlafentzug) steigert demgegenüber unmittelbar synergistisch die Wachheit und reduziert auf direktem Wege sowohl NREM- als auch REM-Schlaf. Im weiteren Verlauf mit abfallendem 5HT und hohem IL-1ß wird parallel zum Anstieg der Körper-Solltemperatur der NREM-Schlaf wieder verstärkt. In dieser Phase überwiegen dämpfende Einflüsse von IL-1ß durch Potenzierung der Wirkung des GABA-Systems. Während also unter akuten Stressbedingungen vorübergehend die schlafhemmenden Effekte von IL-1ß und TNF-alpha überwiegen, ist unter physiologischen Bedingungen ihre schlafförderndende Wirkung – vor allem auf die NREM-Phase - dominierend.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Serotonin fördert seinerseits in dualer Weise die Wachheit durch Hemmung schlafförderender Neurone im Hirnstamm, posterolateralen Hypothalamus und Raphe und ist andererseits notwendig für die Steuerung des NREM-Schlafs. Nach initialer Schlafhemmung aktivieren serotoninerge Neurone schlafförderende Neurone im vorderen Hypothalamus und Vorderhirn und hemmen wachheitsfördernde Neurone im postolatralen Hypothalamus und Hirnstamm. Einer der schlafförderenden Faktoren, die durch 5HT aktiviert werden, ist IL-1ß, das anschließend seinerseits wachheitsfördernde 5HT-Neurone hemmt. Niedrige Serotoninkonzentrationen wirken eher wachheitsfördernd und NREM-Schlaf-hemmend, höhere dagegen schlafförderend und NREM-bahnend. Niedrig dosiertes 5-Hydroxytryptophan, die unmittelbare Vorstufe von Serotonin, unterstützt Wachheit, da seine Konzentration nicht ausreicht, schlafförderende Neurone zu aktivieren, erst höher dosiertes 5HTP bahnt Schlaf.

IL-6 gilt ebenfalls als schlafförderend (Vgontzas, 2005). Im Tagesverlauf ist die Konzentration von IL-6 morgens am niedrigsten, steigt bis zum Abend auf einen ersten und spät in der Nacht auf einen zweiten Peak 2-5 fach an und fällt erst in der letzten Nachtphase wieder auf das morgendliche Minimum ab. Bei Störungen mit gesteigerter Tagesmüdigkeit (Insomnie, Depression, Schlafapnoe, Narkolepsie) ist IL-6 dagegen im Unterschied zu Cortisol im Tagesverlauf erhöht und fällt in der Nacht ab. Schläfrigkeit ist mit hohem IL-6 und niedrigem Cortisol, umgekehrt Schlaflosigkeit mit hohem Cortisol und niedrigem IL-6 assoziiert.

Abbildung 3:
Biphasische 24h-Konzentrationskurve von IL-6 mit einem ersten Peak am Abend und einem zweiten Peak spät nachts, wobei die Konzentration bis zu 5 fach variiert (nach Vgontzas et al. 2005).



© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Schlaf und Gedächtnis

Schlaf hat, wie wir heute immer besser verstehen, fundamentale gesundheitliche Funktionen. Bis in die 50er Jahre dachte man, dass im Schlaf jede geistige Aktivität ausgeschaltet ist. 1953 wurde dann in Chicago von Aserinsky und Kleitman (Aserinsky, 1996) erstmals gezeigt, dass das Gehirn im Schlaf hochaktiv ist und unterschiedliche Aktivitätszyklen von jeweils ca. 90 min ablaufen: REM-Schlafphasen (Rapid-Eye-Movement) im Wechsel mit NREM-Zyklen (non-REM; slow movement Phasen).

REM-Phasen sind durch hohe elektrische Aktivität und hohe Hirnaktivität mit niedriger Amplitude im EEG charakterisiert, während NREM-Phasen durch niederfrequente Wellen mit hoher Amplitude, abgesenkte Körper- und Hirntemperatur gekennzeichnet sind (McCarley 2007). Erst in den 90er Jahren (A Karni, 1994) wurde dann Gewissheit, dass Schlaf maßgeblich für die Gedächtnisleistung ist, REM-Phasen dienen der Konsolidierung von neu Erlerntem, der Stärkung des Langzeitgedächtnis und sogar der Problemlösung, dem Auffinden von Antworten, die tagsüber verborgen geblieben waren, wobei auch die NREM-slow-movement Schlafphasen unverzichtbar sind.

Ein Minimum von sechs Stunden Schlaf ist notwendig, um die kognitive Leistung aufzubauen (Stickgold, 2004; 2005). Cortisol hemmt die Gedächtnis-Konsolidierung, daher ist das nächtliche Tief der Cortisol-Ausschüttung von besonderer Bedeutung für die Gedächtnisqualität und die Entwicklung des kognitiven Leistungsvermögens.

Schlaf und Genetik

Das Schlafverhalten, sowohl Qualität als auch Dauer und Struktur (Morgen-, Abendtyp), unterliegt starken genetischen Einflüssen. Das Schlaf-EEG von homozygoten Zwillingen ist unter normalen Umständen nahezu identisch.

Die Schlafregulation ist allerdings ein multigenetischer Prozess, wobei der Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus maßgeblich für die circadiane Steuerung ist und homeostatische Mechanismen das Ausmaß des unter physiologischen Bedingungen verfügbaren Aktivitätspotentials bestimmen, in der Regel ein Maximum von 16h für die Phase der Tages-aktivitäten (Cirelli, 2009).

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Das Genexpressionsmuster der Wachphase umfasst drei Hauptgruppen: Gene der mitochondrialen Energiegewinnung (Atmungskettenproteine, Glukose-Transporter, Glykogen-Metabolismus), Gene der zellulären Stress-Antwort (Heat-Shock-Proteine, Chaperone, Repair- und Degradations-Enzyme) und Gene, die die synaptische Aktivität hochregeln (Rezeptoren, Plastizität, Re-Uptake, etc.).

In der Schlafperiode überwiegt dagegen die Aktivität von Genen der Protein-Synthese (Hormone, Strukturproteine, Enzyme), Genen der Down-Regulation/Deaktivierung von Synapsen (Downscaling) und Genen der Membranfunktion wie Membran-Reorganisation, -proteininsertion (Rezeptoren, Enzyme, Carrier, etc.), Cholesterinsynthese und Regeneration von Membranlipiden (Myelin).

Man kann also die Schlafperiode als die eigentliche anabole Phase (Aufbau), die Wachperiode als die katabole Phase (Energieverbrauch) sehen.

Der Einfluss genetischer Faktoren auf Schlaf und Insomnie wurde vereinzelt näher untersucht. Die meisten Studien befassten sich mit der Genetik der Narkolepsie, bei der starke Assoziationen mit einem bestimmten HLA-Genotyp gefunden wurden (> 90%), dem HLA II-Subtyp DQB1*0602.

Das Enzym COMT (Catechol-O-Methyltransferase) hat eine Schlüsselrolle im Metabolismus von Dopamin, Noradrenalin und auch von Serotonin. Genvarianten der COMT mit hoher Enzymaktivität wirken Schlaf-verstärkend, während Varianten mit verminderter Aktivität gegenteilig wirken und z.B. bei Narkolepsie wachheitsfördernd wirken (Dauvilliers 2008).

Genvarianten des Serotonintransporters (SERT) können die Inzidenz von Insomnien bis zu 3,5 fach steigern (Murphy 2004). Auch bei einzelnen Serotoninrezeptor-Varianten wurden Auffälligkeiten des Schlafverhaltens und der Schlafeffizienz gefunden. Besondere Bedeutung haben genetische Varianten des GABAergen Systems, da GABA das dominante Neurotransmitter-System in der Schlafinduktion stellt. Genvarianten des GABA A-Rezeptors wurden vereinzelt bei Schlafstörungen gefunden.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Labordiagnostik von Schlafstörungen

Die Charakterisierung von Schlafstörungen erfolgt heute im Schlaflabor. Die zahlreichen neuroendokrinen und immun-inflammatorischen Faktoren, die das Schlafverhalten prägen, können außerdem zu größten Teil labordiagnostisch geprüft werden. Wegen der Vielzahl der Einflussfaktoren empfiehlt sich ein Stufenprogramm.

An erster Stelle die Beurteilung der Stresssituation durch Funktionsanalyse des Stresshormon-Tagesprofils (Cortisol und DHEA) im Speichel, der nicht nur wegen der einfacheren Probengewinnung der Serumanalyse vorzuziehen ist. Im Speichel wird ausschließlich die dynamische, freie Komponente der Hormonfraktion gemessen, während der freie, variable Anteil im Blut nur ca. 2% der Gesamthormonmenge ausmacht, die wegen ihres lipophilen Charakters weit überwiegend an Transportproteine gebunden wird.

Da für die Beurteilung der Schlafsituation der abendliche Cortisol-Konzentrationsverlauf besonders wichtig ist, empfiehlt sich ein verlängertes Messprofil. Auch Melatonin wird bevorzugt im Speichel, zum Zeitpunkt des nächtlichen Peaks ca. 1 – 2 Uhr gemessen. Der Neurotransmitterstatus wird im Morgenurin oder im Nachturin zum Zeitpunkt des neuroendokrinen Aktivitätsminimums (2 Uhr) untersucht.

Die Entzündungsfaktoren können im Serum gemessen werden, wobei jedoch neben der geringen Konzentration (außer CRP) die kurze Plasmahalbwertzeit der meisten Zytokine nachteilig wirkt. Eine Ausnahme ist IL-6, dessen Plasmaverweildauer erheblich länger ist. Genauere Hinweise auf den Aktivitäts- und Funktionszustand des Immunsystems liefert die in vitro Analyse des Zytokin-Sekretionsprofils von Immunzellen. Durch die Bestimmung der Zytokine IL-2, IL-10, IFN-gamma, IL-1ß oder TNF-alpha kann einerseits der Th1/Th2-Funktionsstatus, andererseits der Aktivierungszustand der T-Zellen sehr empfindlich erfasst werden.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

I. Stressachse

Cortisoltagesprofil (Speichel: 8.oo – 12.oo – 16.00 – 20.oo – 23.oo Uhr)
Neurotransmitter (2. Morgenurin bzw. Nachturin)
Melatonin (Speichel)

II. Endokrinium

TSH, freiesT3, freies T4
Testosteron, DHEAS (Speichel oder Serum), Östradiol, Progesteron
Vitamin D

III. Inflammation

CRPs, IL-1ß, TNF-alpha, IL-6
Zytokin-Induktion in vitro (IL-2, IL-10, IFN-gamma, IL-1ß, TNF-alpha)

IV. Genetik

COMT (Catechol-O-Methyltransferase), HLA DB, Tph II (Tryptophanhydroxylase), SERT (Serotonintransporter), IL-6, IL-1ß

Die neuroendokrinologische Analyse der Stressachse im sog. NeuroStress-Test liefert die wertvollsten Informationen über Ausmaß und Natur der Insomnie und damit wirksame Hinweise zur Therapie. Die Ergebnismuster können sehr unterschiedlich sein je nach vorherrschender Störung: abendlicher Hypercortisolismus, gesteigerter Sympathikotonus (Adrenalin, Noradrenalin), Histaminüberschuss, Melatoninmangel, Serotoninmangel.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Tabelle 2:
Neuroendokrine Konzentrationsmuster verschiedener Insomnie-Patienten. Cortisol und Melatonin wurden um 2 Uhr nachts im Speichel gemessen, die Neurotransmitter Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, GABA und Histamin im 2 Uhr-Urin. Pathologische Ergebnisse sind rot unterlegt.

	Patient 1 2 Uhr	*Patient 2 2 Uhr*	*Patient 3 2 Uhr*	*Patient 4 2 Uhr*	*Patient 5 2 Uhr*	*Normbereich 2 Uhr*
Melatonin (Sp)	27,8		18,1	34,1	26,8	25 - 60 g/ml
Adrenalin (U)	15,4	3,4	2,4	14,7	6,8	1 - 4 µg/g Krea
Noradrenalin (U)	33,5	73,5	39,9	57,9	33,5	25 - 40 µg/g Krea
Serotonin (U)	126	96,4	82,5	103,2	79,4	100-170 µg/g Krea
GABA (U)	4,2	4,8	3,1	1,4	1,2	1,5–3,0 µg/g Krea
Histamin (U)	13,1	12,4	19,3	21.9	10,7	5 – 15 µg/g Krea
Cortisol 20 hr(Sp)	2,4	1,3	1,8	1,4	2,8	0,3 – 1,5 ng/ml
Cortisol 23 hr(Sp)	2,9	1,4	3,9	0,7	4,4	0,3 – 1,5 ng/ml

Therapie

Die Behandlung von chronischen Schlafstörungen zählt zu den besonders schwierigen ärztlichen Aufgaben. Die diagnostische Einordnung der Störung und differentialdiagnostische Abklärung sind dabei Voraussetzung.

Grundlagen für einen gesunden Schlaf ist eine gute ***Schlafhygiene***: völlige Dunkelheit im Schlafzimmer, Belüftung, kühle Temperierung. Außerdem gesundes, leichtes, kohlehydratarmes oder kohlenhydratfreies- Essen am Abend, viel Tryptophan-reiches Eiweiß (Vollkornbrot oder –Cerealien, Milchprodukte), Gewichtskontrolle und ggf. –abnahme; wenig Alkohol, da Alkohol zwar Einschlaf-fördernd wirkt, die Schlaftiefe und -dauer jedoch erheblich beeinträchtigt. Kein Kaffee, Stimulantien oder Nikotin am späteren Abend.

Der Schlafrhythmus (Schlafzeitpunkt und Schlafdauer) sollte möglichst konstant beibehalten werden.

Schließlich verbessert regelmäßige körperliche Aktivität am Tage das Schlafvermögen.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Die natürlichen Behandlungsmöglichkeiten bei Schlafstörungen sind vielfältig:

Baldrian (Valerian) ist bei allen leichten Formen der Schlafstörung, bei Unruhe, Nervosität und Ängsten wirksam.

Melatonin ist das Mittel der Wahl für Einschlafstörungen und Schlafstörungen (Pandi-Perumal 2007), die mit Verschiebung bzw. Störung der circadianen Rhythmik zu tun haben (Jet lag, Schichtarbeit). Die Effizienz bei Durchschlafstörungen ist dagegen geringer.

Melatonin wird physiologisch aus Serotonin in der Epiphyse gebildet, wenn kein Licht mehr auf die Retina fällt. Über spezifische Melatoninrezeptoren, MT-1 und MT-2, wirkt es auf das Schlaf-Wachzentrum der supraschiasmatischen Kerne des Hypothalamus und trägt maßgeblich zur Wach-Schlaf-Umstellung des Körpers bei. Es verstärkt die Wirkung von GABA, senkt die Körpertemperatur und hemmt die Aktivität des Stresshormonsystems. Melatonin wirkt über seinen schlaffördernden Effekt hinaus neuroprotektiv, antioxidativ, antientzündlich und immunstimulierend.

Im Alter nimmt die Melatoninbildung kontinuierlich ab, was zur Häufung von Schlafbeschwerden im Alter beiträgt. Melatonin wirkt bei oraler Gabe bereits in geringer Dosis (0,5 – 3,0 mg), wobei die sublinguale Applikation vor dem Schlafen besonders effektiv ist. Inzwischen ist auch ein retard-Melatonin in Deutschland für schwere Schlafstörungen zugelassen (Circadin).Zwei Melatonin*derivate* wurden kürzlich eingeführt: Ramelteon (Rozerem®) für Schlafstörungen; Agomelatin (Valdoxan®) für Depressionen und Schlafstörungen (Srinivasan 2009).

L-Tryptophan ist die Aminosäurevorstufe von Serotonin (und Melatonin) und wird in Dosierungen von 0,5 – 3,0 g bei leichten Schlafstörungen schon viele Jahre mit Erfolg eingesetzt. Bei Tryptophan-Mangel wurden wiederholt Schlafstörungen berichtet. Allerdings wird Tryptophan weit überwiegend anderweitig verstoffwechselt, in Eiweiß eingebaut oder zu Kynureninen abgebaut.

5-HTP (5-Hydroxytryptophan) ist in der Regel erheblich wirksamer als Tryptophan. Es ist die unmittelbare Vorstufe von Serotonin, wird nicht anderweitig verstoffwechselt und kann unbegrenzt (ohne Rückkopplungshemmung) in Serotonin umgesetzt werden. Es wird darüber hinaus erheblich leichter als Tryptophan über die Blut-Hirnschranke ins ZNS aufgenommen. Es wird in Dosierungen von 50 – 400 mg eingesetzt, wirkt in niedriger Konzentration eher aktivierend, in höherer stärker schlaffördernd. Es ist vor allem für leichte bis mittlere Schlafstörungen geeignet, verbessert die Schlafqualität und verlängert die REM-Schlafphase (Birdsall 1998).

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

GABA ist der wichtigste inhibitorische, sedierende, angstlösende und schlaffördernde Neurotransmitter. Bei schweren Schlafstörungen ist die GABA-Konzentration im ZNS vermindert (Winkelman 2008). Wie alle Neurotransmitter ist GABA nicht BHS-gängig (Bluthirnschranke), sodass man auf seine Aminosäurevorstufe ***Glutamin*** zurückgreifen muss. Glutamin ist allerdings in erster Linie Vorstufe des GABA-Gegenspielers Glutamat, GABA selbst kann nur über Glutamat gebildet werden. Allerdings wurde gezeigt, dass erhöhte Glutaminzufuhr auch die GABA-Konzentration steigert und in höherer Dosierung (0,5 – 2 g) durchaus mäßig sedierend, angstlösend, psychisch stabilisierend und schlaffördernd wirken kann.

Seit einigen Jahren wird auch GABA selbst verwendet, wobei die Tatsache genutzt wird, dass Moleküle, die primär nicht-Blut-Hirn-Schranken-gängig sind, bei Applikation über die Schleimhäute der Atemwege und der Mundhöhle doch im ZNS wirksam werden können. Derzeit sind zwei Präparate verfügbar, die GABA in einer Form enthalten, die zentrale Wirkung entfaltet. Zum einen sublinguales GABA (*GABAcalm®),* das offensichtlich nach Resorption über die Mundschleimhaut zentrale angstlösende, sedierende und gute schlafinduzierende Wirkung hat. Das zweite Präparat (*Pharma-GABA®)* enthält GABA als Kautablette und wird über die Mundhöhle in zentral wirksamer Form resorbiert.

Viele der etablierten Hypnotika greifen am GABA-System ein. Benzodiazepine und Barbiturate wirken akzessorisch über den $GABA_A$-Rezeptor und verstärken die GABA-Wirkung. Einige der neuesten Antidepressiva sind GABA-Analoga (Gabapentin, Pregabalin), die neben ihrer angstlösenden und schmerzhemmenden Wirkung auch schlaffördernd sind

Bedeutende GABA-Verstärker („Enhancer“) sind die intrazerebral synthetisierten oder über die Blut-Hirn-Schranke importierten Pregnan-Steroide. Der schlaffördernde und sedierende Effekt von oralem ***Progesteron*** beruht maßgeblich auf seiner $GABA_A$-Rezeptor-Affinität.

Erheblich stärker wirksam ist sein bei oraler Gabe in der Leber bzw. im ZNS selbst gebildeter Hauptmetabolit ***allo-Pregnanolon*** (Birzniece 2006). Der sedierende und schlaffördernde Effekt von oralem Progesteron und seinem Hauptmetaboliten allo-Pregnanolon kann therapeutisch genutzt werden, z.B. durch abendliche Gabe von 100 – 400 mg bioidentischem Progsteron oral.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Weitere GABA-Mimetika sind Theanin, Taurin und Rhodiola, die ebenfalls am GABA-Rezeptor angreifen und die GABA-Wirkung verstärken. Dazu kommt bei einigen, wie z.B. Taurin, ein Glutamat-antagonistischer Effekt. Besondere Bedeutung für die Wirksamkeit von GABA hat auch Serotonin, das die GABA-Synthese stimuliert und die GABA-Rezeptoraffinität erhöht (Jorgensen, 2007). Bei Serotoninmangel ist auch die Wirksamkeit von GABA eingeschränkt.

Neben seinen neuronalen Wirkungen hat GABA außerdem vielfältige, zum Teil periphere parakrine und endokrine Wirkungen (Abdou 2006). GABAerge Neurone innervieren die Hypophyse, GABA wird parakrin zur Hypophyse transportiert und es wird in der Hypophyse selbst synthetisiert, wo es die Produktion von Prolactin, ACTH, TSH und LH hemmend moduliert. Vor allem aber stimuliert GABA die Wachstumshormon-(HGH)-Sekretion über Aktivierung des hypothalamischen HGH-Releasing-Hormons (GHRH) und unmittelbar lokal in der Hypophyse. HGH hemmt die Bildung des schlafhemmenden Cortisols und verbessert den NREM-Schlaf Schüssler 2006).

Herausragende schlafförderndе Wirkungen hat das GABA-Derivat ***Phenibut*** (Kavinace ®), das alle anderen pflanzlichen, orthomolekularen oder pharmazeutischen Schlafmitteln in seiner Wirksamkeit übertrifft. Es hat allerdings den großen Nachteil, dass es nur kurzfristig (2 Wochen) voll wirksam ist und dann, wahrscheinlich durch Enzyminduktion und verstärkten Metabolismus bedingt, wirkungslos wird und vorübergehend abgesetzt werden muss (Lapin 2001).

Glycin, die einfachste aller Aminosäuren, ist ein dominanter inhibitorischer Neurotransmitter im Hirnstamm und Rückenmark. Es wirkt GABA-analog sedierend, Muskel-relaxierend und schlafförderndе, wobei es zusammen mit Glutamin besonders effektiv ist. Außerdem verbessert es die Gedächtnisleistung und wirkt anxiolytisch.

Taurin ist ein Aminosäure-Abkömmling, der über Verstärkung der GABA-Rezeptorafinität schlafförderndе wirkt. Außerdem hat Taurin antientzündliche, antioxidative und immunstimulierende Effekte. Durch Stimulation des Calciuminflux wirkt Taurin Membran-stabilisierend, antiarrhythmisch und antikonvulsiv. Taurin steht in Wechselbeziehung mit Melatonin. Während bei Dunkelheit in der Epiphyse die Melatoninsynthese ansteigt, wird Taurin dort bei Tageslicht gebildet.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Theanin wirkt in Mengen von 50 – 200 mg relaxierend und schlaffördernd. Im Gehirn steigert Theanin die Dopamin-Produktion, senkt Noradrenalin und blockiert die Glutamataktivität durch Hemmung der Rezeptorbindung von Glutamat und Reuptakeblockade im Hippocampus. Die Synthese und die Wirkung von GABA werden verstärkt (Yamada 2005).

Weitere, zum Teil GABA-erge Schlafpromotoren (Attele 2000) sind Hopfen *(Humulus lupulus*), Ginseng *(Panax ginseng*), Ashwaganda (*Withania somnifera*), Kava Kava *(Piper methysticum)* und Passionsblume (*Passiflora incarnata*).

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Der Fall

36 jähriger Patient, seit 7 Jahren schwere Insomnie mit Einschlafstörung, fehlendem Tiefschlaf und häufigen, teilweise längeren Wachphasen. Chronisches Schlafdefizit, Tagesmüdigkeit, Gewichtszunahme, Depressionen, Tinnitus, Fatigue. Zahlreiche Schlafmittel einschließlich Benzodiazepin-Abkömmlingen waren mit Teilerfolg probiert worden und sollten ersetzt werden.

Der NeuroStress-Test zeigte gesteigerten Sympathikotonus (Adrenalin), Serotoninmangel, Glutamat – und leichte Histaminerhöhung, gestörte Cortisol-Tagesrhythmik mit hohem Mittagswert und abendlichem erneutem Anstieg. Außerdem bestand ein Vitamin D-Mangel, niedriges Vitamin B6, erhöhtes Homocystein und leicht erhöhtes IL-6 und ein TSH von 3,36 µIU/ml (NW < 2,5).

	Basistest *2h nachts*	***Kontrolle*** *2h nachts*	***Optimalbereich*** *2 h nachts*
Melatonin (Sp)	**24,8**	**34,1**	**25 - 60** pg/ml
Adrenalin	**6,4**	**2,4**	**1 - 2** µg/g Krea
Noradrenalin	**43,5**	**29,6**	**25 - 35** µg/g Krea
Serotonin	**65,6**	**95,6**	**100 – 175** µg/g Krea
GABA	**2,2**	**2,9**	**1,5 – 3,0** µg/g Krea
Glutamat	**17,5**	**15,9**	**8 - 20** µg/g Krea
Histamin	**18,8**	**14,1**	**5 – 15** µg/gKrea
Cortisol 23 hr (Sp)	**3,9**	**2,2**	**0,3 – 1,5** ng/ml

Behandlung: Der Patient wurde über die Grundregeln für gutes Schlafen informiert und erhielt anfangs 5-HTP zusammen mit Taurin, Theanin, Glutamin, Mg, Zn, Se, ACC, B6, Folat (*SerenePro®* 1 – 0 – 2), Melatonin sublingual (1x Biotonin®), Vitamin D (2000 IU), Armour Thyroid (1/2 Gr).

Innerhalb von 4 Wochen kam es zu deutlicher Besserung des Allgemeinbefindens, der Schlaf entwickelte sich jedoch nur mäßig.

Daher vorübergehend zusätzlich 6 x 2-Wochenintervalle mit Kavinace® (0 – 1 – 2), was erstmals wieder zu längeren Durchschlafphasen von 3-5 Stunden führte.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Anschließend langsame Umstellung auf *SerenePro®* (1 – 0 – 2), Melatonin sublingual (1x Biotonin®), Vitamin D (2000 IU), GABAnight® (Glutamin, Glycin, Cholin, Passionsblume, Taurin, 5-HTP, B-Vitamine: 0 – 0 – 2bis4). Armour Thyroid (1/2 Gr) wurde nach Kontrolle abgesetzt.

Unter dieser Behandlung war das Allgemeinbefinden fast normalisiert, das Schlafprogramm normalisierte sich allmählich innerhalb weiterer 4 Monate, die Supplementierung konnte anschließend allmählich reduziert werden.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Literatur

Abdou AM, et al., Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. Biofactors 2006; 26:201–208

Alattar M, et al., Sleep problems in primary care: a North Carolina family practice research network study. J Am Board Fam Med 2007; 20: 365-374

Andersen ML, and Tufik S. The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: its bidirectional interaction with erectile function. Sleep Med Rev. 2008;12(5):365-79

Aserinsky E. The discovery of REM sleep. J Hist Neurosci 1996 Dec; 5(3):213-27
Cirelli C. The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. Nat Rev Neurosci. 2009 Aug;10(8):549-60

Attele AS, Xie JT, YuaN cs: Treatment of insomnia: an alternative approach. Altern Med Rev 2000; 5(3): 249-59

Basta M, et al., Chronic insomnia and stress system. Sleep Med Clin. 2007 Jun;2(2):279-291

Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: A clinically-effective serotonin precursor. Altern Med Rev 1998;3:271–280

Birzniece V, et al., Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. Brain Res Rev 2006; 51: 212-39

Bowery NG, and Smart TG. GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history. Br J Pharmacol (2006) 147, S109–S119

Brooks PL, and Peever JH. Glycinergic and GABA(A)-mediated inhibition of somatic motoneurons does not mediate rapid eye movement sleep motor atonia. J Neurosci. 2008;28(14):3535-45

Cohen S, et al., Sleep Habits and Susceptibility to the Common Cold. Arch Intern Med. 2009;169(1):62-67

Dauvilliers Y, and Tafti M. The genetic basis of sleep disorders. Curr Pharm Des 2008; 14(32): 3386-95

Eser D, et al., Neuropsychopharmacological properties of neuroactive steroids in depression and anxiety disorders. Psychopharmacol 2006;186:373–387

Hamet P, and Tremblay J. Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. Metabolism 2006; 55 (Suppl 2): S7–S12

Imeri L, and Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. Nat Rev Neurosci 2009;10(3):199-210

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Irwin MR, et al., Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients, and control subjects. Brain Behav Immun. 2003 Oct;17(5):365-72

Irwin MR, et al., Sleep loss activates cellular markers of inflammation: Sex differences.Brain Behav Immun 2009; epub june 9

Jorgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. Dan Med Bull 2007; 54: 266-288

Karni A, et al., Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. Science 1994 Jul 29;265(5172):679-82

King CR, et al., Short Sleep Duration and Incident Coronary Artery Calcification. JAMA. 2008;300(24):2859-2866

Knutson KL, et al., The metabolic consequences of sleep deprivation. Sleep Med Rev. 2007;11(3):163-178

Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug. CNS Drug Rev. 2001 Winter;7(4):471-81

Lawati NMA, et al., Epidemiology, Risk Factors, and Consequences of Obstructive Sleep Apnea and Short Sleep Duration. Prog Cardiovasc Dis 2009; 51(4) : 285-293

Leger D, and Poursain B. An international survey of insomnia: under-recognition and under treatment of a polysymptomatic condition. Curr Med Res Opin. 2005 Nov;21(11):1785-92

Lorton D, et al., Bidirectional Communication between the Brain and the Immune System: Implications for Physiological Sleep and Disorders with Disrupted Sleep. Neuroimmunomodulation 2006;13:357–374

Luboshitzky R, et al., Relationship between rapid eye movement sleep and testosterone secretion in normal men. J Androl 1999;20: 731-7

McCarley, R. W. Neurobiology of REM and NREM sleep. Sleep Med. 8, 302–330 (2007).

Meerlo P, et al., Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. Sleep Medicine Reviews (2008) 12, 197–210

Murphy DL et al., Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. Mol Interv. 2004;4(2):109-23.

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de

Nathan PJ, et al., The neuropharmacology of l-theanine (Nethyl- l-glutamine): A possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. J Herb Pharmacother 2006;6:21–30

Novati A et al., Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats. Sleep 2008; 31(11): 1579–1585

Ohno K, and Sakurai T. Orexin neuronal circuitry: Role in the regulation of sleep and wakefulness. Front Neuroendocrinol 2008; 29: 70–87

Pandi-Perumal et al., Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. CNS Drugs. 2007;21(12):995-1018

Pfaff DW and McEwen BS. Actions of estrogens and progestins on nerve cells. Science 1983;219: 808-14

Schüssler P et al., Growth hormone-releasing hormone and corticotropin-releasing hormone enhance non-rapid-eye-movement sleep after sleep deprivation. Am J Physiol Endocrinol Metab 291: E549–E556, 2006

Spiegel K et al., Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk Nat Rev Endocrinol. 2009; 5(5):253-61

Srinivasan V et al., Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. Int J Neurosci. 2009;119(6):821-46

Stickgold R et al., Visual discrimination learning requiressleep after training. Nature Neurosci 2000; 3: 1237-38

Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. Nature 2005; 437: 1272-78

Vgontzas AN et al., IL-6 and its circadian secretion in humans. Neuroimmunomodulation 2005; 12: 131-40

Winkelman JW et al., Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). Sleep. 2008; 31(11):1499-506

Yamada T et al., Effects of theanine, r-glutamylethylamide, on neurotransmitter release and its relationship with glutamic acid neurotransmission. Nutr Neurosci 2005;8:219–226

© 2010; Dr. W. Bieger München, Tel.: 089-5432-170
e-mail: wilfried.bieger@t-online.de