

Petra Stute und Michael von Wolff im Dialog..... über den Schlaf

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

*Proff. Petra
Stute & Michael
von Wolff*

u^b

^b
**UNIVERSITÄT
BERN**



*Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-
Frauenklinik*

Agenda

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Physiologie des Schlafes und Definition von Schlafstörungen**
- **Melatonin als Therapeutikum bei Schlafstörungen, Schichtarbeit und Jet lag**
- **Endokrine Therapie der Insomnie in der Peri- und Postmenopause**



Schlafstadien

NREM Schlaf

EEG: Sinkende Frequenz und steigende Amplituden

- **N1 = leichter Schlaf, < 5-10% Gesamtschlaf**
- **N2 = 45-55% Gesamtschlaf**
- **N3 = tiefer und erholsamer ! Schlaf, 10-20% Gesamtschlaf, v.a. erste Schlafhälfte**

REM Schlaf

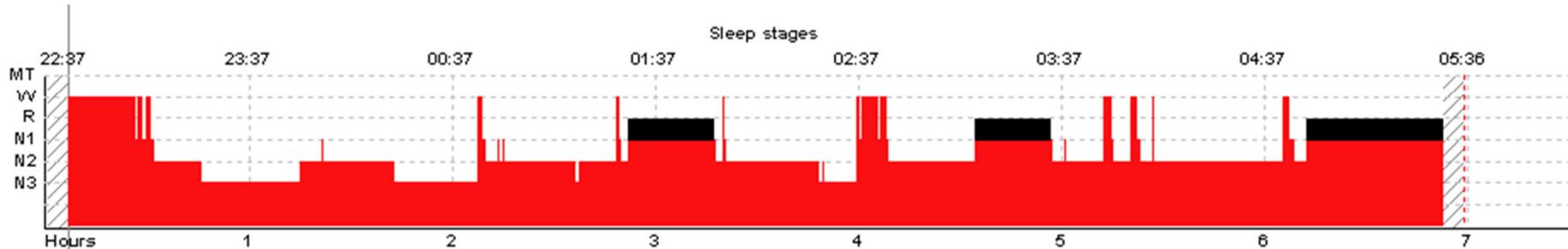
Träume; Funktion unklar, 20% Gesamtschlaf

- **EEG: wie wach („paradoxe Schlaf“)**
- **EOG: schnelle Augenbewegungen**
- **EMG: Atonie aller Muskeln ausser Augen und Diaphragm**

Polysomnographie

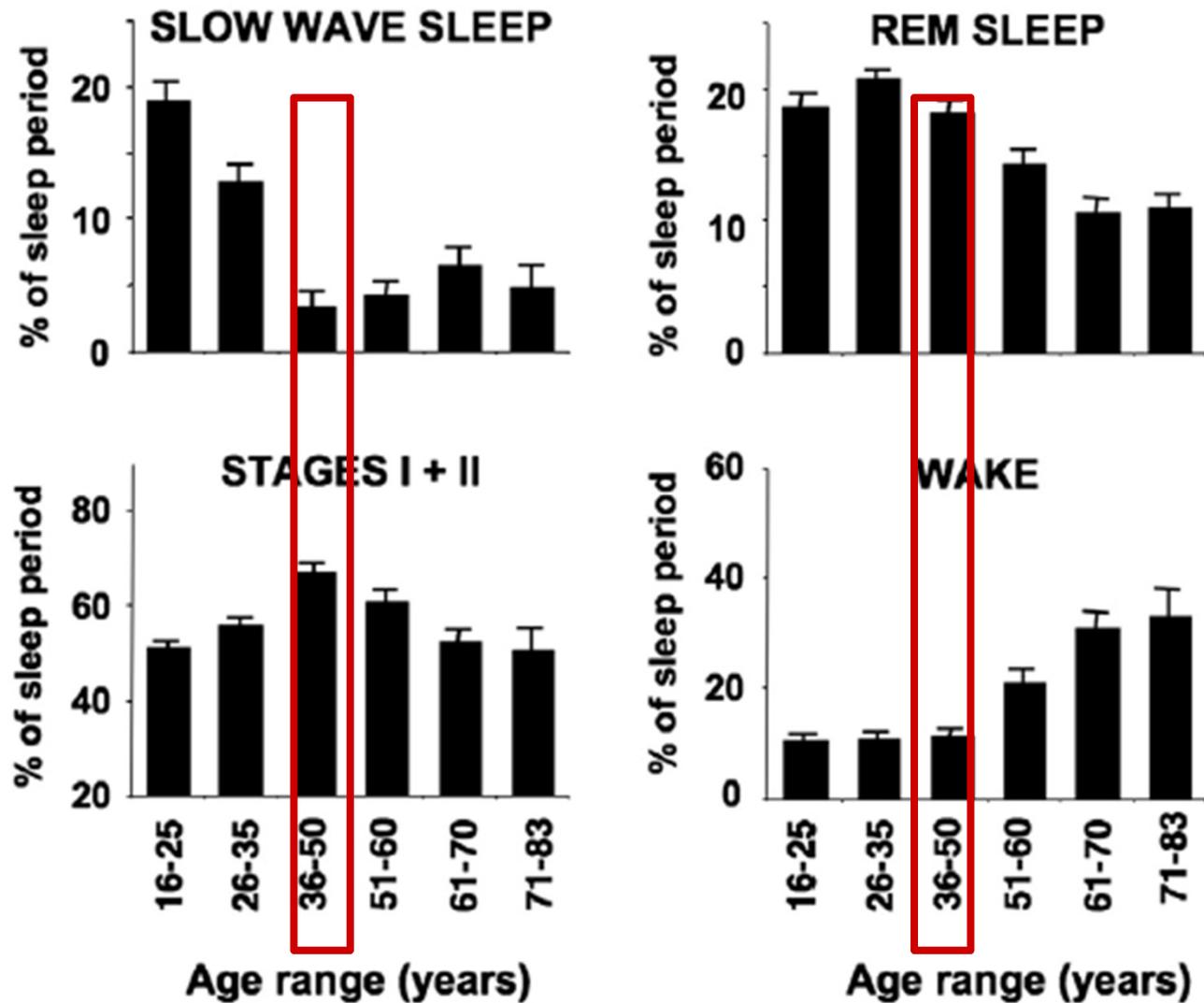
Schlafarchitektur

Hypnogram of a 36-year-old man in a sleep laboratory



- 4-5 Zyklen à 90-120 min bestehend aus 1) NREM + 2) REM
- % REM nimmt mit Zahl der Zyklen zu
- % N3 nimmt mit Zahl der Zyklen ab
- mit zunehmendem Alter sinkt % N3 und % N1+Wachen steigt
 - > Schlafragmentierung
 - > leichter erweckbar durch Geräusche

Schlafarchitektur in Abh. vom Alter



Van Cauter E et al., JAMA 2000

Schlaf in der Peri- und Postmenopause

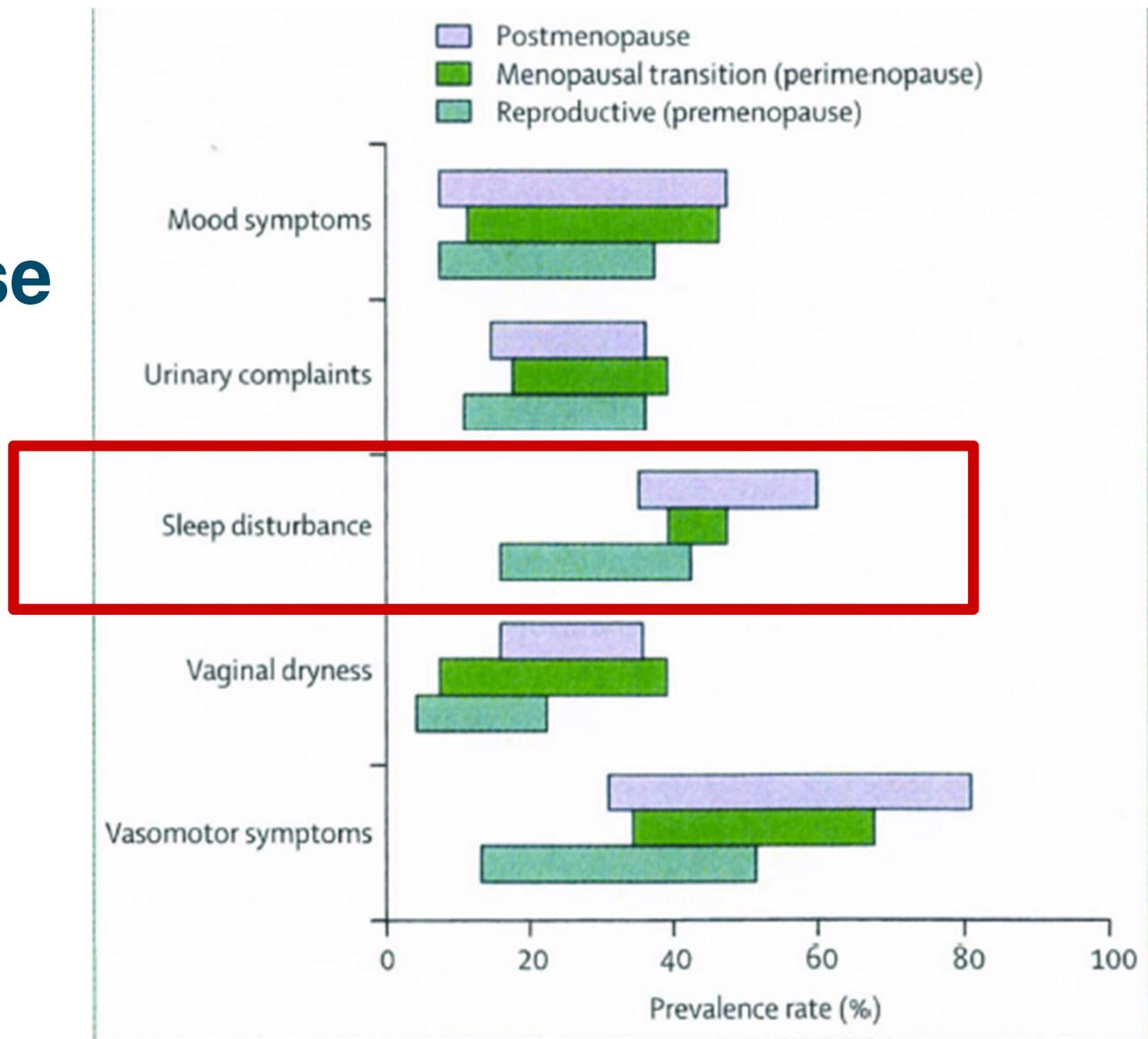


Figure 2: Prevalence rates of symptoms

51 population studies showed wide ranges of prevalence rates.

Nelson HD, theLancet 2008

Schlafstörung

- Insomnie
- Schlaf-assoziierte Störung der Atmung
(z.B. OSA; Prävalenz bei 50-jährigen Frauen 15%)
- Zentrale Störung mit Hypersomnolenz
- Zirkadiane Wach/Schlaf-Rhythmusstörung (z.B. Schichtarbeit)
- Parasomnie
- Schlaf-assoziierte Bewegungsstörung
(z.B. RLS; Prävalenz in Gesamtpopulation 10%, w>m)
- Sonstiges (Depression, Angststörung, Adipositas, Hypertonie, Nykturie, Reflux, chronischer Schmerz, Medikamente etc.)

Insomnie

Alle 3 Kriterien müssen erfüllt sein:

- 1) Schwierigkeit, einzuschlafen (> 30 min), durchzuschlafen (> 30 min Wachliegen) oder frühes Erwachen (> 30 min vor gewünschtem Zeitpunkt)
- 2) Die Schwierigkeit besteht trotz ausreichender Gelegenheit zum Schlafen
- 3) Die Schlafstörung führt zu einer eingeschränkten Funktionalität am Tag

Kurzfristig / transient / akut / Stress-assoziiert

< 3 Monate, aber subjektiv belastend

Chronisch

≥ 3x/Woche während ≥ 3 Monate

Therapie der Insomnie

- Schlafhygiene, Verhaltenstherapie
- Evtl. Phytotherapie z.B. Baldrian
- Evtl. Melatonin
- **Einschlafstörung**: kurzwirksames (< 8 Std.)
Benzodiazepin (z.B. Lorazepam) oder Non-Benzodiazepin
(z.B. Zolpidem)
- **Durchschlafstörung**: z.B. Antidepressivum Doxepin
- Nicht empfohlen: Antihistaminika, Antidepressiva, wenn
keine Depression vorliegt, Barbiturate, Antipsychotika

Melatonin und Melatonin-Rezeptor-Agonisten

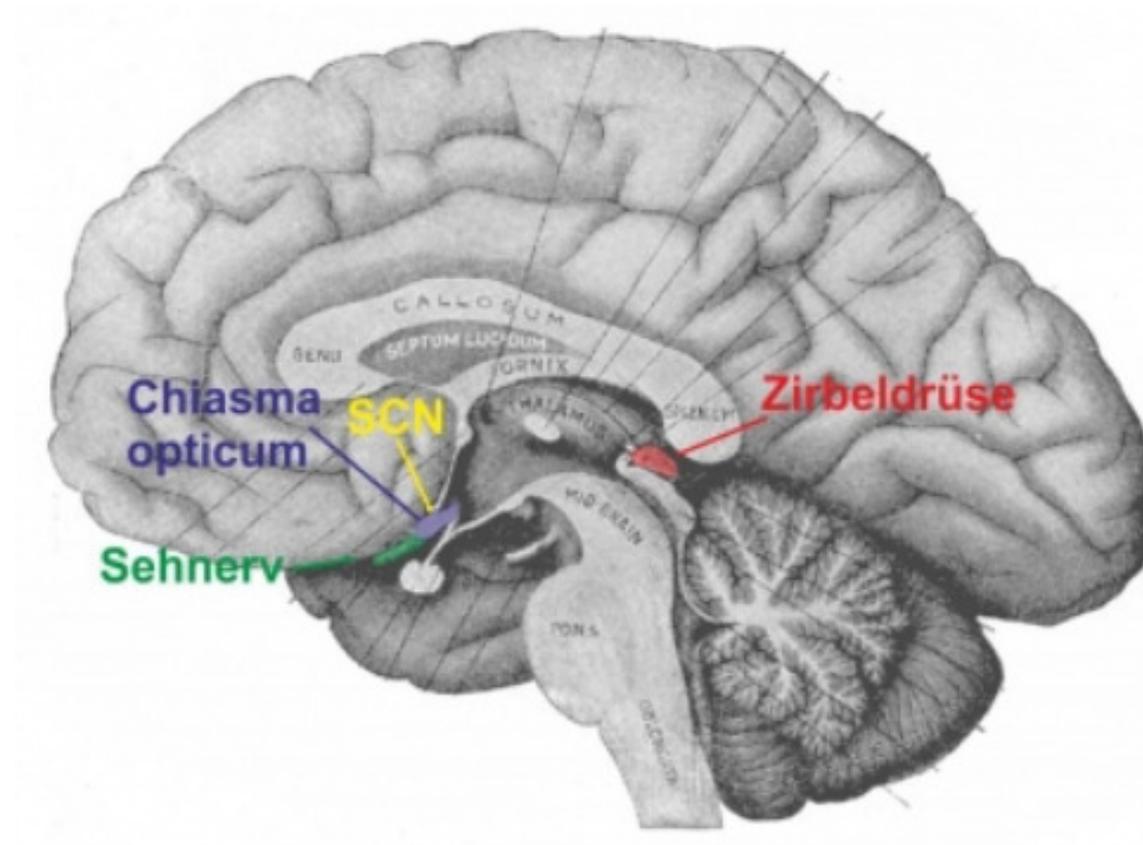
Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Physiologie**
- **Melatonin und Melatonin-Rezeptor-Agonisten bei Schlafstörungen**
- **Melatonin und Melatonin-Rezeptor-Agonisten bei Schichtarbeit**
- **Melatonin bei Jet lag**

Melatonin-Physiologie

Zur Einstimmung erst mal ganz grob orientierend...



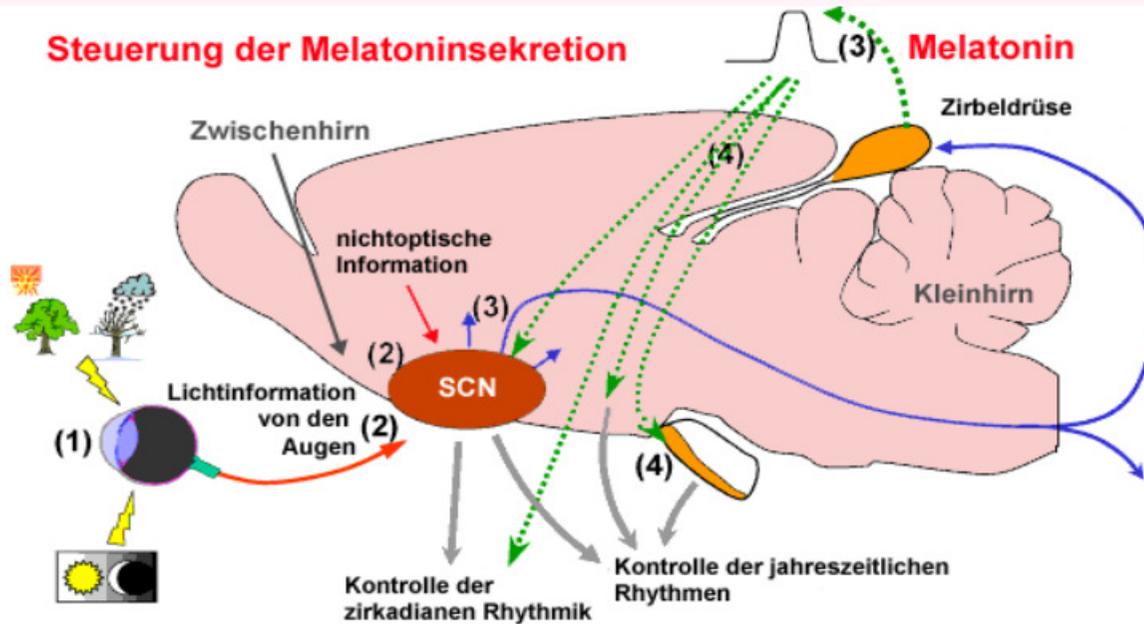
Die Zirbeldrüse

produziert

Melatonin

**(wie auch die
Retina, der
Magen-Darm-
Trakt und die
Haut)**

Steuerung der Melatoninsekretion

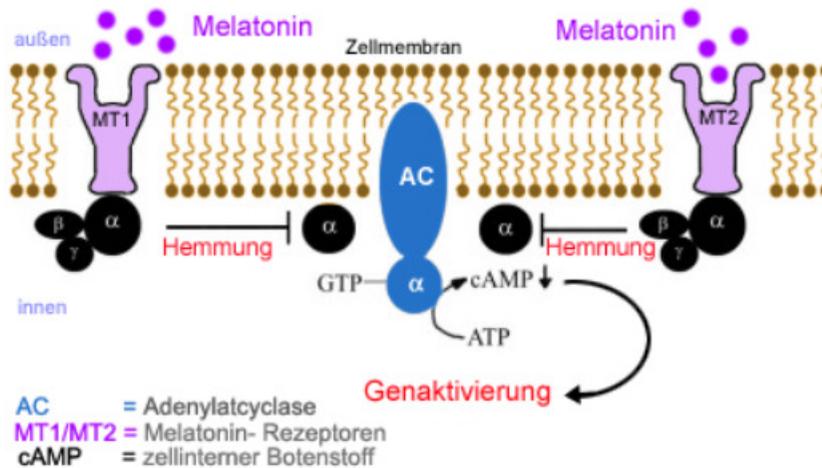


..... und jetzt ein bisschen genauer.

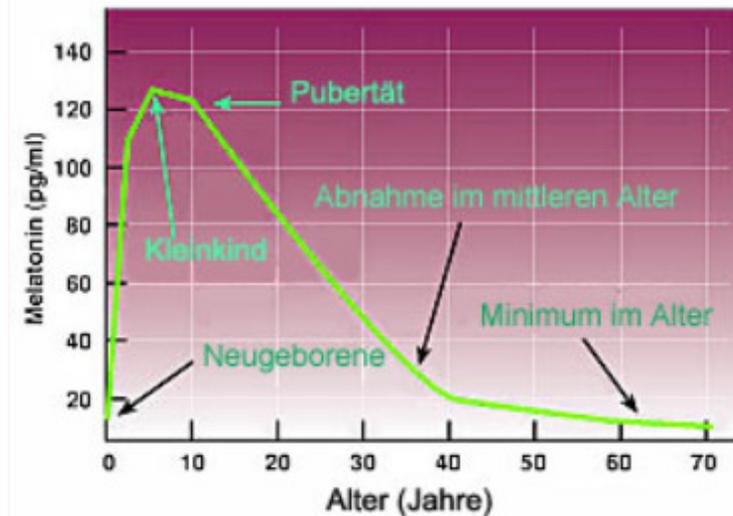
*SCN=suprachiasmatic nucleus=*die „innere Uhr“

Melatonin-Rezeptoren

(Gehirnzellen: z.B. SCN, Hypothalamus, Kleinhirn, Hippocampus, Großhirnrinde)



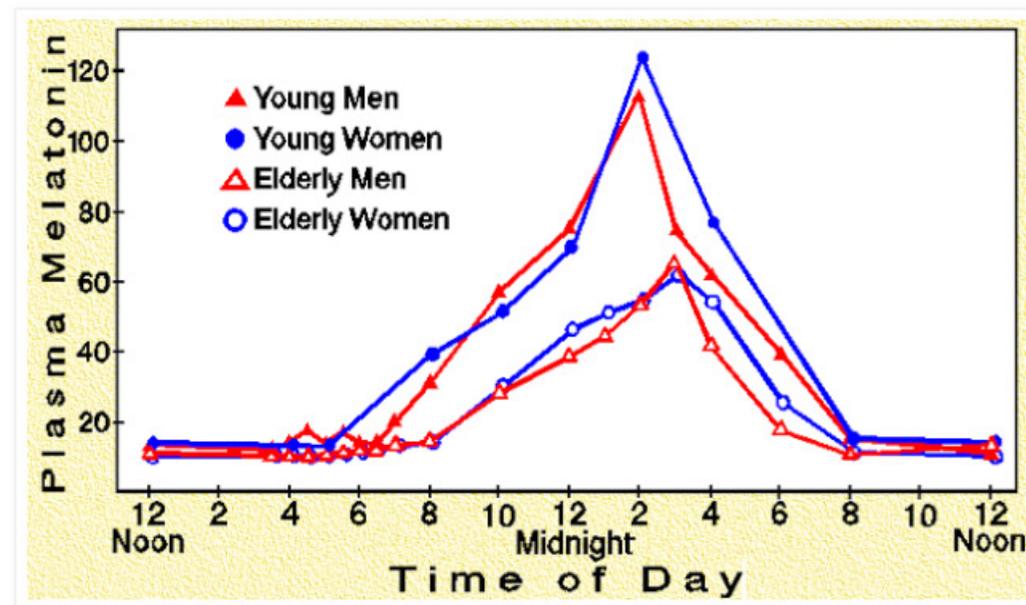
Melatoninproduktion und Alter



Weitere wichtige Fakten:

Der Nucleus suprachiasmaticus spricht unterschiedlich gut zu verschiedenen Tageszeiten auf Melatonin an.

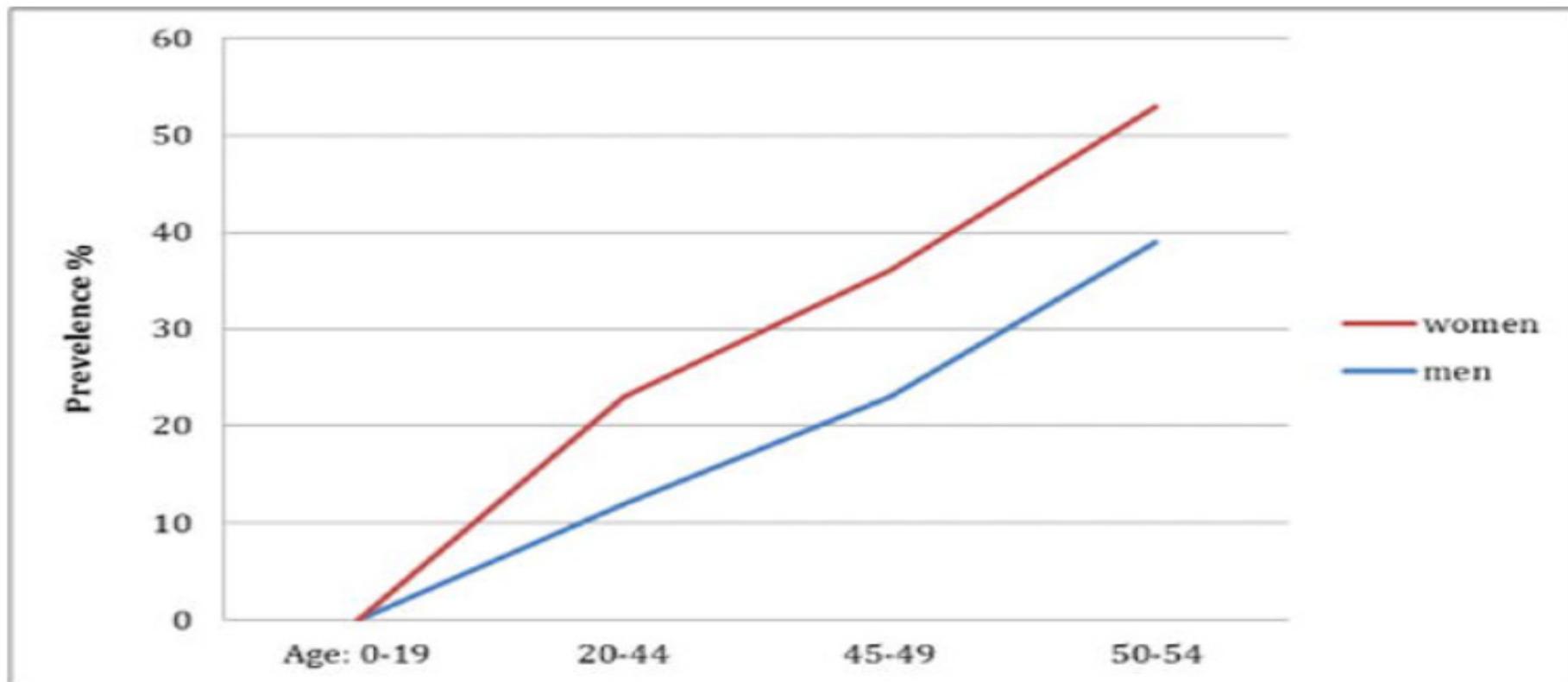
Deswegen macht es wenig Sinn, einfach das physiologische Profil der Melatoninkonzentration im Blut zu imitieren.





Melatonin und Melatonin- Rezeptor-Agonisten bei Schlafstörungen

Prävalenz von Schlafstörungen



Jehan et al., J Sleep Disord Ther 2015

Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

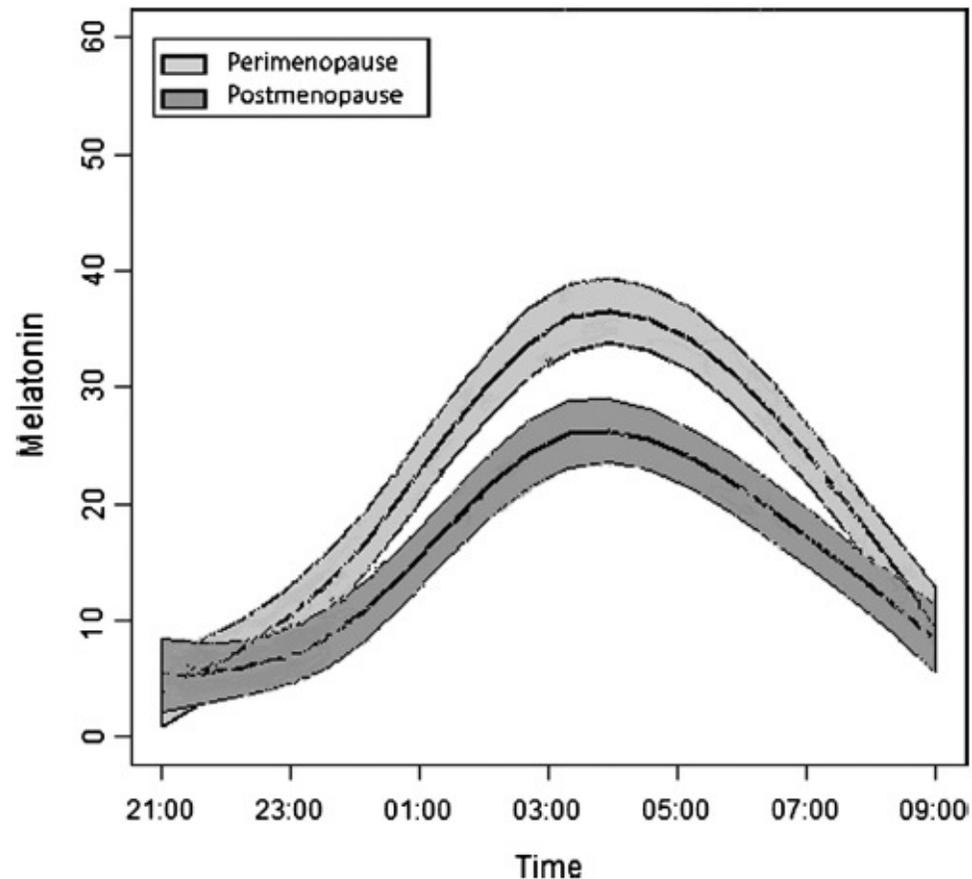
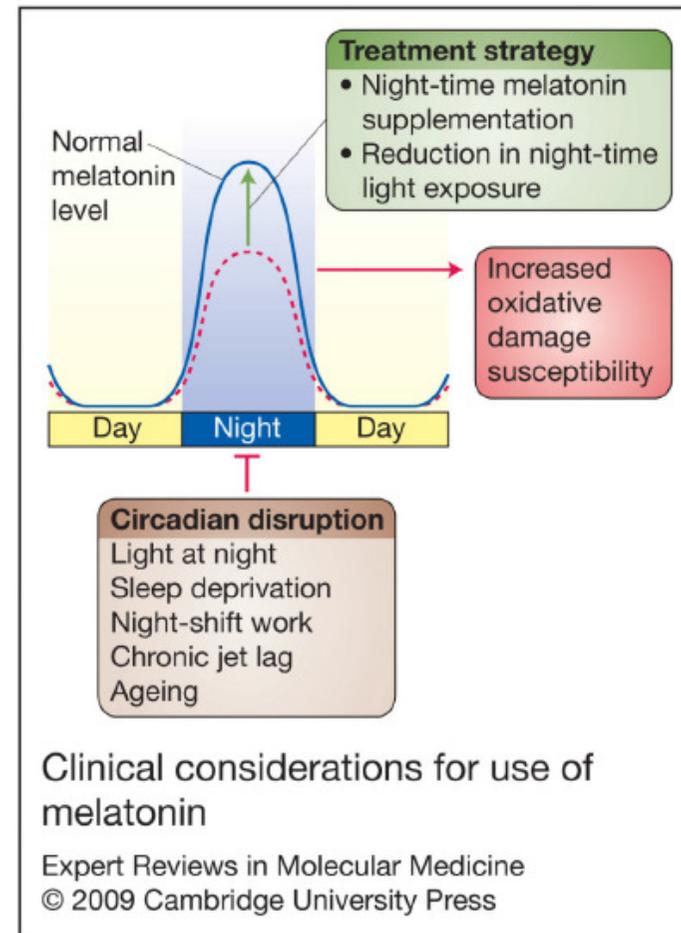


FIG. 1. Mean nighttime serum melatonin concentrations (pg/mL) in perimenopausal and postmenopausal women.



Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Melatonin-Rezeptor-Agonisten

	Retardiertes Melatonin (Circadin®)	Ago-melatin	Ramel-teon	Tasimel-teon
Indikation	Insomnie (max. 13 Wochen) >55J	Depression	Insomnie	Insomnie
Zugelassen in	Europa	Europa	USA, Japan	USA, Europa
T _{1/2} (h)	3.5-4.0	0.9 ±0.4	1.4 ±0.5	1.3 ±0.4
T _{bis max. Konz.} (h)	0.75-3.0	1.0-2.0	0.5-1.5	0.5-3.0
Einnahme vor Schlaf	1-2h	0h	1/2h	0h



Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie mit 13 Probanden mit Ein- und Durchschlafstörungen >6 Wochen. Circadin-Einnahme über 6 Wochen:

- **Schlafdauer +16 min. → +43 min.**
- **Einschlafzeit nicht verändert**

Roth et al., Nat Sci Sleep 2015

Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte crossover-Studie mit 20 Probanden >65J mit Ein- und Durchschlafstörungen >6 Wochen. 5mg Melatonin über 2 Monate:

- **Schlafqualität-Score 1.8 → 3.4**

Garzon et al., Aging Clin Exp Res, 2009

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Schlafstörungen nehmen mit dem Alter zu**
- **Schlafstörungen können u.a. mit Melatonin und Melatonin-Rezeptor-Agonisten behandelt werden**
- **Die Medikamente sollten je nach Pharmakokinetik 0-2h vor Schlafbeginn eingenommen werden**
- **Mögliche Nebenwirkungen: Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit....**
- **Eine Langzeiteinnahme (>6-20 Wochen) ist wegen einer unzureichenden Datenlage nicht zu empfehlen**



Melatonin und Melatonin- Rezeptor-Agonisten bei Schichtarbeit



Melatonin bei Schichtarbeit

2 Ansätze:

1. **Nachmittagsschlaf vor der Nachschicht mit Einnahme von Melatonin**
2. **Melatonin nach der Nachtschicht zur Verbesserung des Einschlafens**



1. Nachmittagsschlaf vor der Nachschicht mit Einnahme von Melatonin

Randomisierte, Plazebo-kontrollierte, Crossover-Studie mit 10 Freiwilligen, die Ramelteon (Melatonin-Rezeptor-Agonist) zu Beginn eines 2-stündigen Nachmittagsschlaf einnahmen.

- **Kein Effekt auf die Schlafeffektivität des Kurzschlafes**
- **Verschlechterung der neuropsychologischen Performance in der Nachtschicht**

Ramelteon ist kontraproduktiv in der untersuchten Form.

Cohen et al., J Clin Sleep Med, 2000



2. Melatonin nach der Nachtschicht zur Verbesserung des Einschlafens

Randomisierte, Plazebo-kontrollierte, Crossover-Studie mit 295 Arbeitern, die 3mg Melatonin kurz vor Schlafbeginn vs. Plazebo einnahmen.

- **Sleep onset latency: 0.27h → 0.20h**
- **Sleep efficiency: 82.1 → 85.5%**

Melatonin hilft somit insbesondere bei Personen, die nach der Schicht schwer einschlafen

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Melatonin sollte nicht vor der Nacht-Schicht eingenommen werden.

Melatonin kann helfen, nach der Nacht-Schicht besser einzuschlafen

Thema

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Therapie des Jetlag



Jet lag ist ein Syndrom infolge von Langstreckenflügen, die mehrere Zeitzonen überbrücken.

Es ist charakterisiert durch Schlafstörungen, Müdigkeit am Tag, reduzierter Leistungsfähigkeit, gastrointestinalen Beschwerden und generell reduzierter Befindlichkeit.



Jet lag beruht auf einer Unterbrechung der «inneren Uhr», die sich langsam durch den Wechsel von Licht und Dunkel und der damit verbundenen Melatonin-Sekretion adaptiert.

Jet lag ist stärker bei Flügen in östlicher Richtung ausgeprägt als in westlicher Richtung, da eine Verlängerung des Tages besser toleriert wird als eine Verkürzung.

Therapien

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Melatonin**
- **Hypnotika**
- **Lifestyle-Modifikationen**

Untersucht wurden:

- **Intensität der Jet lag-Symptome**
- **Schlafqualität**
- **Nebenwirkungen der Therapien**

Herxheimer & Petrie, Cochrane, 2010; Herxheimer, Clical Evidence, 2014

Therapien-Melatonin

(Circadin®)

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Reduktion der Jet lag-Intensität: Melatonin ist effektiver als Placebo**
- **Verbesserung der Schlaf Qualität: Melatonin ist effektiver als Placebo**
- **Nebenwirkungen:**
Hypnotische Effekte bei 10% der Melatonin-Anwendern, vereinzelt Kopfschmerzen, Desorientierung, gastrointestinale Beschwerden, zentralnervöse Symptome wie Verwirrung und Ataxie, Veränderungen der Blutgerinnung, thorakale Schmerzen und Dyspnoe. Deswegen: Personen mit Epilepsie und Vit. K-Antagonisten sollten ggf. auf Melatonin verzichten.

Weiteres zu Melatonin

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Kein Unterschied, ob 0.5 oder 5mg eingenommen werden (Circadin®: 2mg retardiertes Melatonin)

Aber: schnellerer Schafeintritt und besserer Schlaf bei 5mg (Suhner ,1998, Chronobiology Int.)

Melatonin vs. Plazebo: Reduktion des Jet lag-Scores um ca. 20 Punkte

Therapien-Hypnotika

(Zolpidem=Stillnox®, Zoldorm®, Zolpidem®)

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Reduktion der Jet lag-Intensität: Hypnotika nicht effektiver als Placebo**
- **Verbesserung der Schlaf Qualität: Hypnotika effektiver als Plazebo**
- **Nebenwirkungen:**
Hypnotika: 18% NW vs. 8% in der Plazebogruppe,
insbes.: Übelkeit, Verwirrungszustände, Mundtrockenheit,
Herzklopfen

Therapien – Life style- Modifikationen

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



z.B.: Nahrungsaufnahme, Vermeidung von Alkohol, Kaffee, Schlaf, Lichtexposition.

Helles Licht vs. gedimmtes Licht über 3h vor dem Schlaf:

- **Reduktion der Jet lag-Intensität: kein Unterschied**
- **Verbesserung der Schlaf Qualität: kein Unterschied**

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Melatonin reduziert Jet lag-Symptome und Schlaf, Hypnotika (Zolpidem) nur den Schlaf.

- **Flug in westliche Richtung: Wach bleiben und im Zielland abends zu Bett gehen mit z.B. 2mg Melatonin. Plus Hypnotika nur bei sehr schlechtem Schlaf (Cave: Hang over)**
- **Flug in östlicher Richtung: Mit Melatonin im Flugzeug schlafen, wenn im Zielland Nacht ist. Morgens wenig Licht, tagsüber starkes Licht (Sonne), um die eigene Melatoninsekretion anzupassen.**

Therapie der Insomnie

- Schlafhygiene, Verhaltenstherapie
- Evtl. Phytotherapie z.B. Baldrian
- Evtl. Melatonin
- **Einschlafstörung**: kurzwirksames (< 8 Std.)
Benzodiazepin (z.B. Lorazepam) oder Non-Benzodiazepin
(z.B. Zolpidem)
- **Durchschlafstörung**: z.B. Antidepressivum Doxepin
- Nicht empfohlen: Antihistaminika, Antidepressiva, wenn
keine Depression vorliegt, Barbiturate, Antipsychotika



Hormone
bei Frauen?

HRT und subjektiver Schlaf (I)

- N=12 plazebo-kontrollierte RCT
- N= 10/12 nur postmenopausale Frauen ohne klimakterische Beschwerden (VMS, Schlafstörung)
- N=3/12 nur postmenopausale Frauen mit klimakterischen Beschwerden (3/3 VMS, 1/3 Schlafstörung)
- Stichprobenumfang: < 100 (n=4) bis > 1000 (n=3)
- Therapiedauer: 3 Monate bis 10 Jahre
- Assessment: nur Fragebögen

HRT und subjektiver Schlaf (II)

Intervention

- Östrogen-Gestagen-Therapie (n=9); verschiedene Gestagene
- Östrogen mono (n=3)
- Östrogen in standard- (n=8), niedriger (n=4) und ultra-niedriger (n=1) Dosierung

HRT und subjektiver Schlaf (III)

- 10/12 Studien zeigen eine Verbesserung der subjektiven Schlafqualität
 - Östrogen-Gestagen-Therapie = Östrogen mono (n=1)
 - **CEE + Progesteron** > CEE + MPA (n=1)
- 2/10 Studien zeigen keinen Einfluss von HRT auf Schlaf, davon n=1 mit ultra-niedriger Östrogendosierung

Fazit: Subjektive Schlafverbesserung unter standarddosierter HRT, v.a. bei Hitzewallungen

HRT und objektiver Schlaf (I)

- N=5 randomisierte Studien an postmenopausalen Frauen (n=10-62) ohne Schlafstörung als Einschlusskriterium, die 2 Wochen bis 6 Monate behandelt wurden.
- Assessment: Polysomnographie
- Intervention:
 - Östrogen in Standard-Dosierung + Gestagen (NETA, MPA, MP) (n=2)
 - Östrogen mono in Standard-Dosierung (n=2)
 - Progesteron mono 300 mg/Tag (n=1)

HRT und objektiver Schlaf (II)

- Östrogen + MPA / NETA kein Einfluss auf Schlaf
- **Östrogen + MP 200 mg/Tag** mit **↑** Schlafeffizienz und **↓** Wachphasen
- Östrogen mono kontrovers
- **MP mono 300 mg/Tag** **↓** Wachphasen und **↑** REM im 1. Schlafdrittel, aber subjektiv kein Unterschied in Schlafqualität

Fazit: HRT > Fragmentierung und Erwachen **↓**

Progesteron und Schlaf

Die neuroaktiven Metaboliten von Progesteron (Pregnanolon, Allopregnanolon, Androstandiol) wirken sedierend und anxiolytisch über das GABA System.

Daneben klassisch genomische Effekte von Progesteron über Progesteronrezeptoren.

Progesteron mono (I)

- N=8 postmenopausale Frauen ohne klimakterische Beschwerden
- Randomisierte cross-over Studie über 3 Wochen mit 300 mg Progesteron oral vs. Plazebo
- Assessment: Polysomnographie und Hormone i.S.
- Kein Unterschied zwischen Plazebo und Progesteron in der ungestörten Nacht
- Aber, Progesteron kompensiert Störungen in der 2. Nacht (Blutentnahme), die unter Plazebo stark ausgeprägt sind.

Fazit: Progesteron hat keinen Effekt auf den normalen Schlaf, schützt aber vor dem Einfluss schlafstörender Faktoren aus der Umwelt.

Caufriez A et al., J Clin Endocrin Metba 2011

Progesteron mono (II)

- oder: wie hoch kann ich gehen?

- N=24 Frauen mit regelmässigem Zyklus + COC
- Randomisierte crossover Studie
- Plazebo vs. **300 mg MP** vs. **600 mg MP** vs. **1200 mg MP**
- Je Einmalgabe am Morgen
- Während 6 Std nach Einnahme regelmässige BE +
psychometrische Tests

Freeman EW et al., Br J Clin Pharmac 1992

Progesteron mono (II)

- oder: wie hoch kann ich gehen?

- 8/24 Frauen erreichten mit 1200 mg MP

Progesteronspiegel = Schwangerschaft am Termin

- Dosisabh. **Reduktion** der **Gedächtnisfunktion**

(sig. 600 mg)

- Dosisabh. **Zunahme** der **Müdigkeit** (sig. ab 300 mg)

- Dosisabh. **Abnahme** der **Vitalität** (sig. 1200 mg)

Fazit: auch höhere Dosen als die üblichen 200-300 mg

MP sind möglich.

Progesteron mono (III)

- oder: Wirkung bei allen gleich?

- Cross-over RCT bei 15 Frauen 6.-12. ZT, ohne COC
- Progesteron 400 mg oral oder Plazebo
- Endpunkte: Labor (Progesteron, Allopregnanolon), Stimmung, Reaktionszeit, Augenbewegung (= neurophysiol. Parameter für Sedierung, GABA kontrolliert)
- Messzeitpunkte: 30-60-90-120-150-180-240-360 min

Van Broekhoven F et al., Psychoneuroendocrinology 200

Progesteron mono (III)

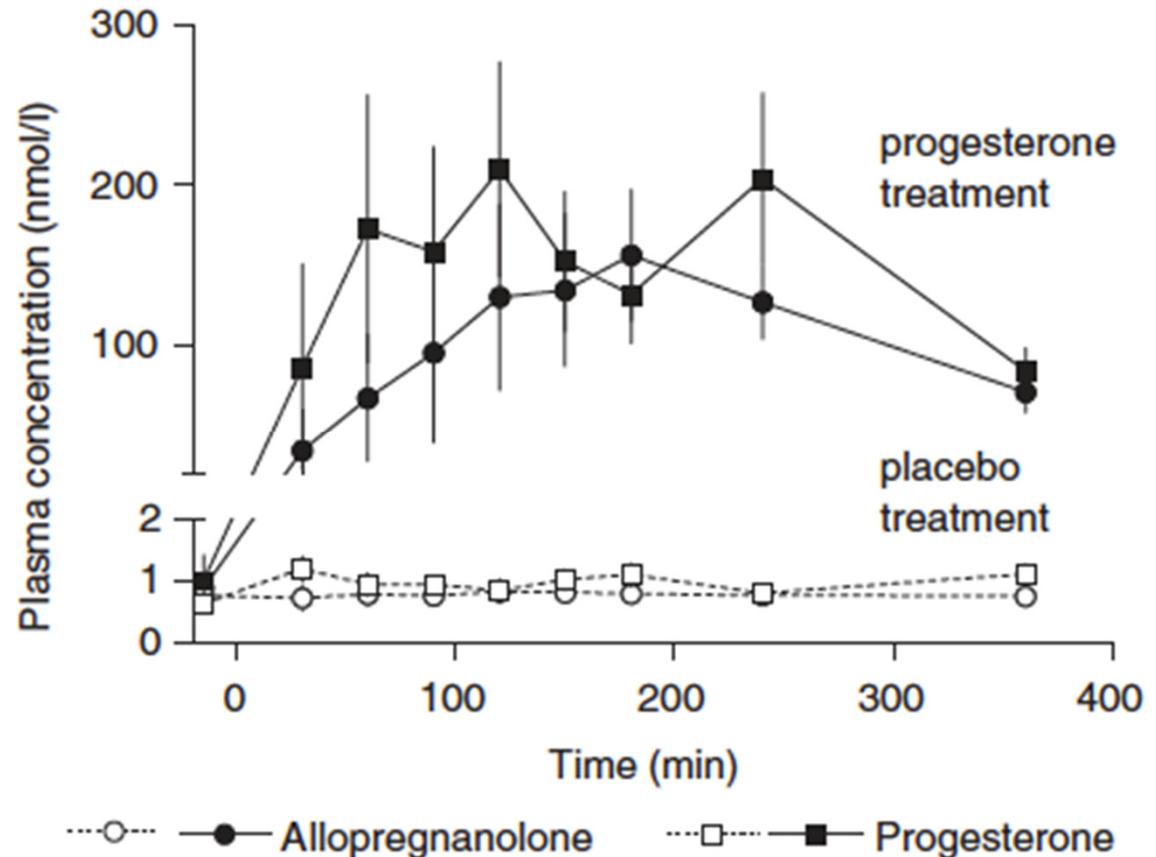
- Labor

- **Progesteron i.S.**

steigt 90 min nach oraler Gabe von Progesteron, das Maximum wird nach 120 min erreicht.

- **Allopregnanolon i.S.**

erreicht Maximum erst nach 180 min, d.h. 60 min nach Progesteron-Peak i.S.



Van Broekhoven F et al., *Psychoneuroendocrinology* 2006

Progesteron mono (III)

- Labor

- Unterscheidung zwischen hoher und niedriger Progesteronresorption (definiert per Mediansplit)
- Maximale Progesteron i.S. und Allopregnanolon i.S. signifikant höher bei Frauen mit hoher Resorption.

Table 3 Baseline and maximum progesterone and allopregnanolone plasma levels (mean \pm SEM, nmol/l) in progesterone condition in follicular phase divided in low ($n = 7$) and high ($n = 8$) absorption.

	Progesterone baseline	Progesterone Maximum*	Allopregnanolone baseline	Allopregnanolone maximum**
Low absorption	0.693 \pm 0.218	108.51 \pm 31.35	0.86 \pm 0.10	120.13 \pm 33.76
High absorption	1.284 \pm 0.763	681.40 \pm 90.00	0.91 \pm 0.34	338.50 \pm 87.79

* $p = 0.002$.

** $p = 0.04$.

Van Broekhoven F et al., *Psychoneuroendocrinology* 200

Zusammenfassung

- Die Prävalenz von Schlafstörungen ist in der Peri- und Postmenopause hoch.
- Die hormonelle Umstellung kann, muss aber nicht ursächlich sein; geringe Übereinstimmung bei objektiver und subjektiver Beurteilung.
- Eine HRT kann subjektiv und z.T. objektiv eine Insomnie verbessern; Progesteron mono scheint vielversprechend.
- Melatonin ist ein alternativer Therapieansatz bei Schlafstörungen.
- Bei fortbestehender Insomnie > Schlafklinik.