

Störung der circadianen Rhythmik bei Menschen mit geistiger Behinderung und Erblindung

1.MZEB Kongress

1. / 2. März 2018

Verona Mau



Der Schlaf - S. Dali



www.desktopas.com

Aktiver Prozess des Gehirns

Chronische Schlafstörung hinterlässt
Spuren

Schlafstörung bei Menschen mit
Entwicklungsauffälligkeiten häufig 50-
86% (Camargo, 2017, 50% Erwachsene Brylewski 1998)
und häufig bei Blindheit 49-80% (Tabandeh
1998; Weber 2005, Adeoti et al. 2010)

Schlafstörung findet häufig nicht
genügend Beachtung



Nobelpreis für Medizin oder Physiologie 2017

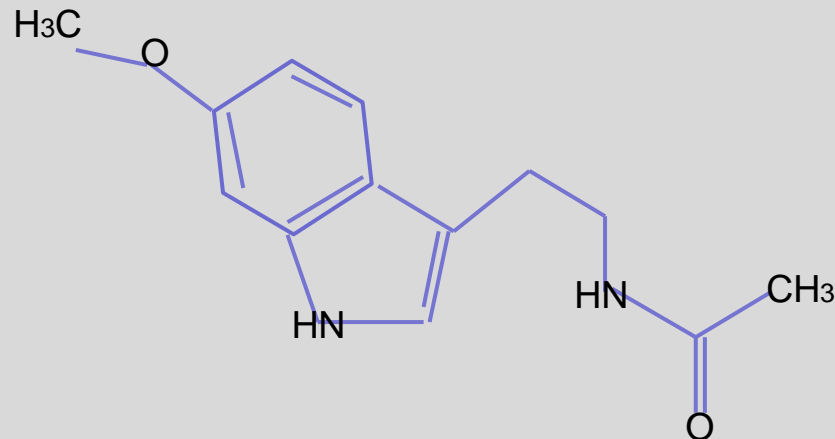
- Jeffrey Hall, Michael Rosbash und Michael Young für Forschung zur Inneren Uhr
- 1984 – Gen (period) in Fruchtfliegen isoliert, welches den biologischen Tag-Nacht-Rhythmus steuert – 1994 von Young weiteres Uhren - Gen (timeless) entdeckt
- die Gene kodieren Proteine (PER und TIM), welche mit dem 24 Stundenrhythmus synchron produziert und abgebaut werden
- Meilenstein für Chronobiologie und die Forschung zur circadianen Rhythmik





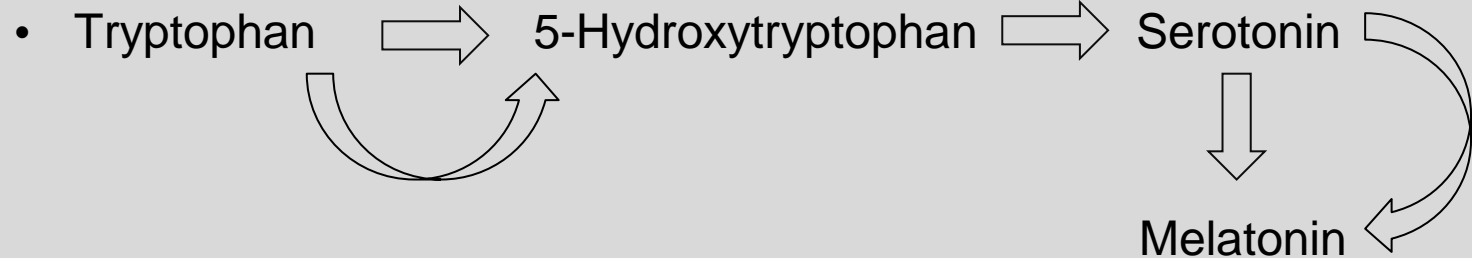
Chronobiologie

- Relativ spät - Mitte der 80er Jahre als eigenständige wissenschaftliche Disziplin etabliert
- Rhythmische Schwankungen z.B. von Körperfunktionen nicht mehr als pathologisch – sondern als physiologisch anerkannt
- Endogene und exogene Rhythmen beeinflussen sich gegenseitig
- Heute großes Forschungsinteresse, insbesondere Störungen der biologischen Rhythmen und die Konsequenzen für die Gesundheit
- Kristallisationspunkt vieler Forschungen – Melatonin



Melatonin

- Melatoninsynthese



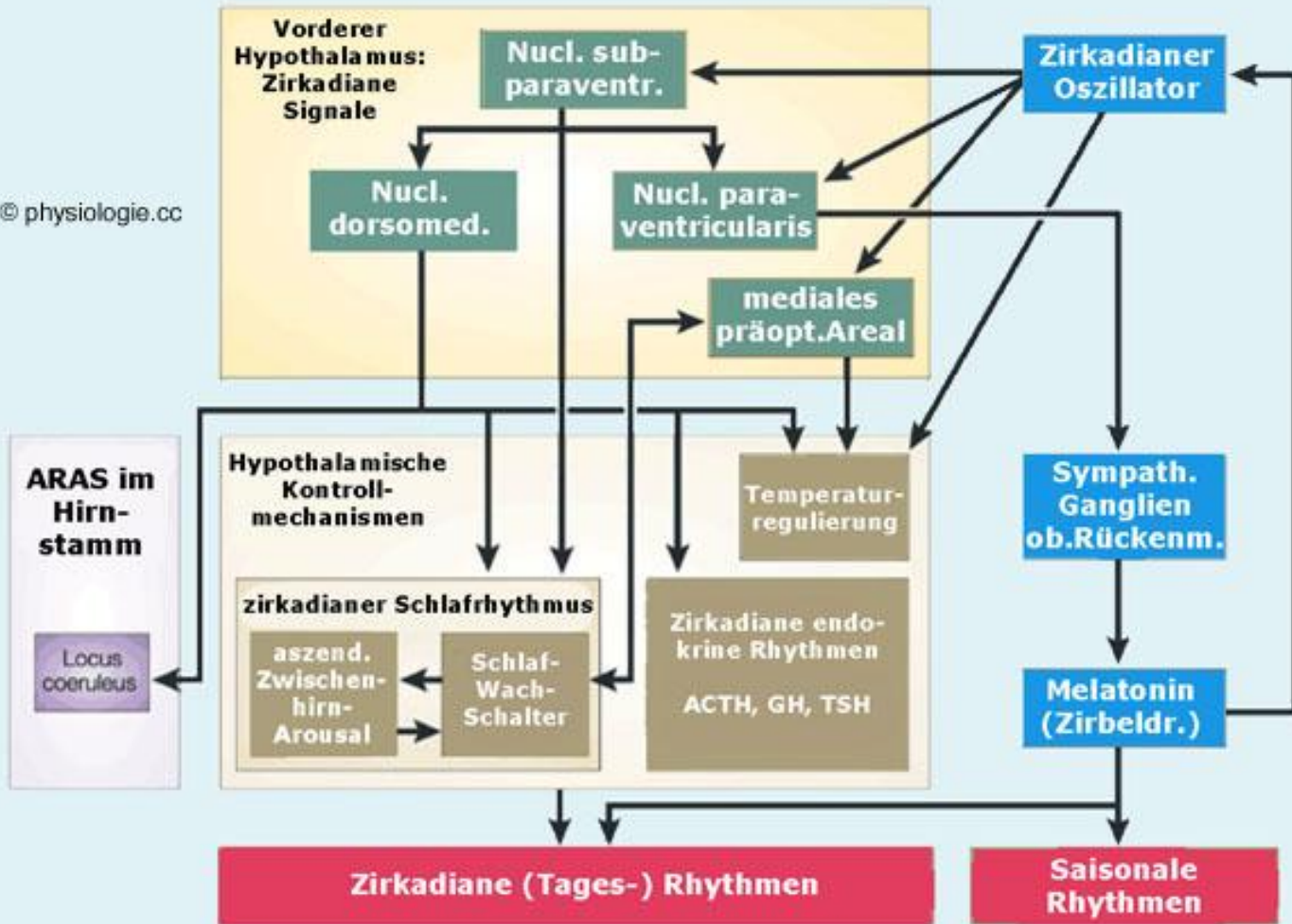
- Melatonin wird hauptsächlich in der Epiphyse gebildet
- Information „Dunkelheit“ wird an fast alle Zellen des Körpers über Melatonin weiter gegeben
- tags - niedriger Melatoninspiegel – ab 23.00 Uhr steiler Anstieg auf etwa das 8-fache



Circ

-
-
-
-
-

© physiologie.cc



Oszillator

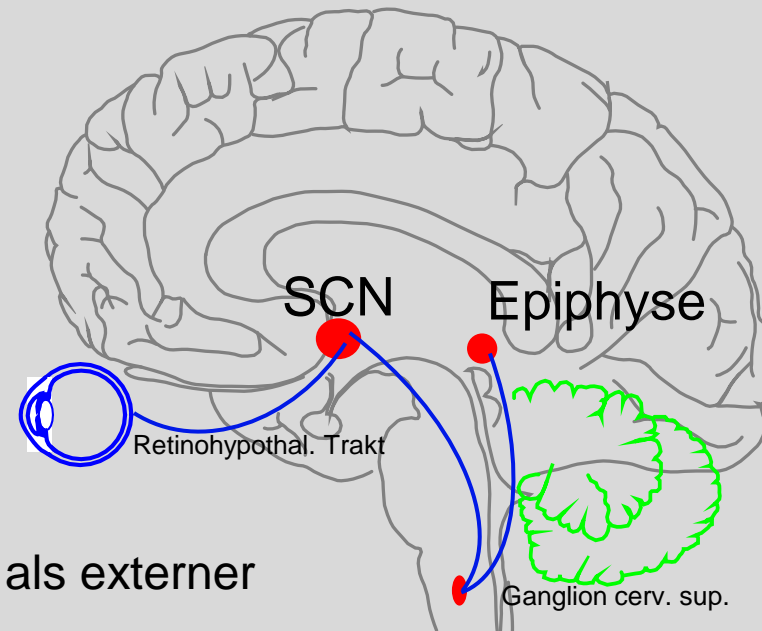




Circadianes System

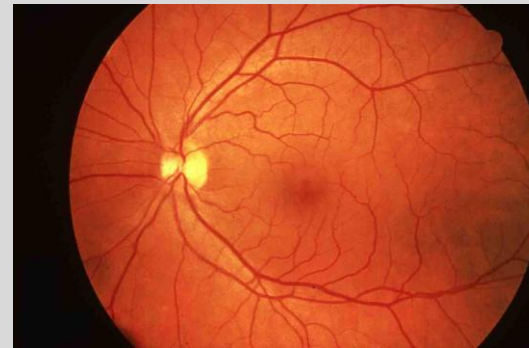
Master clock – Nucleus suprachiasmaticus (SCN) – autonomer Oszillator

- Ca 50.000 Neurone oszillieren in endogenem Rhythmus
- Synchronisation auf 24 Std. Rhythmus der Erde erfolgt durch externe Signale
- Stärkster äußerer Zeitgeber ist Licht (Photorezeptoren der Retina)
- Aktivität, Nahrungsaufnahme wirken auch als externer Zeitgeber (Pivovarova et al. 2015)



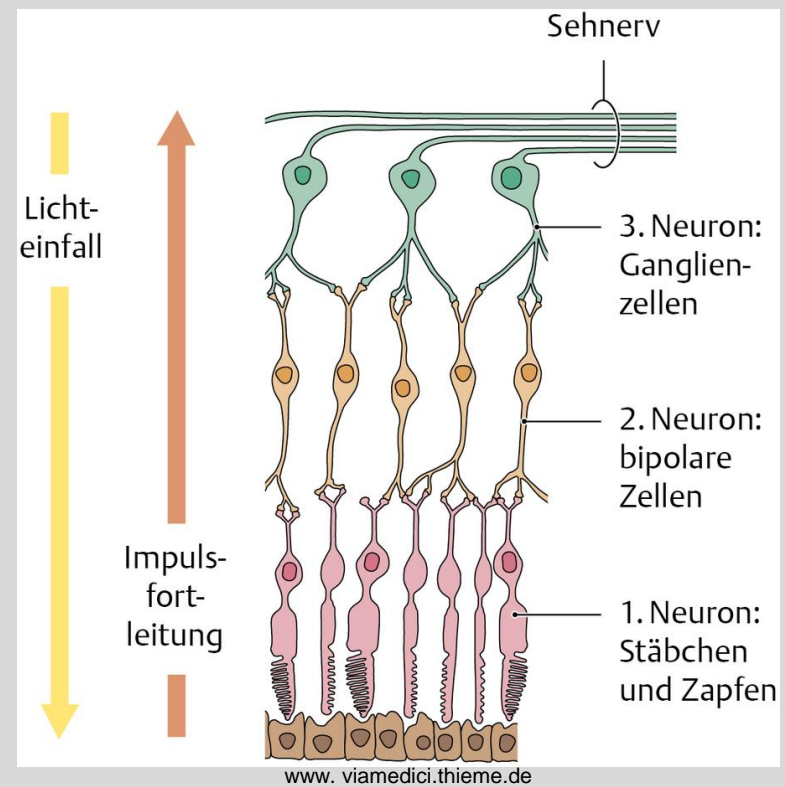
Auge

- In das Auge dringt nur Licht mit einer Wellenlänge von 400 – 700 nm
- Die rund 120 Mio Stäbchen reagieren auf eine Wellenlänge von 498 nm
- Die Zapfen – ca 6 Mio
 - Blau 437 nm
 - Grün 533 nm
 - Rot 564 nm
- Beleuchtungsstärke: 0,0003 Lux (Nachthimmel), Vollmond 0,25 Lux, Büro 500 Lux, bedeckter Wintertag 3.500Lux, 100.000 Lux (Strand im Sommer 12.00 Uhr)

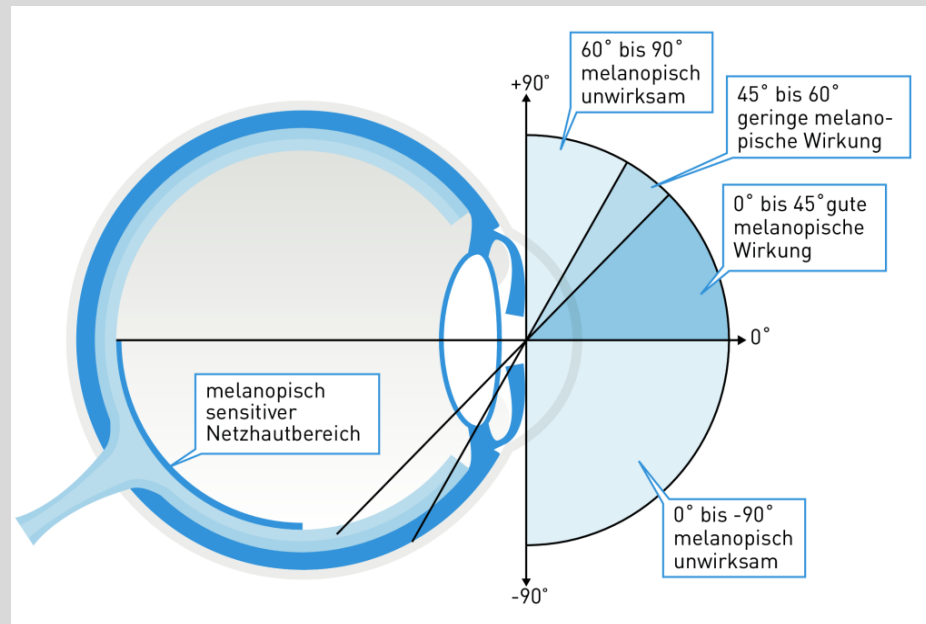


Retina – spezifische Photorezeptoren für Lichtwahrnehmung

- 1% der Ganglienzellen (ipRGC) sind für Lichtwahrnehmung zuständig (Melanopsin)
 - keine visuelle Wahrnehmung
- Lichtempfindung nicht immer bewußt wahrgenommen
- Retinohypothalamischer Trakt - SCN



Retina – sensible Bereiche für Lichtwahrnehmung

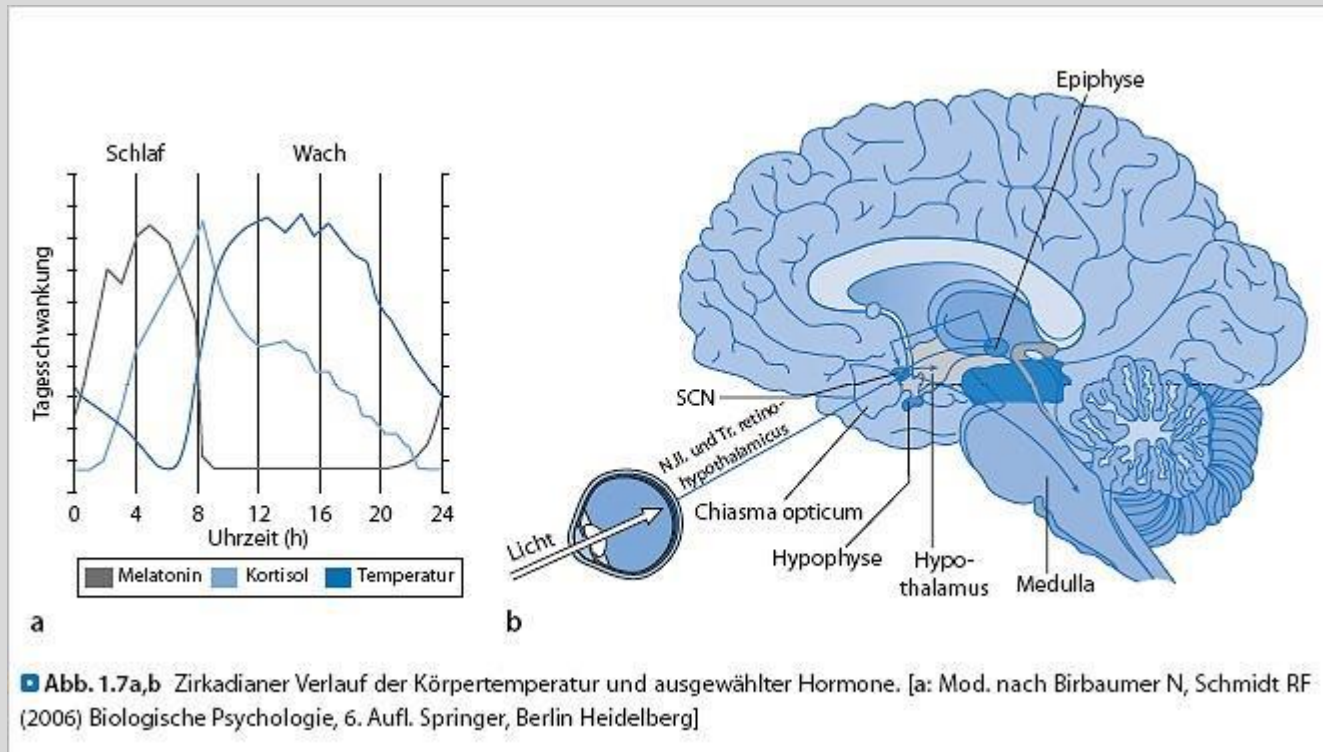


https://www.trilux.com/de/beleuchtungspraxis/fileadmin/beleuchtungspraxis/spezifische-lichttechnische-anforderungen/beleuchtung-von-alten-und-pflegeheimen/Abbildung_5.63.pdf.png

Stärkstes Ansprechen auf „blaues Licht“ – Wellenlänge 460 – 480 nm



Tagesprofile



Chronotypen

- Etwa 10 % der Menschen sind durch genetische Disposition Frühaufsteher oder Spätschläfer
- Morgentyp – Lerche
- Abendtyp – Eule
- Die meisten Menschen sind Mischtypen und tendieren nur in die ein oder andere Richtung
- Typ wird durch die Innere Uhr festgelegt, bzw. durch die Gene, welche der inneren Uhr ihren Takt vorgeben



Circadianes System

SCN steuert endokrine, physiologische und psychologische Prozesse

- Schlaf-Wach-Rhythmus
- Körperkerntemperatur
- Blutdruck, kardiovaskuläre Rhythmen
- Aufmerksamkeit, kognitive Leistungen
- Synthese und Sekretion versch. Hormone : Cortisol, Melatonin, Thyroxin
- Immunsystem
- Metabolische Rhythmen (Insulinsekretion, Glukosetoleranz)

- auch unter Dunkelheit
ca. 24,2 – 24,5 Std.



besteht ein endogener Rhythmus von

Melatonin

- Melatonin – zentrales Hormon der circadianen Rhythmik – erreicht jede Körperzelle
- menschl. Körperzellen sind mit unterschiedlichen Melatoninrezeptoren ausgestattet – Melatoninwirkung ist aber auch ohne diese Rezeptoren mgl.
- Membranständige Rezeptoren MT1, MT2 – lösen bei Andocken von Melatonin in der Zelle untersch. chem. Prozesse aus
- Ein dritter Rezeptor auch innerhalb der Zellen bekannt – wenig erforscht, spielt eher bei Tieren eine Rolle
- Melatoninrezeptoren: Magen Darm Trakt – Stoffwechselregulation
Gehirn – kognitive Leistung, Schlafverhalten
SCN : MT1 – Auslösung Schlafbeginn,
MT2 - Synchronisationseffekte von Melatonin
Herz – Herzfrequenz gesenkt
- Schutz vor freien Radikalen – Wirkung auf Alterungsprozess



Störungen der circadianen Rhythmik – Symptomatik bei Gesunden

- Schlafstörungen
 - Aufmerksamkeitsdefizite
 - Tagesschläfrigkeit
 - Energielosigkeit
 - Gedächtnisstörungen
 - Gedrückte Stimmung
 - Gastrointestinale Beschwerden
-
- Bei Menschen mit geistiger Behinderung Schlafstörung häufig im Vordergrund

Chronodisruption

- Störung der circadianen Rhythmik beeindruckt meist als Schlafstörung
aber: Schlafstörung ist nicht gleichzeitig Störung der circadianen Rhythmik
- S3 Leitlinie nennt mehrere Untergruppen der Schlafstörungen (DSM-5)
 - nur eine davon ist die circadiane Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
 - Insomnische Störung
 - Hypersomnische Störung
 - Narkolepsie
 - Schlafbezogene Atemstörungen
 - Circadiane Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
 - Parasomnien
 - RLS
 - Substanz-/Medikamenteninduzierte Schlafstörung
 -

Verzögerte Schlafphase
Ververlagerte Schlafphase
Irreguläre Schlafphase
Non - 24 h – Schlafphase
Schichtarbeit

Schlafstörungen bei Menschen mit geistiger Behinderung

- Ein- / Durchschlafstörungen, vermehrtes Schlafbedürfnis, veränderte Schlafstruktur – in der Lit. vielfach beschrieben – bereits ab Kindesalter (50-86% Camargo 2017, 67% Review Tietze et Al. 2012)
- Prävalenz und Typ eher zum Grad der Hirnschädigung als zur Ursache assoziiert (Tietze et al. 2012)
- Phasenverschiebungen bis hin zu irregulären Schlafphasen insbesondere bei Menschen mit geistiger Behinderung und Blindheit möglich
- Studie 551 MmgB und 58 Personen Allgemeinbevölkerung jeweils >50 J. zeigt vermehrt Schlaf-Wachrhythmus-Störung bei MmgB (Demenz, Sehstörung, Epilepsie, schwere Hörstörung, CP zeigen unabhängig voneinander jeweils höhere Raten) (Maaskant,M ; Evenhuis,H et al. 2013)
- Höhere Tagesaktivität war mit weniger fragmentiertem Schlaf als auch weniger Schlaf-Wach-Rhythmusstörung verbunden

Störungen der circadianen Rhythmik bei Menschen mit geistiger Behinderung und Blindheit

- Bei Mehrfachbehinderung sehr häufig Mischbilder
- **Keine circadiane Ursache:** Schmerzen (CP), **Atemstörung**, Epilepsie, Pflegemaßnahmen, Störungen durch Pflege, Geräusche, fehlende Rituale, zu viel Passivität, Medikamente

Störungen der circadianen Rhythmik bei Menschen mit geistiger Behinderung und Blindheit

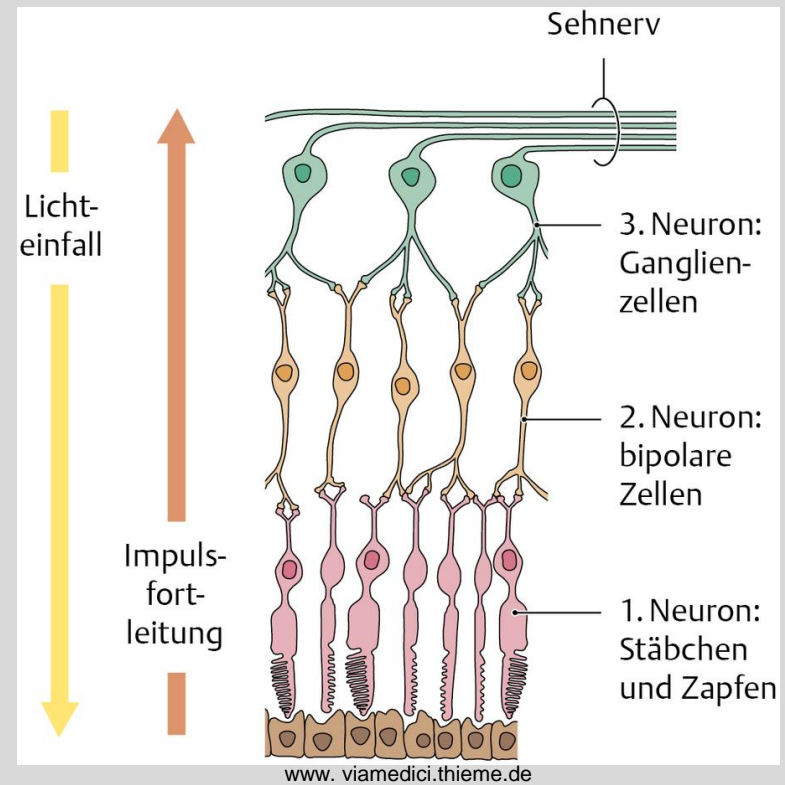
- Fehlende Lichtwahrnehmung (Auge)
- Licht als Störfaktor abends/nachts oder fehlender Impulsgeber am Tage
- Schwere zerebrale Schädigung /Läsionen im Bereich des Diencephalons (Zwischenhirn)-Mesencephalon oder Hirnstamm
- Genetische Ursachen
- Medikamente

Blindheit

- Sozialrechtliche Definition in D – Visus 0,02 (1/50) bzw. Gesichtsfeld $< 5^\circ$
- Häufigkeit Blindheit in D: 74.889 Personen (RKI 2013)
- Häufigste Ursachen:
 - Makuladegeneration 40%
 - Glaukom 15%
 - Diabetische Retinopathie 10%
 - Retinitis pigmentosa 7%
- Häufigkeitsgipfel im Alter
- Definition Blindheit ist nicht gleichzusetzen mit vollständigem Fehlen von Lichtwahrnehmung

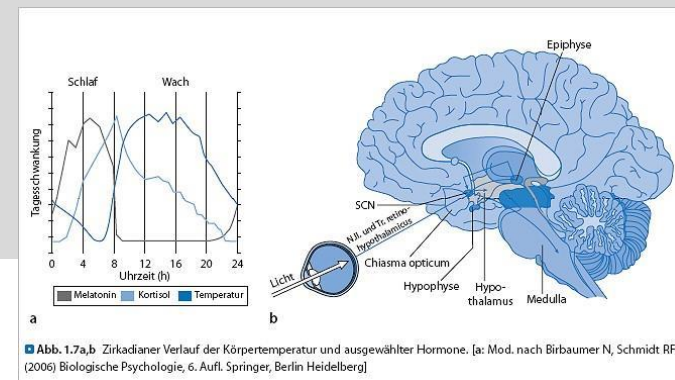
Retina – Melanopsinhaltige Photorezeptoren für Lichtwahrnehmung

- Menschen mit Sehbehinderung haben häufig empfindlichere Photorezeptoren, die sehr sensibel auf noch so kleine Lichtveränderung reagieren (Madsen et al. 2016)
- auch bei vollständiger Blindheit ist Ganglienzellfunktion möglich
- **Schädigung der Retina oder des Sehnerven mit retinohypothalamischen Trakt bds. - Störung der circadianen Rhythmik**



Non 24 Syndrom

- Hauptsächlich bei vollblinden Menschen vorkommend (50%)
- Durch fehlende Lichtregulation über Melatoninsystem eigener Rhythmus von ca. 23,8 – 25,1 Std.
- Verschiebung der Schlafphase bei z.B. 24,5 Std. um tgl. etwa 30 Min.
- Auch alle anderen Rhythmen (Körpertemperatur, Hormonausschüttung, Aktivitätshoch) verschoben sich dementsprechend



Licht als Chronopharmakon – Licht als Störfaktor

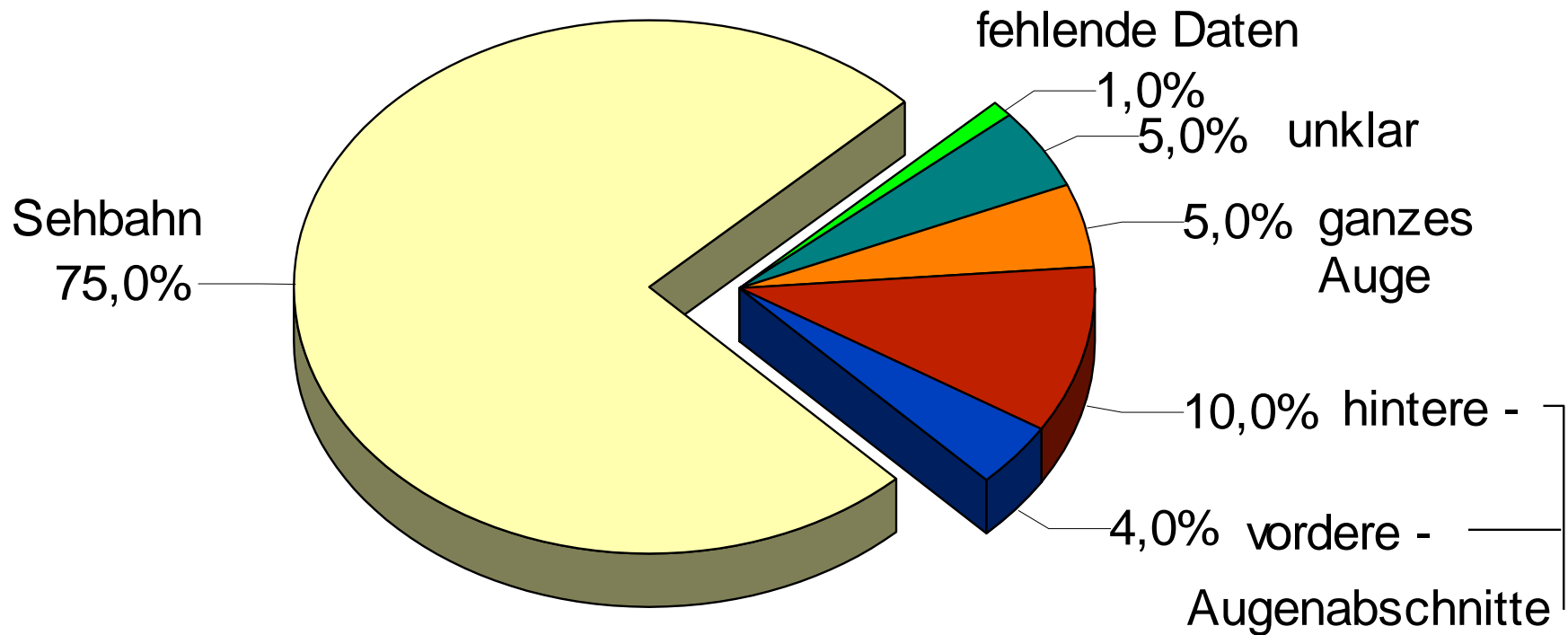
- Lichttherapie hat laut S3 Leitlinie mäßige positive Effekte (Metaanalyse Van Maanen et al. 2016)
- Positive Lichtwirkung nachgewiesen für Wachheit, Aufmerksamkeit, kognitive Leistungsfähigkeit, Stimmungsaufhellend (Cajochen 2012)
- Ältere Pflegeheimbewohner 2 x tgl. eine Stunde dem Tageslicht ausgesetzt – Besserung Tag – Nacht – Rhythmus, Schlafdauer, Angst (Karami et al. 2016)
- Lichttherapie bei Depression
- Ausreichender Lichtimpuls am Tage reguliert Melatoninrhythmus
- Fehlender Lichtimpuls kann zur Störung circadianer Rhythmik führen
- Auch Raumbelichtung ist wirksam – eher Richtung 1000 Lux Blau/ Weiß Anteil wichtig – Tageslicht sehr effektiv (7.000-50.000 Lux)
- Lichtwirkung vor dem Schlafen bzw. in der Nacht kann Melatoninproduktion hemmen oder verschieben

Störungen der circadianen Rhythmik bei Menschen mit geistiger Behinderung und Blindheit – hirnorganische Ursachen

- Schwere Schädigungen, insbesondere Zwischenhirn / Mittelhirn / Hirnstamm einbeziehend - Störung zentraler Steuerungsprozesse der Melatoninproduktion und / oder der neuronalen Verschaltung der inneren Uhr
- Isolierte Läsionen insbesondere im Bereich Hypothalamus, SCN, Epiphyse

Schädigung Augen & Sehnerven

(augenärztliche Befunde - 239 Kinder)



Zahlen nach: Häußler, Mehrfachbehindert-sehgeschädigte Kinder



Störungen der circadianen Rhythmik bei Menschen mit geistiger Behinderung und Blindheit – genetische Ursachen

- Smith Magenis Syndrom
- Autismus
- TSC

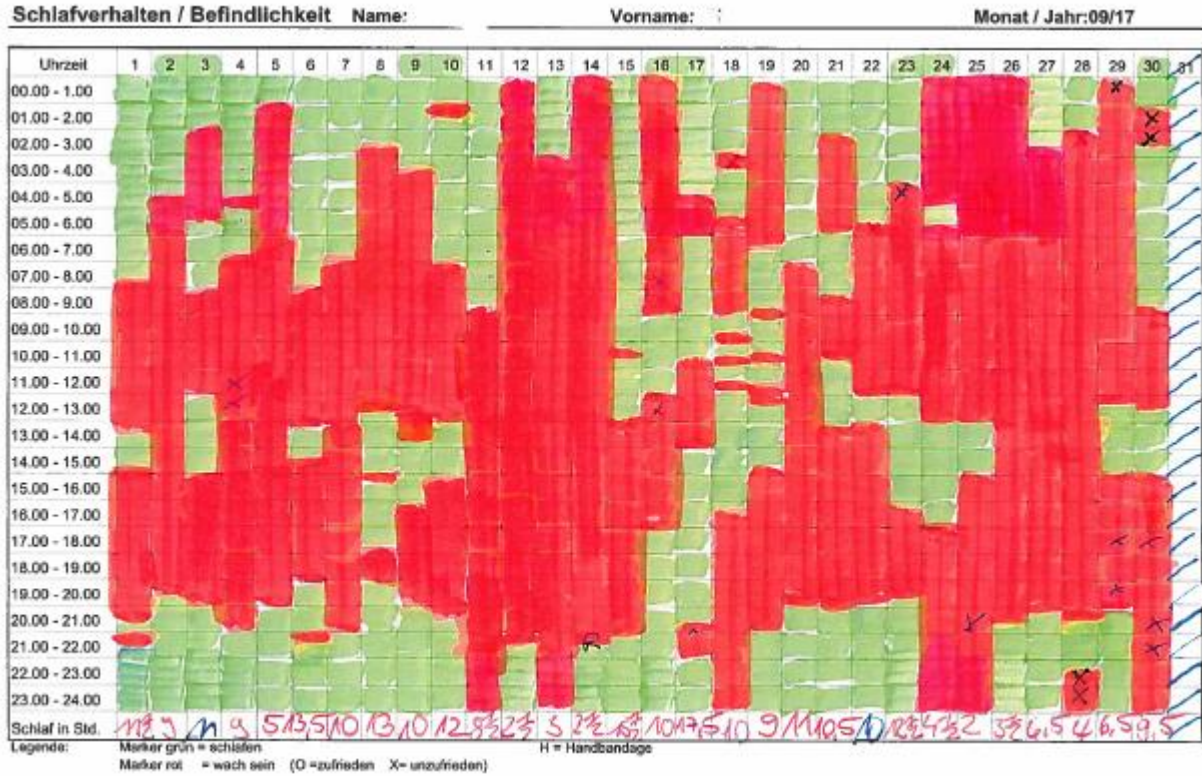
Störung der Melatoninrhythmik

Circadiane Rhythmik und Medikamente

- Medikamente, die auf Melatoninproduktion Einfluss nehmen oder in den Stoffwechsel eingreifen : Verapamil, Nifedepin, Sedativa, Antidepressiva, Koffein, Antiepileptika z.B. Carbamazepin, Rifampicin
- einzelne Isoenzyme der Cytochrome P450 Familie für Wechselwirkung wesentlich (z.B. Fluvoxamin – erhöht Melatoninkonzentration stark – Kombination sollte gemieden werden)

Beobacht
Sehbeh

- Von 4
- 38 P
- hohe
- Irregu



ng /

mit Melatonin)

- auch bei Vollblindheit gibt es gutes Schlafverhalten
- Melatonintherapie bei 10 Personen (8 davon Blind)
 - Dosen von 2,5 – 10 mg

Circadiane Rhythmen und Epilepsie

- 1885 (Gowers) Einteilung epil. Anfälle anhand zeitl. Auftretens – diurnal – nocturnal und diffus
- Spätere Studien: Anfälle aus dem Wachen – gehäuft Aufwachphase, später Nachmittag und schlafgebundene Anfälle gehäuft in der Einschlafphase oder frühe Morgenstunden
- Aktuell: zeitliches Auftreten von Anfällen wird sowohl durch zirkadiane als auch schlafassoziierte Mechanismen beeinflusst (Quigg 2000, Manni et al. 2016)
- Zusammenhang Licht und Melatoninrezeptoren auf der Großhirnrinde mit der Entstehung bzw. Unterdrückung von Anfällen (Fauteck 1999, Guo & Yao 2009)
- Zugrunde liegendes Epilepsiesyndrom bestimmt ebenso tageszeitl. Rhythmik (Lennox-Gastaut- Syndrom und nächtl. tonische Anfälle)

Circadiane Rhythmen und Epilepsie

- Anfallstyp steht unter Kontrolle des circadianen Systems
- (Zarowski et al. 2011)- tonische Anfälle und tonisch klonische Anfälle häufiger im Schlaf – alle anderen generalisierten Anfallstypen häufiger im Wachsein
- Fokale Anfälle – Temporallappenanfälle mit erstem Peak morgens, 2. Peak nachmittags sowie am frühen Abend (Durazzo 2008, Passarelli 2015)
- Genetische Beeinflussung - molekulerer Link zwischen Epilepsie und Schlaf-Wach-Rhythmus Signalweg von mTOR
- Chronotyp – keine eindeutigen Zusammenhänge
- Antiepil. Therapie – Wirksamkeit, Pharmakokinetik aber auch Toxizität variieren tageszeitlich (bes. VPS)

Therapie circadianer Störungen

- Melatonin 2 mg, Retardpräp.
 - Studienlage unterschiedlich, Gringras et al. 2017 pos. Effekte bei ASS und Smith Magenis Syndrom, Empfehlung Leitlinie Kinder-u. Jugendpsychiatrie, S3 Leitlinie)
 - Begrenzte Zulassung >55 Lbj., 3 Monate
 - Keine einheitlichen Dosisempfehlungen für Menschen mit Entwicklungsstörungen
 - Bei Verabreichung über PEG - relativ schnelles Anfluten und Abbau – nach 2,5 Std. kein nennenswerter Spiegel mehr vorhanden – 2. Gabe in der Nacht möglich
 - Nebenwirkungsprofil unproblematisch (S3 Leitl.)

Therapie circadianer Störungen

- Melatoninrezeptoragonisten (Agomelatin, Ramelteon, Tasimelteon)
 - nur Tasimelteon hat Zulassung seit 2017 (Vollblinde Personen, Non 24 Syndrom)
 - Tasimelteon hohe Affinität zu MT2 Rezeptor, kurze HWZ 1,3 h
- Aufmerksamkeit auf Licht – ausreichend Helligkeit am Tage – abends/nachts kein „Störlicht“
- Feste Zeiten, Rituale, Verhaltenstherapie, Aktivität am Tage
- Entspannungstraining