

Schlaf und seine pharmakologische Beeinflussung über den GABA_A-Rezeptor

Marike Lancel* und Axel Steiger

Insomnie (Schlaflosigkeit), die Diskrepanz zwischen Schlafbedürfnis und Schlafquantität und/oder -qualität, ist ein großes medizinisches Problem. Die am häufigsten verschriebenen Schlaf-tabletten wirken als agonistische Modulatoren des GABA_A-Rezeptors. Die vorliegende Übersicht stellt die Schlafveränderungen dar, die durch Stimulation des GABA_A-Rezeptors induziert werden. Wir berichten über Veränderungen des Schlaf-Elektroencephalogramms (Schlaf-EEGs) durch verschiedene Klassen agonistischer Modulatoren des GABA_A-Rezeptors – Barbiturate, Benzodiazepine, Zolpidem, Zopiclon und neuroaktive Steroide – sowie durch selektive GABA_A-Agonisten bei verschiedenen Säugertierspezies und bei gesunden Probanden. Trotz klarer quantitativer Unterschiede scheinen den agonistischen

Modulatoren viele Wirkungen gemein zu sein. Diese Substanzen weisen ausgeprägte schlafinduzierende und schlafverhaltende Wirkungen auf, hemmen aber (möglicherweise mit Ausnahme der Neurosteroiden) den Traumschlaf (Rapid-eye-movement(REM)-Schlaf). Alle diese Medikamente führen zum vermehrten Auftreten von „Spindeln“ im EEG des Non-REM-Schlafs, die ein Kennzeichen für leichten Schlaf sind, und unterdrücken mit Ausnahme der Barbiturate die „Slow-wave“-Aktivität, die üblicherweise den Tiefschlaf kennzeichnet. Chronischer Gebrauch aller dieser Substanzen geht mit dem Risiko von Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung einher. Dieses ist am deutlichsten ausgeprägt bei den Barbituraten und am wenigsten bei den neueren Hypnotika Zolpidem und Zopiclon. Den wenigen Schlaf-EEG-Stu-

dien, die bisher mit den GABA-Analoga und selektiven GABA_A-Agonisten Muscimol und 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazolopyridin-3-ol (THIP) durchgeführt wurden, zufolge beeinflussen diese Substanzen den Schlafbeginn kaum, verbessern aber womöglich die Schlafkontinuität und fördern den Tiefschlaf, ohne den REM-Schlaf zu stören. Die hypnotischen Eigenschaften dieser GABA_A-Agonisten scheinen sich beträchtlich von denen der agonistischen Modulatoren zu unterscheiden und könnten sich für die Behandlung von Schlafkontinuitätsstörungen und von nichterholsamem Schlaf eignen.

Stichwörter: Elektroencephalogramm • GABA-Agonisten • Rezeptoren • Schlaf

1. Einleitung

Schlafen ist eine der zeitaufwendigsten Verhaltensweisen. Menschen verbringen z. B. bis zu 30 % ihres Lebens schlafend. Obwohl die genaue Funktion des Schlafes noch immer umstritten ist, weiß jeder, daß Schlaflosigkeit zu Müdigkeit führt. Weiterhin haben zahlreiche Studien ergeben, daß ausgedehntes Wachsein zahlreiche Konsequenzen nach sich zieht, beginnend mit der Beeinträchtigung der kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten^[1] über eine Schwächung des

Immunsystems^[2] bis hin zu vorübergehender emotionaler Labilität und psychotischen Symptomen.^[3] Daher erscheint Schlaf essentiell für die physiologische und psychische Integrität.

Schlafstörungen kommen sehr häufig vor, die Schätzungen variieren zwischen 4 und 45 % der erwachsenen Bevölkerung.^[4] Zusätzlich zu spezifischen Schlafstörungen, wie Schlafapnoe (Atemstillstand), nächtlichen Myoklonien (Muskelzuckungen) und Narkolepsie (starke Schlafanfälle am Tag), klagen viele Menschen über die schlechte Qualität und Quantität ihres Schlafes. Diese Beschwerden umfassen Schwierigkeiten einzuschlafen, mehrfaches oder länger anhaltendes nächtliches Erwachen, frühmorgendliches Erwachen und oberflächlichen, nichterholsamen Schlaf. Insomnie ist nicht nur quälend während der Nacht, sondern beeinträchtigt auch das Wohlbefinden am Tage. Daher ist es nicht verwunderlich, daß viele Menschen, die unter schlechtem Schlaf leiden, zu Hypnotika greifen.^[5] In den frühen Jahren des 20. Jahrhunderts wurde die erste Generation stark

[*] Dr. M. Lancel

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstrasse 2, D-80804 München
Fax: (+49) 89-30622-200
E-mail: lancel@mpipsykl.mpg.de
Prof. Dr. A. Steiger
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstrasse 10, D-80804 München
Fax: (+49) 89-30622-548
E-mail: steiger@mpipsykl.mpg.de

wirksamer Schlafmittel, die Barbiturate, eingeführt. Heute sind sie aufgrund ihrer Toxizität und der schnellen Entwicklung von Toleranz und physischer sowie psychischer Abhängigkeit obsolet. Der Entzug von Barbituraten führt zur Rebound-Insomnie, einer vorübergehenden Verschlechterung des Schlags unter das Niveau vor der Behandlung. Seit den sechziger Jahren wurden die Barbiturate von den Benzodiazepinen abgelöst. Benzodiazepine sind viel sicherer als Barbiturate. Jedoch geht die chronische Einnahme mit ernsthaften Nebenwirkungen einher: Auch für Benzodiazepine können sich leicht Toleranz und Abhängigkeit entwickeln, nach plötzlichem Absetzen insbesondere der kurzwirksamen Benzodiazepine kann eine Rebound-Insomnie auftreten. Vor einigen Jahren kam eine dritte Generation von Hypnotika auf den Markt, die Substanzen Zolpidem und Zopiclon. Beide Präparate scheinen ein geringeres Gewöhnungs- und Abhängigkeitspotential als Barbiturate und Benzodiazepine zu haben.^[6] Obwohl sich diese drei Generationen von Schlafmitteln in ihrer Toleranzentwicklung und ihrem Abhängigkeitspotential unterscheiden, vereint sie eine auffällige Tatsache: Alle diese Substanzen sind Liganden für eine der zahlreichen allosterischen Bindungsstellen des γ -Aminobuttersäure_A(GABA_A)-Rezeptor-Komplexes und verstärken durch Bindung die Wirkung von GABA am GABA_A-Rezeptor.

Um die hypnotischen Eigenschaften der Liganden für verschiedene Bindungsstellen am GABA_A-Rezeptor darzustellen, gibt die vorliegende Arbeit eine Übersicht über die Wirkungen von Substanzen auf den Schlaf, die die über den

GABA_A-Rezeptor vermittelte Neurotransmission entweder potenzieren oder aktivieren. Angesichts der umfangreichen Literatur, die einen umfassenden Überblick unmöglich macht, beschränken wir uns auf Berichte über akute oder kurzzeitige Effekte von peripher gegebenen Substanzen auf das Schlaf-EEG gesunder, gut schlafender Probanden und der am ausführlichsten untersuchten Tierspezies, vor allem Katzen und Ratten. Diese Übersicht beginnt mit einer kurzen Beschreibung der Struktur und der Regulation des Schlafes und mit einem Überblick über den Aufbau und die Funktion der GABA_A-Rezeptoren.

2. Schlafstruktur und -regulation

Bei Säugetieren besteht der Schlaf aus zwei Stadien, dem Rapid-eye-movement(REM)-Schlaf und dem Non-REM-Schlaf. Diese Schlafstadien werden üblicherweise durch Registrierungen des Elektroencephalogramms (EEG), Elektrooculogramms (EOG) und Elektromyogramms (EMG) voneinander unterschieden. Das häufigste Schlafstadium, der Non-REM-Schlaf, ist durch bestimmte Signale im EEG charakterisiert, insbesondere „Spindeln“ und „langsame Wellen“ („slow waves“; Abbildung 1). Spindeln dauern 0.5 bis 2 s und bestehen aus Frequenzen des Sigma-Bereichs (11–16 Hz) mit einer zu- und abnehmenden Amplitude. Ihr erstes Auftreten kennzeichnet den Schlafbeginn. Slow waves sind Wellen mit hoher Amplitude im Delta-Frequenzbereich (1–

Marika Lancel, geboren 1959 in Leiden (Niederlande), studierte physiologische Psychologie in der Universität Leiden. 1991 promovierte sie in Psychologie an der Universität Basel (Schweiz) mit einer in der ZNS-Abteilung von Ciba Geigy, Basel, experimentell durchgeführten Arbeit zur Schlafregulation bei Säugetieren. Im Anschluß war sie Leiterin des Tierschlaflabors am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. Seit 1998 ist sie dort auch Leiterin der Arbeitsgruppe Pharmakologie des Schlags. Seit 1997 ist sie Habilitationsstipendiatin der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Sie ist Mitglied des Wissenschaftlichen Komitees der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin sowie der European Sleep Research Society. Ihre wichtigsten Arbeitsgebiete sind schlafregulierende Prozesse, der Einfluß von Hormonen auf den Schlaf und die Zusammenhänge zwischen Immunsystem und Schlaf-Wach-Verhalten.



M. Lancel



A. Steiger

Axel Steiger, geboren 1953 in Kaiserslautern, studierte Medizin an den Universitäten Heidelberg und Wien. 1979 promovierte er in Medizin mit einer Arbeit über Mechanismen der REM-Schlafinduktion durch γ -Hydroxybuttersäure. Nach einjähriger Tätigkeit in experimenteller Neurophysiologie an der Universität München wechselte er zur Psychiatrischen Klinik der Universität Essen. Von 1981 bis 1987 war er Assistenzarzt an den Kliniken für Psychiatrie und Neurologie der Universität Mainz und Leiter des Schlaflabors an der dortigen Psychiatrischen Klinik. Im Anschluß wurde er Oberarzt und Leiter des Schlaflabors an der Psychiatrischen Klinik der Universität Freiburg, wo er sich mit einer Arbeit über die schlafendokrinologische Aktivität bei Patienten mit Depression und bei gesunden Probanden habilitierte. Seit 1991 ist er Oberarzt, Mitglied der Geschäftsführung und Leiter der Arbeitsgruppe Schlaf und Hormone am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München und seit 1998 außerordentlicher Professor an der Universität München. Seine Hauptarbeitsgebiete sind die Pharmakopsychiatrie und die Schlafendokrinologie bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen und gesunden Probanden.

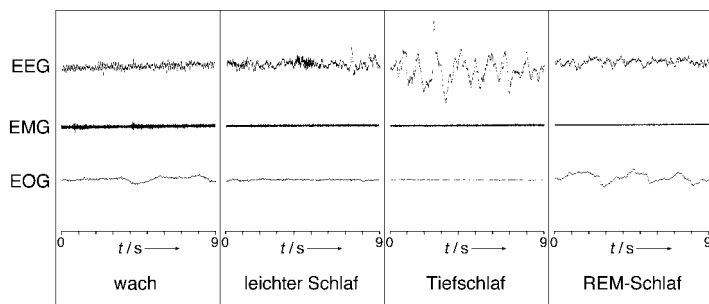


Abbildung 1. Elektroencephalogramm (EEG), Elektromyogramm (EMG) und Elektrookulogramm (EOG) bei einem gesunden Erwachsenen während des Wachzustands sowie bei leichtem Schlaf, im Tiefschlaf und im REM-Schlaf. Das Wach-EEG enthält Alpha-Wellen (8–12 Hz), die charakteristischerweise während entspanntem Wachzustand mit geschlossenen Augen auftreten. Im EEG des leichten Schlafs finden sich „Spindeln“, in dem des Tiefschlafs „langsame Wellen“ („slow waves“).

4 Hz). Da die Weckschwelle mit einem vermehrten Auftreten solcher Wellen ansteigt,^[7] wird die durch Fourier-Transformation frequenzanalytisch bestimmte Signalintensität (Power) im Slow-wave-Frequenzbereich („slow wave activity“, SWA) häufig als Maß für die Non-REM-Schlaf-Intensität verwendet. Im allgemeinen fehlen Augenbewegungen, und abgesehen von gelegentlichen Positionsänderungen sind die Muskeln während des Non-REM-Schlafs entspannt. Beim Menschen wird der Non-REM-Schlaf konventionell in vier Stadien aufgeteilt.^[8] Stadium 1 und 2 repräsentieren leichten Schlaf, Stadium 3 und 4 entsprechen Tiefschlaf („slow wave sleep“, SWS). Im Unterschied zum Non-REM-Schlaf ist im mit Träumen assoziierten REM-Schlaf das Gehirn aktiv. Der REM-Schlaf geht mit charakteristischen Augenbewegungen („rapid eye movements“) einher sowie mit einem sehr niedrigen Muskeltonus und mit EEG-Signalen, die denen im Wachzustand ähnlich sind (schnelle Aktivität mit geringer Amplitude bei Primaten und einer regelmäßigen Theta-Aktivität (4–9 Hz) bei Nagern). Bei bestimmten Tierarten wie Katzen und Ratten kann der Übergang von Non-REM- zu REM-Schlaf, hier Prä-REM-Schlaf genannt, leicht durch länger anhaltende, spindelähnliche EEG-Signale mit hoher Amplitude, durchsetzt mit Theta-Wellen, erkannt werden.^[9] In den meisten Studien wurde der Prä-REM-Schlaf als Teil des Non-REM-Schlaf aufgefaßt, in einigen Untersuchungen wurde er aber auch als separates Stadium behandelt. Non-REM- und REM-Schlaf wechseln einander ab und bilden so die Non-REM/REM-Cyclen, die bei erwachsenen Menschen ca. 90 min dauern (Abbildung 2). Diese Cyclen sind bei kleineren Spezies von viel kürzerer Dauer.^[10]

Eine große Zahl von Untersuchungen ergab, daß Schlaf durch die Wechselwirkung zwischen einer zirkadianen und einer homöostatischen Komponente reguliert wird. Zirkadiane Prozesse bestimmen den Zeitpunkt des Schlafes. Menschen z. B. schlafen üblicherweise nachts, Ratten während des Tages; bei Katzen überwiegt Schlaf nicht in einem bestimmten Zeitraum, allerdings sind diese während der Morgen- und Abenddämmerung besonders aktiv. Weiterhin beeinflussen zirkadiane Prozesse die Schlafstruktur erheblich, einschließlich der Schlafkontinuität und der Dauer der REM-Episoden, die während der Hauptschlafperiode zunimmt (Abbil-

dung 2).^[11] Läsionsstudien ergaben, daß gemeinsam mit vielen anderen im Tagesverlauf fluktuierenden Parametern der Schlaf-Wach-Rhythmus durch den suprachiasmatischen Nucleus im Hypothalamus gesteuert wird.^[12] Dagegen ist die Intensität des Non-REM-Schlafs vorwiegend eine Funktion von vorhergehendem Schlaf- und Wach-Verhalten. Dies wird deutlich erstens durch das allmähliche Absinken von Tiefschlaf (SWS) und SWA im Verlauf des Schlafs^[13] (Abbildung 2) und zweitens durch die Beobachtung, daß Kurzschlaf („Nickerchen“) SWS und SWA im nachfolgenden Schlaf verringern,^[14] während ausgedehntes Wachsein diese fördert.^[13b–g, 15] Die Dauer des vorhergehenden Wachzustandes beeinflusst auch die Neigung einzuschlafen, die Schlafdauer und die Schlafkontinuität. Gemeinhin wird angenommen, daß diese Schlaf-Wach-abhängigen Prozesse von endogenen schlaffördernden Substanzen vermittelt werden, die sich während des Wachseins anreichern und während des Schlafes abgebaut werden.^[16] Zusätzlich zu den Faktoren Tageszeit und Schlafbedürfnis, ist Schlaf wesentlich vom Alter abhängig. Polysomnographische Studien ergaben regelhafte altersabhängige Veränderungen des Schlafs. Im allgemeinen wird die Fähigkeit einzuschlafen kaum beeinflusst, aber die Fähigkeit durchzuschlafen nimmt mit dem Alter ab, wie der Anstieg nächtlicher Aufwachereignisse zeigt. Daneben nehmen die Menge an Tiefschlaf wie auch die SWA während des Alterns stetig ab, was einer verringerten Schlafintensität entspricht.^[17] Angesichts der altersbedingten Verschlechterung der Schlafqualität ist es nicht verwunderlich, daß eine regelmäßige Einnahme von Schlafmitteln besonders häufig bei älteren Menschen vorkommt.^[5b]

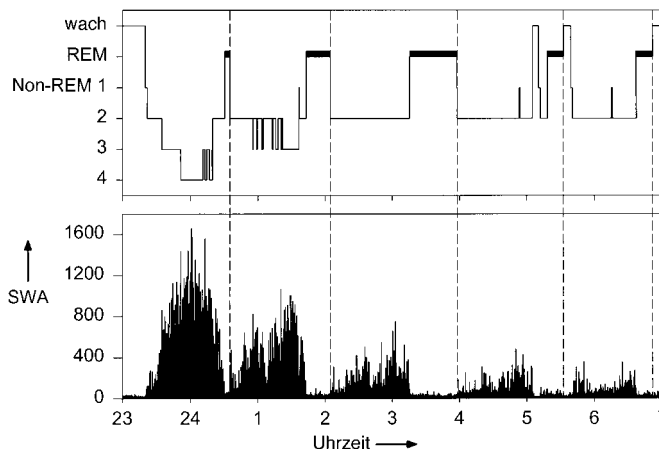


Abbildung 2. Charakteristischer Verlauf der Vigilanzstadien (Schlafstadien) und der Slow-wave-Aktivität [μV^2] (0.78–4.29 Hz) zwischen 23 und 7 Uhr bei einem jungen gesunden Probanden. Das Ende jeder der fünf abgeschlossenen Non-REM/REM-Cyclen ist durch eine gestrichelte, vertikale Linie gekennzeichnet.

3. Struktur der GABA_A-Rezeptoren

GABA ist einer der häufigsten Neurotransmitter im zentralen Nervensystem von Säugetieren.^[18] Da 20–50 % aller zentralen Synapsen GABA als Neurotransmitter verwenden,^[19] kontrolliert diese Substanz die Aktivität eines großen Anteils der Neuronen. GABA bindet an zwei Typen

von membranständigen Rezeptoren, GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren, die sich sowohl in ihrer Funktion als auch in ihrer Pharmakologie unterscheiden.^[20] In den meisten Gehirnregionen übertrifft die Zahl der GABA_A- die der GABA_B-Rezeptoren.^[21] GABA_A-Rezeptoren bilden schnelle, ligandengesteuerte Chloridionenkanäle (Abbildung 3). Nach Ak-

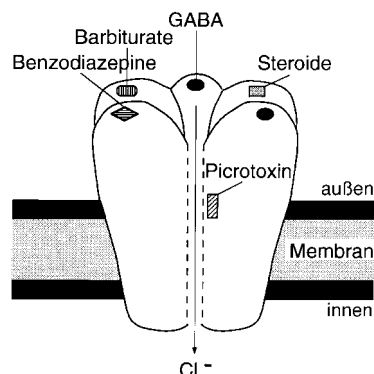
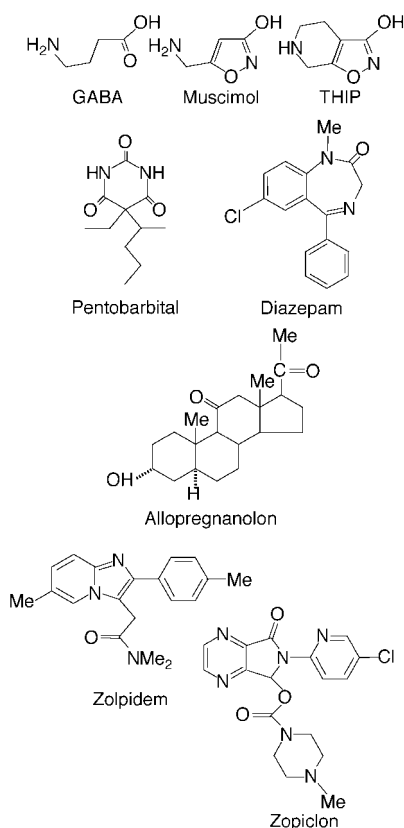


Abbildung 3. Schematische Darstellung des GABA_A-Rezeptor-Komplexes.

tivierung durch GABA oder ein geeignetes Analogon (GABA_A-Agonist, siehe Schema 1 für einige Beispiele), wird die Leitfähigkeit für Anionen, hauptsächlich Chloridionen, erhöht. Aufgrund der Tatsache, daß die Chloridionenkonzentration innerhalb der Neuronen im allgemeinen niedrig ist, führt die GABAerge Übertragung üblicherweise zu einer leichten und kurz andauernden Hyperpolarisierung und da-



Schema 1. Chemische Strukturen einiger Agonisten und agonistischer Modulatoren von GABA_A-Rezeptoren.

durch zu einer verringerten Erregbarkeit des empfangenden Neurons. Zusätzlich zu den Bindungsstellen für GABA sind die GABA_A-Rezeptoren noch mit mehreren Bindungsstellen für andere Substanzen ausgestattet, unter anderem für Barbiturate, Benzodiazepine und anästhetisch wirksame Steroide (siehe Schema 1 für Beispiele). Die Bindung eines passenden Liganden induziert eine Konformationsveränderung und erhöht (agonistische Modulatoren) oder vermindert (inverse agonistische Modulatoren) so den durch GABA hervorgerufenen Chloridionenfluß oder hemmt die Wirkung agonistischer Modulatoren (antagonistische Modulatoren).

Der GABA_A-Rezeptorkomplex ist ein pentamerer Glycoprotein aus Kombinationen mehrerer Polypeptiduntereinheiten. Bislang sind fünf strukturell verwandte Familien von Untereinheiten identifiziert worden (α , β , γ , δ und ρ), von denen jede ihre eigenen Isoformen aufweist; innerhalb jeder Familie liegt eine Sequenzidentität von 70–80 % vor.^[20b] Die genaue Kombination der Proteinuntereinheiten bestimmt die physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften eines GABA_A-Rezeptors.^[22] Coexpressions-Studien zufolge erfordert ein Kanal mit den Eigenschaften eines nativen Rezeptors die Kombination von mindestens einer α -, einer β - und einer γ -Untereinheit.^[23] Während die meisten nativen GABA_A-Rezeptoren für die Modulation durch Barbiturate und Neurosteroiden empfindlich sind, lassen sich viele durch Benzodiazepine nicht beeinflussen. Die Modulierbarkeit durch Benzodiazepine setzt eine $\gamma 2$ -Untereinheit voraus.^[23a] Weiterhin hängt der pharmakologische Einfluß von Benzodiazepinen vom Typ der α -Untereinheit ab. Der Benzodiazepin-Typ-I-Rezeptor, der eine $\alpha 1$ -Untereinheit enthält, weist eine hohe Bindungsaffinität für bestimmte Benzodiazepinrezeptorliganden auf, einschließlich der Benzodiazepine Quazepam und Cinolazepam und der Imidazopyridine Zolpidem und Alpidem. Die Affinität des Benzodiazepin-Typ-II-Rezeptors, der $\alpha 2$ oder $\alpha 3$ -Untereinheiten enthält, ist für diese Substanzen hingegen niedrig.^[20a,b, 22a] Beide Rezeptortypen sind überall im Gehirn vorhanden, allerdings ungleich verteilt: Typ-I-Rezeptoren sind vorwiegend im Cerebellum (Kleinhirn) zu finden, während Typ-II-Rezeptoren in den limbischen Strukturen, wie dem Hippocampus, vorherrschen und auch in den spinalen Motoneuronen vorkommen.^[20b, 22a]

4. Effekte agonistischer Modulatoren des GABA_A-Rezeptors auf den Schlaf

4.1. Barbiturate

Der Einfluß der hemmenden Barbiturate auf die Funktion des GABA_A-Rezeptors scheint dosisabhängig zu sein. In hohen, anästhetisch wirksamen Konzentrationen können Barbiturate die GABA_A-assoziierten Chloridkanäle direkt öffnen,^[24] in niedrigeren Konzentrationen verstärken sie die Affinität für und die Antwort auf GABA, vorwiegend durch eine verlängerte mittlere Öffnungsdauer der Chloridkanäle.^[25]

Bei der Ratte fand man nach akuter Gabe verschiedener Dosen von Pentobarbital im Vergleich zum Placebo dosisabhängig die folgenden Effekte: verkürzte Non-REM-Schlaf latenz, vermehrter Prä-REM-Schlaf und weniger REM-Schlaf.

Der letztgenannte Effekt beruht auf einer verlängerten REM-Latenz und einer verringerten Zahl von REM-Schlafepisoden.^[26a]

Bei der Katze vermehrte die akute Gabe von Phenobarbital den Non-REM-Schlaf und verringerte den Wachzustand sowie den REM-Schlaf dosisabhängig im Vergleich zum Placebo.^[26b] In einer anderen Studie wurden die Veränderungen des Schlafs im Laufe einer chronischen Behandlung mit Natriumbarbital untersucht; um einer Toleranzentwicklung entgegenzuwirken wurde die Substanz in langsam ansteigender Dosierung gegeben. Verglichen mit den Kontrollbedingungen stieg mit Natriumbarbital der Non-REM-Schlaf stetig an, während der REM-Schlaf unterdrückt wurde.^[26c] Die Analyse der Architektur des REM-Schlafes ergab, daß die Barbiturat-induzierte Unterdrückung des REM-Schlafes allein auf einer verminderten Zahl an REM-Episoden beruhte.^[26c,d] Studien, in denen Prä-REM- und Non-REM-Schlaf unterschieden wurden, ergaben, daß Pentobarbital insbesondere den Prä-REM-Schlaf fördert.^[26e] Experimente zu kortikalen EEG-Signalen ergaben, daß bei Katzen und anderen Säugetierspezies nach einer niedrigen Dosierung von Barbituraten eine Entladung rhythmischer Wellen mit zu- und abnehmender Amplitude im Frequenzbereich 6–13 Hz auftrat.^[26f] Diese Signale ähneln den natürlich auftretenden Schlafspindeln sehr und erscheinen gleichzeitig im Thalamus,^[26f] wo Spindeloszillationen ihren Ursprung haben.^[26g] In einer elektrophysiologischen In-vivo-Studie an thalamokortikalen Neuronen der Katze löste Anästhesie mit Phenobarbital spindelähnliches Feuern aus, während Delta-Oszillationen unterdrückt wurden.^[26h]

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen über die Wirkungen von Barbituraten auf den Nachtschlaf junger Probanden mit ungestörtem Schlafverhalten. Eine relativ geringe Zahl von Probanden erhielt Phenobarbital oder Thiopental. Im Vergleich zum Placebo oder gegenüber Kontrollbedingungen senkten beide Substanzen den Wachanteil, während die Menge an Tiefschlaf leicht zunahm und die REM-Latenz etwas verlängert wurde.^[27a,b] Es wurde gezeigt, daß Pentobarbital die Zahl von Aufwachereignissen verringert, die Einschlaflatenz verkürzt und die Gesamtschlafzeit und den Non-REM-Schlaf vermehrt, ohne eines seiner Substadien signifikant zu beeinflussen. Zudem senkte es den Prozentsatz des REM-Schlafs, was auf eine verlängerte REM-Latenz und geringere Zahl und Dauer der REM-Episoden zurückzuführen ist.^[27c,d] Amobarbital verkürzt die Einschlaflatenz, vermindert den Prozentsatz an Stadium 1, vermehrt den Prozentsatz an Stadium 2, verlängert die REM-Latenz und führt zu einem niedrigeren Prozentsatz an REM-Schlaf. Weiterhin wird die Unruhe innerhalb der Schlafperiode herabgesetzt, wie die geringere Zahl an Stadienwechseln zu Wachstadium, Bewe-

gungszeit oder Stadium 1 belegt.^[27e] Qualitativ ähnliche Effekte treten bei Heptobarbital^[27f] und Secobarbital^[27g-i] auf, wobei die REM-Schlafsuppression durch Secobarbital auf einer Verkürzung der REM-Schlafepisoden beruht.

Hemmende Barbiturate fördern also im allgemeinen die Fähigkeit ein- und durchzuschlafen, stimulieren Non-REM- und/oder Prä-REM-Schlaf, steigern das Auftreten von Schlafspindeln und vermindern REM-Schlaf durch Unterdrückung des REM-Beginns und, zumindest beim Menschen, auch durch Verkürzung der REM-Episoden.

4.2. Benzodiazepine

Elektrophysiologische Experimente ergaben, daß sedierende Benzodiazepine in Abwesenheit von GABA am GABA_A-Rezeptorkomplex inaktiv sind, aber die Frequenz der GABA-induzierten Chloridkanalöffnungen erhöhen.^[25a, 28] Möglicherweise verstärken Benzodiazepine die Kopplung zwischen dem GABA_A-Rezeptor und den Chloridionenkanälen und dadurch auch die Fähigkeit von GABA, die Chloridkanäle zu öffnen.^[20b]

Abbildung 4 zeigt die charakteristischen dosisabhängigen Veränderungen der Schlafstruktur und der EEG-Power im Non-REM-Schlaf der Ratte nach der Gabe von Midazolam. Placebo-kontrollierte Studien bei der Ratte ergaben, daß eine akute, systemische Gabe der Benzodiazepine Flurazepam, Diazepam, Triazolam und Midazolam die Einschlaflatenz dosisabhängig verkürzt und den Non-REM-Schlaf fördert. Letzteres ist während der Dunkelperiode am ausgeprägtesten; dies erklärt sich wahrscheinlich durch die geringe Menge an spontan auftretendem Schlaf. Zusätzlich verlängern diese Medikamente durchgängig die REM-Latenz und verringern

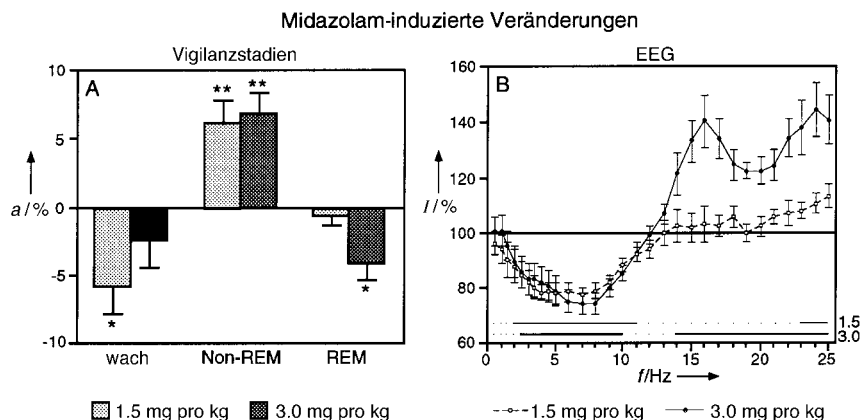


Abbildung 4. Effekte von Midazolam, das Ratten zu Beginn der Lichtperiode intraperitoneal verabreicht wurde, in zwei Dosierungen auf den Anteil *a* der in jedem Vigilanzstadium verbrachten Zeit (A) und auf die mittlere EEG-Power im Non-REM-Schlaf im Frequenzbereich 0,5–25 Hz (B) während der ersten 6 h nach der Injektion. Es sind Mittelwerte mit Standardabweichungen vom Mittelwert angegeben ($n=8$ für jede Dosierung). Die Angaben für die Vigilanzstadien sind Abweichungen von den Daten mit Placebo (Anteil [%] der gemessenen Vigilanzzeit mit Midazolam abzüglich des Anteils [%] der gemessenen Vigilanzzeit mit Placebo). Die EEG-Daten sind bezogen auf die entsprechenden Placebo-Werte (für jedes Frequenzband entspricht eine Intensität von 100 % der mittleren EEG-Signalintensität im Non-REM-Schlaf mit Placebo). Signifikante Abweichungen von den Placebo-Daten sind gekennzeichnet mit einem Stern ($P < 0.05$) oder zwei Sternen ($P < 0.01$, zweiseitiger, gepaarter *t*-Test) für die Vigilanzstadien sowie mit Balken unterhalb der EEG-Kurven ($P < 0.05$, zweiseitiger, gepaarter *t*-Test über normalisierte und logarithmisierte Werte). Daten aus Lit. [29h, 43d].

die REM-Schlafzeit.^[29a-i] Über den Einfluß von Benzodiazepinen auf die Architektur des REM-Schlafes gibt es unterschiedliche Befunde: Während in einer Studie Diazepam, Triazolam und Midazolam die Dauer der REM-Schlafepisoden verkürzten,^[26a] verringerte Midazolam in einer anderen Untersuchung vor allem die Zahl der REM-Schlafepisoden.^[29h] Experimente, in denen der Prä-REM-Schlaf berücksichtigt wurde, ergaben, daß Benzodiazepine dieses Stadium deutlich fördern.^[26a] Durch Frequenzanalyse des EEGs wurde bei Gabe von Midazolam dosisabhängig eine Unterdrückung langsamer EEG-Komponenten und ein Anstieg von Spindeln und höheren Frequenzen im Non-REM-Schlaf festgestellt (Abbildung 4B).^[29f,h] Eine detailliertere Analyse ergab, daß Midazolam generell die SWA hemmt und die Spindelaktivität während des Non-REM-Schlafs fördert, ohne deren Zeitverlauf innerhalb der Non-REM-Schlafepisoden zu beeinflussen.^[29h]

Im Unterschied zu den schlaffördernden Effekten bei Ratten erzeugen Benzodiazepine bei Katzen Unruhe und vermehren Wachzustand. Nitrazepam ruft dosisabhängig Unruhe und einen längeren Wachzustand hervor, auf Kosten von Non-REM- und REM-Schlaf.^[26b, 29j] Diese Unterdrückung von Schlaf beruht auf der verminderten Zahl und Dauer von Non-REM- und REM-Episoden.^[29j] Qualitativ ähnliche Effekte wurden nach Gabe von Flunitrazepam,^[26b, 29k,l] Diazepam,^[29j,m] Triazolam und Midazolam^[29l] bei Katzen beobachtet. Es ist noch nicht abschließend geklärt, warum Katzen, ähnlich wie Ratten und Menschen, auf Barbiturate mit Schlaf reagieren, während die schlaffördernde Wirkung der Benzodiazepine bei dieser Spezies ausbleibt. Elektrophysiologische Experimente deuten darauf hin, daß Barbiturate selektiv Neuronen der *Formatio reticularis* im Hirnstamm hemmen, die ein wichtiges aktivierendes System darstellen, während Benzodiazepine primär Teile des limbischen Systems zu inhibieren scheinen und so sowohl aktivierende wie auch hemmende Systeme verstärken könnten.^[26f] Unterschiede in der Physiologie verschiedener Spezies könnten zu den unterschiedlichen Reaktionen auf Benzodiazepine (Unruhe gegenüber Sedierung) beitragen. Die Frequenzanalyse von EEG-Signalen bei der Katze ergab, daß Diazepam bei dieser Spezies die Delta- und Theta-Aktivität unterdrückt und die EEG-Power im Frequenzbereich der Schlafspindeln und in den höheren Frequenzen während des Non-REM-Schlafs erhöht.^[29m] Trotz der speziesspezifischen Änderungen des Schlaf-Wach-Verhaltens scheinen Benzodiazepine also ähnliche Auswirkungen auf das Schlaf-EEG zu haben.

In den meisten Studien über die Wirkungen des langwirksamen Benzodiazepins Nitrazepam bei gut schlafenden Probanden wird über eine verkürzte Schlaflatenz, eine verminderte Zahl von Körperbewegungen und eine Zunahme von Gesamtschlafzeit sowie von Stadium 2 berichtet. Weiterhin bewirkt Nitrazepam ein verzögertes Auftreten der ersten REM-Episode und so eine verminderte REM-Schlafzeit.^[27e,g, 30] Es ist gut belegt, daß Flunitrazepam, ein weiteres Benzodiazepin mit längerer Halbwertszeit, die Gesamtschlafzeit verlängert, und zwar durch eine verkürzte Einschlafatenz, eine Verminderung der Zahl der Aufwachereignisse und der Körperbewegungen und einen deutlichen Anstieg von Stadium 2. Zugleich nehmen Stadium 1, Tiefschlaf und auf-

grund verlängerter REM-Latenz und geringerer Zahl an REM-Schlafepisoden auch der REM-Schlaf ab.^[30a, 31a-d] Weiter wurde gezeigt, daß Flunitrazepam die EEG-Power in den niedrigen Frequenzbereichen (≤ 9 Hz) verringert und die Aktivität im Spindelfrequenzbereich des Non-REM-Schlafs erhöht.^[31c,d] Eine separate Analyse der SWA ergab, daß Flunitrazepam die mittlere SWA herabsetzt, dabei aber die zeitliche Entwicklung innerhalb der Non-REM-Schlafepisoden und über diese hinweg kaum beeinflusst.^[31e,f] Ähnliche Effekte auf die Schlafarchitektur und die Schlaf-EEG-Power fanden sich bei einem anderen langwirksamen Benzodiazepin: Flurazepam.^[27d, 31b,d, 32a-d] Computeranalysen ergaben, daß Flurazepam sowohl die Amplitude als auch die Zahl der langsamen Wellen herabsetzt und zu einem vermehrten Auftreten von Spindeln führt.^[32e-g] Das mittellangwirksame Benzodiazepin Bromazepam verringert dosisabhängig die Zahl der Körperbewegungen, vermehrt Stadium 2 sowie die Spindeldichte, vermindert Stadium 1, Tief- und REM-Schlaf und verlängert die REM-Latenz.^[30a] Eine Studie über den Einfluß einer Einzeldosis Temazepam auf den nächtlichen Schlaf ergab eine Verringerung der Zahl der Aufwachereignisse, einen Anstieg des Prozentsatzes von Stadium 2 und eine Verringerung der Prozentsätze der Stadien Wach, 1 und Tiefschlaf. Weder Non-REM- noch REM-Schlafatenz wurden in dieser Studie beeinflusst.^[33a] Dagegen schien Temazepam das Einschlafen zu beschleunigen und die REM-Latenz zu verkürzen, wenn die Substanz entweder kurz vor Tageschlaf nach vorherigem Schlafentzug oder vor dem Nachtschlaf, dem ein Kurzschlaf („Nickerchen“ am frühen Abend) vorausging, verabreicht wurde. Unter beiden Bedingungen fand sich mit Temazepam eine Tendenz zu längerer Gesamtschlafzeit und mehr Stadium 2 sowie weniger Tiefschlaf. Die Frequenzanalyse des Non-REM-EEGs ergab in beiden Fällen mit Temazepam eine geringere Power im niedrigen Frequenzbereich und während des Tagesschlafs einen Anstieg der Spindelfrequenzaktivität.^[33b] Die Einnahme des kurzwirksamen Benzodiazepins Midazolam beim Zubettgehen bewirkt subjektiv ein schnelleres Einschlafen, weniger Wachzeit und seltenere Aufwachereignisse.^[34a] In einer eingehenderen Studie wurde Midazolam kurz vor um vier Stunden vorverlegtem Zubettgehen gegeben, um die Wirkung der Substanz zu einem Zeitpunkt geringen Schlafdrucks zu prüfen. Midazolam verkürzte die Einschlafatenz, förderte das Stadium 2 und unterdrückte das Stadium 3, hatte aber kaum einen Einfluß auf den REM-Schlaf. Überdies setzte Midazolam die EEG-Power im niedrigen Frequenzbereich (≤ 9 Hz) herab und ließ die Aktivität im Spindelfrequenzbereich anwachsen, während der zeitliche Verlauf der SWA und der Spindelaktivität innerhalb der Non-REM-Schlafepisoden^[34b] und über diese hinweg kaum beeinflusst wurde.^[34c] Die meisten Studien zur schlaffördernden Wirkung von Triazolam ergaben eine Zunahme der Gesamtschlafzeit infolge kürzerer Einschlafzeit, von mehr Stadium 2 und kürzerer sowie seltenerer Aufwachereignisse. Weiterhin beeinflusst Triazolam den Tiefschlaf kaum, scheint aber den REM-Schlaf zu unterdrücken, und zwar vor allem durch eine verlängerte REM-Latenz.^[30f, 31d, 35] Die Frequenzanalyse des Non-REM-EEGs erbrachte ähnliche Veränderungen wie mit anderen Benzodiazepinen.^[31d-f] Übereinstimmend mit den Resultaten mit anderen Benzo-

diazepinen wurde festgestellt, daß Triazolam das Auftreten von Spindeln fördert und die Zahl langsamer Wellen verringert.^[35d]

Das Ansprechen auf Benzodiazepine unterscheidet sich somit zwischen verschiedenen Spezies. Bei Ratten und Menschen erhöhen Benzodiazepine die Bereitschaft ein- und durchzuschlafen und fördern Non-REM- oder Prä-REM-Schlaf. Bei der Katze wirken dieselben Substanzen aktivierend. Dagegen vermehren sie bei allen diesen Spezies das Auftreten von Spindeln, unterdrücken langsame Wellen während des Non-REM-Schlafs und vermindern den REM-Schlaf, indem sie den Beginn des REM-Schlafs unterdrücken und möglicherweise auch dessen Aufrechterhaltung stören.

4.3. Zolpidem

Das Imidazopyridinderivat Zolpidem, das selektiv am Benzodiazepin-Typ-I-Rezeptor bindet, führt bei der Ratte dosisabhängig zu kürzerer Non-REM-Schlaf latenz, mehr Non-REM-Schlaf, weitgehend unverändertem Prä-REM-Schlaf und weniger REM-Schlaf aufgrund verspäteten Auftretens der ersten REM-Episode und einer vorübergehend geringeren Zahl an REM-Episoden. Die Förderung des Non-REM-Schlafs und die Unterdrückung des REM-Schlafs wurden sowohl während der Licht- als auch der Dunkelperioden beobachtet.^[26a, 29i, 36]

Ähnlich wie Benzodiazepine induziert auch Zolpidem bei der Katze zunächst Wachzustand. Danach fördert die Substanz dosisabhängig sowohl Non-REM- als auch Prä-REM-Schlaf.^[36a]

Studien über die Wirkung von Zolpidem auf den nächtlichen Schlaf junger, gesunder Probanden ergaben nur mäßige hypnotische Effekte. Einige Untersuchungen ergaben einen dosisabhängigen, leichten Anstieg der Gesamtschlafzeit, der mit einer Verkürzung der Einschlaf latenz in Zusammenhang steht. In den meisten Studien fand sich kein Einfluß auf die Zahl der Aufwachereignisse oder die in den Unterstadien des Non-REM-Schlafs verbrachte Zeit, jedoch tendenziell eine Verringerung des REM-Schlafs oder eine leicht verlängerte REM-Latenz.^[37a–d] Obwohl Zolpidem die Dauer der einzelnen Non-REM-Schlafstadien kaum verändert, ist laut Frequenzanalyse des Non-REM-EEGs die Power in den niedrigen Frequenzbändern (≤ 10 Hz) deutlich vermindert und die im Frequenzbereich der Schlafspindeln erhöht.^[37d] Eine stärkere Wirkung hatte Zolpidem auf den Schlaf am Tage, also zu einer Zeit mit geringem Schlafbedürfnis. Dann scheint die Gesamtschlafzeit anzusteigen, hauptsächlich infolge einer verringerten Zahl von Aufwachereignissen und vermehrtem Auftreten von Stadium 3; weiter nimmt der REM-Schlaf dosisabhängig ab, wobei weder Non-REM- noch REM-Latenz signifikant beeinflusst werden.^[37a] Der Anstieg von Stadium 3 in der visuellen Schlaf-EEG-Auswertung könnte mit der selektiven Bindung von Zolpidem an die Benzodiazepin-Typ-I-Rezeptoren und deren Verbreitung im Gehirn in Zusammenhang stehen. Weiterhin wurde gezeigt, daß die Effekte von Zolpidem auf den Schlaf mit dem Alter anwachsen. Wird Zolpidem vor dem Zubettgehen Probanden mittleren Alters ohne Schlafstörung gegeben, nehmen Wach-

zustand und die Zahl der Aufwachereignisse sowie das Stadium 1 ab, und Stadium 2 nimmt zu. Weiterhin wird die REM-Latenz dosisabhängig verlängert, ohne daß die REM-Zeit beeinflusst wird.^[37a] Bei älteren Probanden, die nicht über gestörten Schlaf klagten, wurden folgende dosisabhängige Wirkungen von Zolpidem festgestellt: Verkürzung der subjektiv und objektiv bestimmten Einschlaf latenz, Verminderung von Wachzustand nach dem Einschlafen, Anstieg des Anteils an Stadium 2 und Verringerung der Anteile an Stadium 1 und REM-Schlaf.^[37e]

Zolpidem beeinflusst also den Schlaf wie ein Benzodiazepin, mit der Ausnahme, daß es den Prä-REM-Schlaf bei der Ratte nicht fördert. Bei Katzen ruft Zolpidem vorübergehend Wachzustand hervor, während die Substanz bei Ratten und Menschen Non-REM-Schlaf induziert und aufrechterhält, das Auftreten von Spindeln fördert, langsame Wellen im Non-REM-Schlaf-EEG unterdrückt, was allerdings bei visueller Auswertung verborgen bleibt, und zu Beginn der Nacht den REM-Schlaf unterdrückt.

4.4. Zopiclon

Das Cyclopyrrolonderivat Zopiclon, das strukturell dem Zolpidem verwandt ist, bindet wahrscheinlich an eine spezifische Stelle des GABA_A-Rezeptors, die mit einer Benzodiazepinbindungsstelle eng verbunden ist.^[20b, 38a] Wenn Zopiclon Ratten während der Lichtperiode gegeben wird, kommt es dosisabhängig zu Veränderungen im Schlaf-EEG: verringerte Wachzeit aufgrund einer Verkürzung der Schlaf latenz und länger dauerndem Non-REM-Schlaf, weniger Prä-REM- und REM-Schlaf aufgrund größerer Latenz des Auftretens dieser beiden Stadien und geringerer Zahl der Prä-REM- und REM-Episoden.^[38a,b]

Bei der Katze wurde gezeigt, daß Zopiclon dosisabhängig Wachheit fördert, auf Kosten aller Schlafstadien, vor allem von Non-REM- und REM-Schlaf.^[38c,d]

Die Gabe von Zopiclon bei jungen, gutschlafenden Probanden hat nur geringfügige Auswirkungen auf den nächtlichen Schlaf. Es scheint lediglich den Anteil an Stadium 1 zu verringern, den Anteil an Stadium 2 zu erhöhen und die REM-Latenz zu verlängern.^[39a–f] Bei Probanden mittleren Alters, die nicht an Insomnie leiden, verringern sich zusätzlich der Wachanteil und die Zahl der Aufwachereignisse.^[39g] Zopiclon scheint deutlichere Auswirkungen auf vorverlegten Schlaf zu haben: Wenn es vor einem um vier oder sechs Stunden vorverlagertem Zubettgehen gegeben wurde, verkürzte sich die Einschlaf latenz und die Gesamtschlafzeit nahm infolge eines vermehrten Auftretens von Stadium 2 zu.^[34b, 39h] Obwohl es den visuell bestimmten Tiefschlaf kaum beeinflusst, ist nach der Frequenzanalyse des Non-REM-EEGs die Power im niedrigen Frequenzbereich (≤ 10 Hz) deutlich vermindert und die im Bereich der Spindelfrequenzen erhöht, und zwar sowohl im vorverlegten wie auch im nächtlichen Schlaf.^[34b, 39d] Weiterhin induziert Zopiclon eine allgemeine Verringerung der SWA und eine erhöhte Spindelaktivität, ohne den inter- oder intraepisodischen Zeitverlauf zu stören.^[34a] Periodic-crossing-Analysen ergaben, daß Zopi-

clon die Zahl der hochamplitudigen langsamen Wellen verringert und die der niedrigamplitudigen vermehrt.^[39] Die Erhöhung der Spindelaktivität scheint die Folge einer größeren Spindeldichte zu sein.^[39]

Die Effekte von Zopiclon auf den Schlaf ähneln damit größtenteils denen, die durch kurzwirksame Benzodiazepine hervorgerufen werden. Bei Katzen fördert Zopiclon vorübergehend Wachheit, während es bei Menschen und Ratten Non-REM-Schlaf induziert und aufrechterhält, das Auftreten von Spindeln fördert und niedrigfrequente EEG-Signale sowie den Beginn von REM-Schlaf unterdrückt.

4.5. Neuroaktive Steroide

Verschiedene Steroidhormone modulieren die GABA_A-vermittelte Neurotransmission, wahrscheinlich über spezifische Steroidbindungsstellen, die sich von denen für Barbiturate und Benzodiazepine unterscheiden.^[20a,b, 40] Besonders die A-Ring-reduzierten Metaboliten von Progesteron, 3 α -Hydroxy-5 α - (Allopregnanolon) und 3 α -Hydroxy-5 β -dihydroprogesteron (Pregnanolon), und von Desoxycorticosteron (DOC), Tetrahydro-DOC (THDOC), sind hochwirksame natürlich auftretende agonistische Modulatoren von GABA_A-Rezeptoren. In niedrigen nanomolaren Konzentrationen erhöhen diese Steroide GABA-induzierte GABA_A-Rezeptorströme, indem sie sowohl die Häufigkeit als auch die Dauer der Chloridkanalöffnungen erhöhen. In hohen Konzentrationen sind sie wie die Barbiturate in der Lage, die GABA_A-Rezeptoren in Abwesenheit von GABA direkt zu aktivieren.^[41]

Schon in den 40er Jahren wurde festgestellt, daß Progesteron anästhetisch wirkt: Nach peripherer Gabe hoher Dosen von Progesteron kam es bei Ratten zu einem Verlust des „Righting“-Reflexes.^[42a] 1996 wurde berichtet, daß Progesteron den Schlaf der Ratte beeinflusst.^[42b] Dosisabhängig verkürzt die Substanz die Schlaflatenz, verringert Wachzustand aufgrund einer selektiven Förderung von Prä-REM-Schlaf (Abbildung 5 A) und verlängert die Dauer der Non-REM-Episoden. Hohe Dosen von Progesteron unterdrücken den REM-Schlaf durch Verlängerung der REM-Latenz und durch eine Verringerung der Zahl der REM-Episoden. Mit Hilfe der Frequenzanalyse des Non-REM-EEGs wurde eine verminderte niedrige Frequenzaktivität (≤ 7 Hz) und eine Zunahme bei den Spindel- und höheren Frequenzen festgestellt (Abbildung 5 B). Bei jungen gesunden Probanden bewirkte eine

einzelne orale Gabe von 300 mg mikronisiertem Progesteron beim Zubettgehen einen Anstieg von Stadium 2, tendenziell eine Abnahme von Stadium 4 und REM-Schlaf sowie eine Verringerung der Non-REM-EEG-Aktivität im Bereich der niedrigeren Frequenzen bei vermehrter Aktivität in den Frequenzen >15 Hz.^[42c] In beiden Studien bewirkte Progesteron eine Erhöhung der Konzentration von Allopregnanolon und, in einem geringeren Ausmaß, von Pregnanolon im Hirn und/oder im Plasma. Die Befunde, daß Progesteron einen benzodiazepinähnlichen Einfluß auf den Schlaf ausübt und daß die Veränderungen des Schlafs und der Konzentrationen von Allopregnanolon und Pregnanolon zeitlich parallel verlaufen, ist ein deutlicher Hinweis darauf, daß Progesteron den Schlaf nach seiner Verstoffwechselung zu neuroaktiven Metaboliten beeinflusst. Im Einklang damit schien der GABA_A-Rezeptorblocker Picrotoxin bei Ratten die meisten der durch Progesteron verursachten Veränderungen des Schlaf-EEGs deutlich abzuschwächen.^[42d] Weitere Unterstützung für diese Ansicht beruht auf Studien über die Wirkungen von exogenem Pregnanolon und Allopregnanolon. Bei der Ratte wurde gezeigt, daß die Gabe von Pregnanolon und einem synthetischen Analogon, CCD-3693, in verschiedenen Dosen während der Dunkelperiode

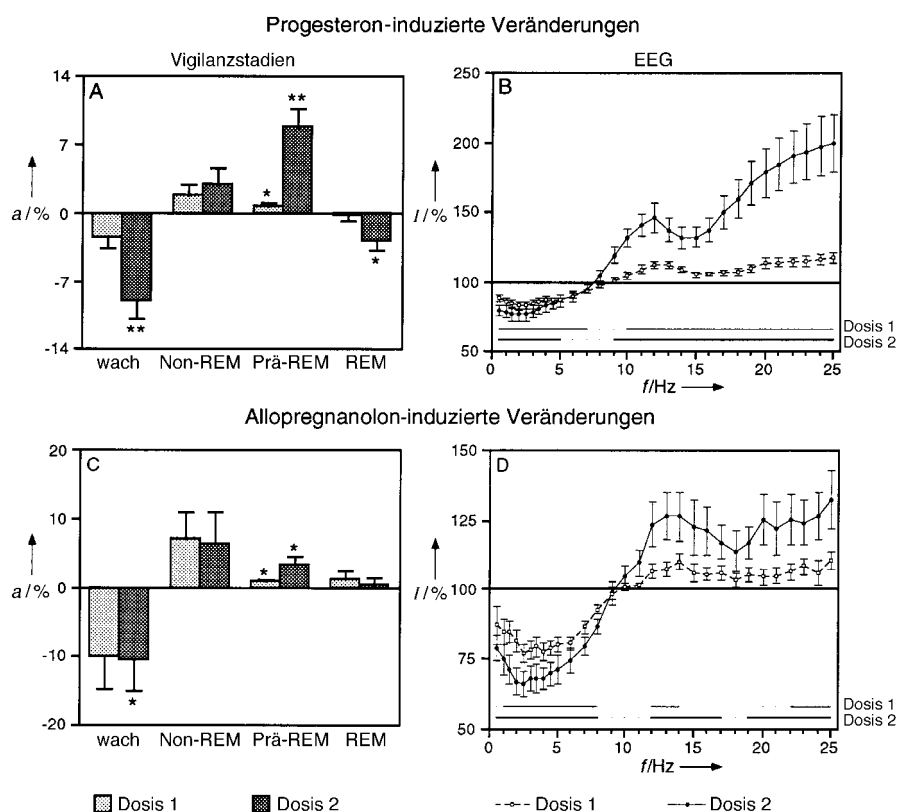


Abbildung 5. Einfluß von zwei Dosierungen von Progesteron (A, B) und Allopregnanolon (C, D), die Ratten zu Beginn der Lichtperiode intraperitoneal verabreicht wurden auf den Anteil a der in jedem Vigilanzstadium verbrachten Zeit und auf die mittlere EEG-Power im Non-REM-Schlaf während der ersten zwölf Stunden nach Gabe von Progesteron und während der ersten zwei Stunden nach Gabe von Allopregnanolon. Es sind Mittelwerte mit Standardabweichungen vom Mittelwert angegeben ($n=8$). Siehe Legende zu Abbildung 4 für weitere Informationen. Die Dosierungen waren 90 (Dosis 1) und 180 mg pro kg (Dosis 2) Progesteron bzw. 7.5 (Dosis 1) und 15 mg pro kg (Dosis 2) Allopregnanolon. Beide Substanzen wurden in 35proz. Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-Lösung gelöst. Allopregnanolon wurde danach mit Maisöl gemischt, um eine langsamere Freisetzung zu erreichen. Daten aus Lit. [42b,e].

schnell und dosisabhängig den Non-REM-Schlaf fördert ohne den REM-Schlaf zu beeinträchtigen.^[29i] Bedauerlicherweise wurde der Prä-REM-Schlaf in dieser Studie nicht berücksichtigt. Nach Gabe von Allopregnanolon zu Beginn der Lichtperiode nahm die Schlaflatenz dosisabhängig ab und der Prä-REM-Schlaf stieg signifikant an, ohne daß der REM-Schlaf verändert wurde (Abbildung 5 C). Außerdem nahm die Intensität der niedrigen Frequenzen (≤ 8 Hz) ab und die bei den Spindel- und höheren Frequenzen zu (Abbildung 5 D).^[42e] Interessanterweise haben dieser Studie zufolge Allopregnanolon und Progesteron in Dosierungen, die ähnliche Anstiege der Konzentration von Allopregnanolon im Gehirn bewirken, quantitativ und qualitativ ähnliche Auswirkungen auf den Schlaf. Es wurde auch gezeigt, daß Pregnanolon bei Menschen die Schlafneigung fördert. Schlaf-EEGs unter Ruhebedingungen in 30minütigen Abständen deuten darauf hin, daß die Gabe von Pregnanolon am frühen Morgen bei jungen, gesunden Probanden die Zahl der Schlafereignisse und die Schlafzeit im Vergleich zur Situation vor Gabe des Präparats erhöht.^[42f]

Viel weniger Aufmerksamkeit erntete bisher die schlaf-fördernde Wirkung von THDOC; hierzu liegt bislang erst eine Studie vor. Nach Applikation während der Lichtperiode bei Ratten nahm dosisabhängig deren Non-REM-Schlaflatenz ab und die Zeit des Non-REM-Schlafs zu.^[42g] Da der Prä-REM-Schlaf nicht vom Non-REM-Schlaf unterschieden wurde, ist nicht klar, ob THDOC besonders den Prä-REM-Schlaf fördert. In Studien über den Einfluß der THDOC-Vorstufe DOC auf den Schlaf des Menschen wurden keine Effekte festgestellt.^[42h,i] Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte die Undurchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für DOC sein.

Obwohl die vorhandenen Ergebnisse einer Bestätigung und einer breiteren Basis bedürfen, legen sie nahe, daß Steroide mit agonistischer Wirkung an GABA_A-Rezeptoren ein ähnliches Schlafprofil hervorrufen wie kurzwirkende Benzodiazepine. Ähnlich wie diese scheinen diese Steroide in der Lage zu sein, das Ein- und Durchzuschlafen zu verbessern, Non-REM- oder Prä-REM-Schlaf zu fördern, das Auftreten von Spindeln zu vermehren und langsame Wellen während des Non-REM-Schlafs zu vermindern. Anders als die Benzodiazepine scheinen sie das Auftreten von REM-Schlaf nicht zu behindern. Da aber Progesteron in hoher Dosis bei der Ratte deutlich den REM-Schlaf beeinflusste, kann nicht ausgeschlossen werden, daß höhere Dosen seiner neuroaktiven Metaboliten ähnliche Effekte haben.

5. Effekte von GABA_A-Rezeptor-Agonisten auf den Schlaf

GABA_A-Agonisten wie Muscimol und 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazolopyridin-3-ol (THIP) sind Strukturanaloga von GABA, die direkt an die GABA-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptorkomplexes binden und so die Membranleitfähigkeit für Chloridionen erhöhen.

Bei der Ratte wurde gezeigt, daß periphere Gabe von Muscimol während der Lichtperiode kaum einen Einfluß auf die Schlaflatenz hat, aber dosisabhängig den Non-REM-Schlaf und in geringerem Ausmaß auch den REM-Schlaf (Abbildung 6 A) fördert, weiterhin wird die Dauer der Non-REM- und REM-Episoden tendenziell verlängert. EEG-Frequenzanalysen zufolge erhöht Muscimol die niederfrequente Aktivität im Non-REM-Schlaf (Abbildung 6 B). Der mittlere Anstieg der SWA hängt mit deren Gesamtzunahme in den Non-REM-Episoden zusammen.^[29h] Gabe des partiellen Agonisten THIP während der Lichtperiode bewirkte ebenfalls einen Anstieg von Non-REM-Schlaf (Abbildung 6 C), verlängerte tendenziell die Dauer der Non-REM-Episoden und erhöhte die Power der niedrigen EEG-Frequenzen im Non-REM-Schlaf (Abbildung 6 D).^[43a] Qualitativ ähnlich, aber ausgeprägter wirkte THIP nach Gabe während der Dunkelperiode.^[43b] Bei jungen Probanden mit gutem Schlaf führte eine orale Einzeldosis von THIP eine halbe

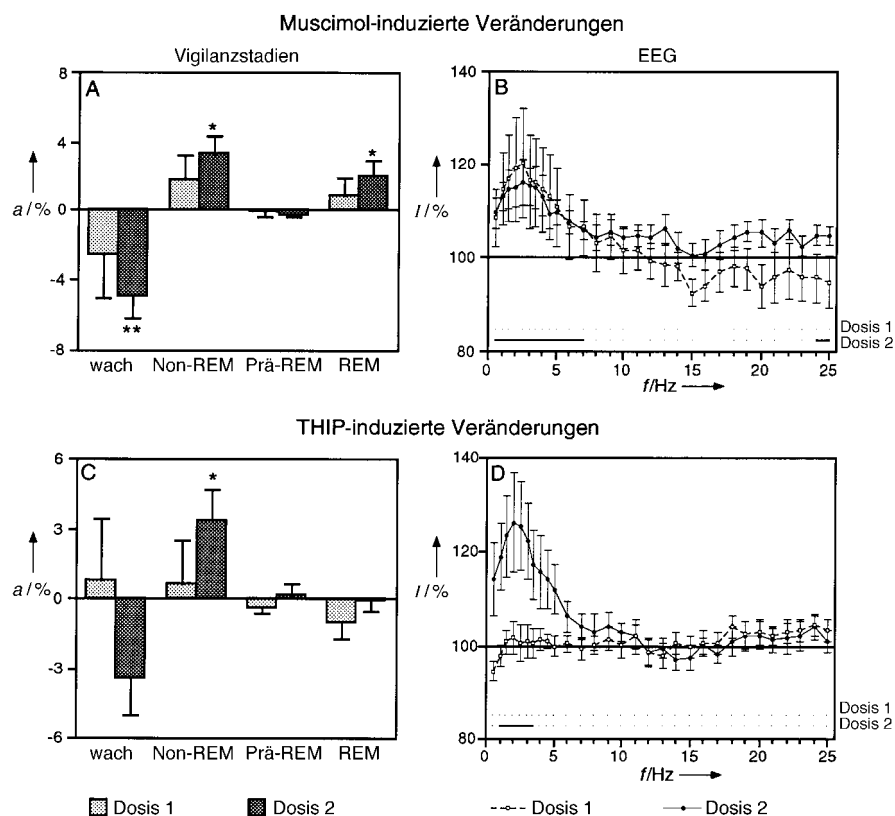


Abbildung 6. Effekte von Muscimol (A, B) und von THIP (C, D), die Ratten intraperitoneal zu Beginn der Lichtperiode gegeben wurden, in jeweils zwei Dosierungen (Dosis 1: 0,2 bzw. 2 mg pro kg; Dosis 2: 0,4 bzw. 4 mg pro kg) auf den Anteil *a* der in jedem Vigilanzstadium verbrachten Zeit und auf die mittlere EEG-Signalintensität im Non-REM-Schlaf während der ersten sechs Stunden nach der Injektion. Es sind Mittelwerte mit Standardabweichungen vom Mittelwert angegeben ($n = 8$). Siehe Legende zu Abbildung 4 für weitere Informationen. Daten aus Lit. [29h, 43a].

Stunde vor dem Zubettgehen im Vergleich zu Placebo zu einer verbesserten Schlafeffizienz (Verhältnis von Gesamtschlafzeit zu der im Bett verbrachten Zeit) und zu mehr Tiefschlaf (Abbildung 7A). Außerdem erhöhte es die SWA und verminderte die EEG-Aktivität im Frequenzbereich der Schlafspindeln im Non-REM-Schlaf (Abbildung 7B, C).^[43c] Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß zumindest die GABA_A-Agonisten Muscimol und THIP die Kontinuität und Intensität von Non-REM-Schlaf fördern können, ohne den REM-Schlaf zu beeinträchtigen.

Da GABA_A-Agonisten und Benzodiazepine die Wirkung von endogenem GABA am GABA_A-Rezeptor nachahmen und potenzieren, liegt es nahe anzunehmen, daß GABA_A-Agonisten ähnlich wie Benzodiazepine wirken und daß ihre

Während GABA_A-Agonisten Absence-Epilepsie bei zu Epilepsie neigenden Tieren auslösen oder verstärken,^[44a] gelang es mit verschiedenen agonistischen Modulatoren, spontane sowie durch GABA_A-Agonisten induzierte Absence-epileptische Anfälle zu unterdrücken.^[29g, 44b] Ratten, die trainiert wurden, Benzodiazepine von Kochsalzlösung zu unterscheiden, verhielten sich gegenüber verschiedenen anderen Benzodiazepinen, sowie Barbituraten, Allopregnanolon und THDOC gleichartig,^[45a,b] aber nicht gegenüber Muscimol oder THIP.^[45c] Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Effekte von GABA_A-Agonisten und Benzodiazepinen ist die Aktivierung verschiedener GABA_A-Rezeptor-Subtypen. Während Muscimol und THIP wahrscheinlich an allen GABA_A-Rezeptoren wirken, hängt das Ansprechen auf

Benzodiazepine vom genauen Aufbau des Rezeptors ab. Wenn diese Annahme stimmt, könnte man erwarten, daß eine massive Aktivierung durch GABA-Analoga die Antwort dominiert und die Modulation durch Benzodiazepine maskiert. Wie bereits ausgeführt wurde, wurde dies weder in Schlafuntersuchungen noch in Studien zur Absence-Epilepsie beobachtet. Man könnte auch postulieren, daß die schlaffördernde Wirkung der Benzodiazepine nicht durch GABA_A-Rezeptoren vermittelt werden. Dies ist nicht sehr wahrscheinlich, da andere agonistische Modulatoren der GABA_A-Rezeptoren ähnliche Effekte wie die Benzodiazepine auf den Schlaf haben und da mit Flumazenil, einem Antagonisten der Benzodiazepinbindungsstelle, nahezu alle durch Benzodiazepine induzierten Schlafveränderungen rückgängig gemacht werden konnten.^[31c] Schlafbezogene Prozesse sind mit einer Freisetzung von GABA in bestimmten Hirnregionen verbunden. Daher bietet sich als alternative und naheliegende Erklärung für die unterschiedlichen Wirkungen der genannten Substanzgruppen an: GABA_A-Agonisten stimulieren GABA_A-Rezeptoren überall im Gehirn, während Benzodiazepine die Wirkung von selektiv freigesetztem GABA auf GABA_A-Rezeptoren verstärken. Weiterhin könnten GABA und GABA-Analoga verschiedene Netto-Effekte auf GABA_A-Rezeptoren in vivo ausüben. Die Wirkung von freigesetztem GABA ist zeitlich und räumlich durch eine schnelle Aufnahme in die Neuronen und Gliazellen begrenzt.^[46] Dagegen sind Muscimol und THIP zu Aufnahme nur wenig geeignet und könnten daher eher tonische Hyperpolarisationen als die synaptische Freisetzung von GABA bewirken, was wahrscheinlich erhebliche Folgen für die neurale elektrische Aktivität hat. Die Hypothese, daß die spezifischen Effekte von Muscimol und THIP durch eine unphysiologische tonische Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren

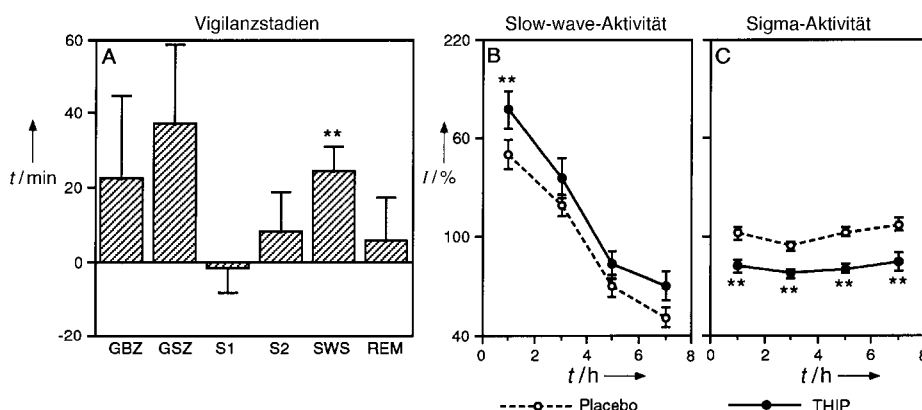


Abbildung 7. Einfluß von 20 mg kurz vor dem Zubettgehen oral gegebenem THIP bei jungen gesunden Probanden auf die visuell bestimmten Schlafparameter (A) sowie auf die mittlere Slow-wave-Aktivität (B) und die Sigma-Aktivität (C) im Non-REM-Schlaf für zweistündige Intervalle. Es sind Mittelwerte mit Standardabweichungen vom Mittelwert angegeben ($n=10$). Die Daten der Schlafstadien sind als Abweichung von den Placebo-Daten dargestellt (Zeit nach Gabe von THIP [min] abzüglich der Zeit nach Gabe des Placebos [min]). In der Mitte der zweistündigen Intervalle sind die mittlere Slow-wave-Aktivität (0.8–4.3 Hz) und die Sigma-Aktivität (12.5–14.8 Hz) bezogen auf die mittlere Signalintensität im Non-REM-Schlaf während der gesamten Nacht mit Placebo (100 %) dargestellt. GBZ = Gesamtschlafzeit; GSZ = Gesamtschlafzeit; S1 = Stadium 1; S2 = Stadium 2; SWS = Slow Wave Sleep (Tiefschlaf, Stadium 3 + 4); REM = REM-Schlaf. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen sind mit zwei Sternen gekennzeichnet ($P < 0.01$; Wilcoxon-matched-pairs-signed-Rank-Test für Vigilanzstadien und zweiseitiger, gepaarter t -Test für die EEG-Signalintensitäten). Daten aus Lit. [43c].

Wirkung durch Benzodiazepine verstärkt wird. Was ihren Einfluß auf die Schlafparameter betrifft, ist dies offenkundig nicht der Fall. Während Muscimol und THIP insbesondere den tiefen Non-REM-Schlaf fördern, erhöhen Benzodiazepine die Neigung einzuschlafen, fördern einen Zustand mit den EEG-Charakteristika von leichtem Schlaf und unterdrücken Tief- und REM-Schlaf. Überdies ergaben Studien an Ratten mit kombinierter Gabe von Benzodiazepinen und Muscimol keine wechselseitige Förderung der Wirkung auf die Schlafarchitektur,^[29c,e, 43d] sondern sogar eine gegenseitige Hemmung ihrer Wirkung auf den Non-REM-Schlaf.^[43d] Diese Ergebnisse revidieren die herkömmliche Ansicht, denn es wird deutlich, daß sich die Einflüsse von Agonisten und von agonistischen Modulatoren der GABA_A-Rezeptoren auf die elektrische Hirnaktivität wesentlich unterscheiden. Diese Ansicht wird unterstützt durch Studien zur nichtkonvulsiven Absence-Epilepsie (kurzzeitige Bewußtseinsstörungen ohne Krämpfe; „Petit mal“) und zur Wirkstoff-Diskriminierung.

Während Muscimol und THIP wahrscheinlich an allen GABA_A-Rezeptoren wirken, hängt das Ansprechen auf Benzodiazepine vom genauen Aufbau des Rezeptors ab. Wenn diese Annahme stimmt, könnte man erwarten, daß eine massive Aktivierung durch GABA-Analoga die Antwort dominiert und die Modulation durch Benzodiazepine maskiert. Wie bereits ausgeführt wurde, wurde dies weder in Schlafuntersuchungen noch in Studien zur Absence-Epilepsie beobachtet. Man könnte auch postulieren, daß die schlaffördernde Wirkung der Benzodiazepine nicht durch GABA_A-Rezeptoren vermittelt werden. Dies ist nicht sehr wahrscheinlich, da andere agonistische Modulatoren der GABA_A-Rezeptoren ähnliche Effekte wie die Benzodiazepine auf den Schlaf haben und da mit Flumazenil, einem Antagonisten der Benzodiazepinbindungsstelle, nahezu alle durch Benzodiazepine induzierten Schlafveränderungen rückgängig gemacht werden konnten.^[31c] Schlafbezogene Prozesse sind mit einer Freisetzung von GABA in bestimmten Hirnregionen verbunden. Daher bietet sich als alternative und naheliegende Erklärung für die unterschiedlichen Wirkungen der genannten Substanzgruppen an: GABA_A-Agonisten stimulieren GABA_A-Rezeptoren überall im Gehirn, während Benzodiazepine die Wirkung von selektiv freigesetztem GABA auf GABA_A-Rezeptoren verstärken. Weiterhin könnten GABA und GABA-Analoga verschiedene Netto-Effekte auf GABA_A-Rezeptoren in vivo ausüben. Die Wirkung von freigesetztem GABA ist zeitlich und räumlich durch eine schnelle Aufnahme in die Neuronen und Gliazellen begrenzt.^[46] Dagegen sind Muscimol und THIP zu Aufnahme nur wenig geeignet und könnten daher eher tonische Hyperpolarisationen als die synaptische Freisetzung von GABA bewirken, was wahrscheinlich erhebliche Folgen für die neurale elektrische Aktivität hat. Die Hypothese, daß die spezifischen Effekte von Muscimol und THIP durch eine unphysiologische tonische Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren

toren hervorgerufen werden, wird durch den Befund gestützt, daß der GABA-Wiederaufnahme-Inhibitor Tiagabine bei der Ratte ebenfalls Absence-Epilepsie-Anfälle fördert^[47a] und niedrige Frequenzen im Non-REM-Schlaf-EEG vermehrt.^[47b]

Die wenigen vorhandenen Studien über Muscimol und THIP legen zusammenfassend nahe, daß diese GABA_A-Agonisten kaum Auswirkungen auf den Schlafbeginn haben, aber die Schlafkontinuität und den Tiefschlaf fördern, ohne den REM-Schlaf zu stören. Überdies erniedrigt THIP beim Menschen selektiv die EEG-Power im Spindelfrequenzbereich. Es ist gegenwärtig unklar, ob dies auf einer Verringerung der Häufigkeit, der Amplitude und/oder der Dauer der Spindeln beruht.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorgestellten Befunde zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen den hypnotischen Eigenschaften von Substanzen und ihrer Wirkung am GABA_A-Rezeptorkomplex. Jedoch haben verschiedene Substanzen, abhängig von ihrer Bindungsstelle, unterschiedliche Auswirkungen auf den Schlaf.

Die früher und derzeit auf dem Markt befindlichen Schlafmittel, die am GABA_A-Rezeptor wirken – Barbiturate, Benzodiazepine, Zolpidem und Zopiclon – bewirken eine agonistische Modulation und fördern so die Fähigkeit ein- und durchzuschlafen. Ein gemeinsamer Nachteil dieser Medikamente ist ihre fehlende Eignung, physiologischen Schlaf hervorzurufen. Die natürlichste Methode, Schlaf zu fördern, ist der Schlafentzug. Wie in Abschnitt 2 beschrieben, folgt auf den Schlafentzug regelmäßig tieferer Schlaf, was sich in einer Zunahme von Tiefschlaf und SWA zeigt. Benzodiazepine, Zolpidem und Zopiclon modulieren Schlaf in umgekehrter Richtung, sie unterdrücken Tiefschlaf und/oder SWA. Zusätzlich erleichtern alle diese Substanzen und auch die Barbiturate das Auftreten von Schlafspindeln, die ein Zeichen für leichten Schlaf sind. Weiterhin senken diese Medikamente den REM-Schlaf.

Neben der Beeinträchtigung des natürlichen Schlafmusters verursachen die genannten Substanzen auch ernstzunehmende unerwünschte Nebenwirkungen. Barbiturate sind heutzutage in der Behandlung der Insomnie wegen ihrer Toxizität obsolet, versehentliche oder suizidale Vergiftungen mit Barbituraten können tödlich sein. Benzodiazepine sind viel sicherer als Barbiturate und wurden lange Zeit „lucky pills“ genannt, bis das Risiko von Abhängigkeit und Sucht erkannt wurde. Heutzutage ist die Verschreibung von Benzodiazepinen in vielen Ländern eingeschränkt. In Deutschland z. B. sind Benzodiazepine die einzige Klasse von Medikamenten, für die offizielle Anwendungsrichtlinien durch eine Expertengruppe im Auftrag der Bundesregierung herausgegeben wurden. Ein wesentlicher Punkt ist dabei die Vorschrift, Benzodiazepine nicht langfristig zu verschreiben. Da Insomnie häufig chronisch verläuft, stehen Ärzte und Patienten vor dem Problem, daß sie eine erfolgreiche Behandlung mit dem Risiko eines Rückfalles abbrechen müssen. Die neueren Hypnotika Zolpidem und Zopiclon, die den Benzodiazepinen qualitativ ähnliche Wirkungen auf den Schlaf ausüben, gelten als weniger riskant hinsichtlich der Entwicklung von Toleranz

und Abhängigkeit. Jedoch weisen jüngste Untersuchungen darauf hin, daß insbesondere Patienten mit einer Anamnese von Substanzmißbrauch sowie Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen hinsichtlich des Missbrauchs von Zolpidem und Zopiclon besonders gefährdet sind.^[48a]

Die Entdeckung, daß bestimmte natürlich vorkommende Steroidmetabolite agonistische Modulatoren von GABA_A-Rezeptoren sind, läßt die Frage aufkommen, ob sich solche Substanzen als Hypnotika eignen. Die hier vorgestellten Ergebnisse lassen erkennen, daß die Effekte solcher neuroaktiver Steroide auf den Schlaf denen der Benzodiazepine ähnlich sind. Der einzige Unterschied ist, daß sie möglicherweise den REM-Schlaf nicht unterdrücken. Untersuchungen an Mäusen deuten auf eine rasche Toleranzentwicklung für diese Steroide hin. Ähnlich wie mit dem Benzodiazepin Temazepam verliert sich die Sedierung, die der akuten Einnahme des neuroaktiven Steroids Minaxolon folgt, bei Mäusen nach einer siebentägigen Behandlung mit der Substanz.^[48b] Endogene Neurosteroiden dürften also zwar eine Rolle in der physiologischen Schlaf-Wach-Regulation spielen, scheinen aber als Schlafmittel ungeeignet zu sein.

Anders als die agonistischen Modulatoren der GABA_A-Rezeptoren verstärken die GABA_A-Agonisten Muscimol und THIP die SWA und beeinträchtigen den REM-Schlaf nur unwesentlich. Obwohl nur wenige Studien mit diesen Substanzen durchgeführt wurden, wurde deutlich, daß sie die Effekte einer physiologischen Erhöhung des Schlafbedürfnisses, wie sie durch Schlafentzug hervorgerufen wird, nachahmen. Möglicherweise sind GABA_A-Agonisten geeignet zur Behandlung von zu leichtem, nichterholsamem Schlaf. Da Tiefschlaf und SWA während des normalen Alterns absinken, könnten insbesondere ältere Menschen von Substanzen mit einem solchen Wirkprofil profitieren. Weitere Forschung ist erforderlich, um die Wirkung von GABA_A-Agonisten bei Patienten mit Insomnie zu untersuchen. Außerdem gilt es, die Folgen von Langzeit-Behandlungen und von Medikamentenentzug zu erforschen.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (M.L.).

Eingegangen am 18. September 1998,
veränderte Fassung am 11. Januar 1999 [A 300]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2852–2864

- [1] a) R. T. Wilkinson in *The Physiology of Human Survival* (Hrsg.: O. G. Edholm, A. L. Bacharach), Academic Press, New York, **1965**, S. 399–430; b) W. B. Webb, *Biol. Psychol.* **1986**, 22, 169–172; c) J. A. Horne, *Sleep* **1988**, 11, 528–536.
- [2] Übersichtsartikel: H. Moldofsky, *Int. J. Immunopharmacol.* **1995**, 17, 649–654.
- [3] Übersichtsartikel: W. B. Mendelson, *The Use and Misuse of Sleeping Pills. A Clinical Guide*, Plenum, New York, **1980**.
- [4] a) J. Dingemans, *Pharm. World Sci.* **1995**, 17, 67–75; b) J. A. C. E. Silva, M. Chase, N. Sartorius, T. Roth, *Sleep* **1996**, 19, 412–416.
- [5] a) J. K. Walsh, C. L. Engelhardt, *J. Clin. Psychiatry* **1992**, 53, 10–17; b) G. Blennow, A. Romelsjö, H. Leifman, A. Leifman, G. Karlsson, *Am. J. Public Health* **1994**, 84, 242–246.
- [6] a) M. Lader, *Psychopharmacology* **1992**, 108, 248–255; b) A. N. Wadsworth, D. McTavish, *Drugs Aging* **1993**, 3, 441–459; c) J. M. Monti, P. Attali, D. Monti, A. Zipfel, B. de la Giclais, P. L. Morselli, *Pharmacopsychiatry* **1994**, 27, 166–175; d) M. Lader, *J. Neurol.* **1997**,

- 244, S18–S22; e) S. Noble, H. D. Langtry, H. M. Lamb, *Drugs* **1998**, 55, 279–302.
- [7] a) H. Blake, R. W. Gerard, *Am. J. Physiol.* **1937**, 119, 692–703; b) C. J. Frederickson, A. Rechtschaffen, *Sleep* **1978**, 1, 69–82; c) S. Grahnstedt, R. Ursin, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1980**, 48, 222–229; d) D. Neckelmann, R. Ursin, *Sleep* **1993**, 16, 467–477.
- [8] A. Rechtschaffen, A. Kales, *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*, US Government Printing Office, Washington, DC, **1968**.
- [9] C. Gottesmann, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **1996**, 20, 367–387.
- [10] a) I. Feinberg, T. C. Floyd, *Psychophysiology* **1979**, 16, 283–291; b) A. A. Borbély, H. U. Neuhaus, *J. Comp. Physiol.* **1979**, 133, 71–87; c) M. Lancel, H. van Riezen, A. Glatt, *Sleep* **1992**, 15, 102–118.
- [11] D. J. Dijk, C. A. Czeisler, *J. Neurosci.* **1995**, 15, 3526–3538, zit. Lit.
- [12] a) R. E. Mistlberger, B. M. Bergmann, W. Waldenar, A. Rechtschaffen, *Sleep* **1983**, 6, 217–233; b) I. Tobler, A. A. Borbély, G. Groos, *Neurosci. Lett.* **1983**, 42, 49–54; c) R. A. Cohen, H. E. Albers, *Neurology* **1991**, 41, 726–729; d) L. Trachsel, D. M. Edgar, W. F. Seidel, H. C. Heller, W. C. Dement, *Brain Res.* **1992**, 589, 253–261.
- [13] a) M. W. Church, J. D. March, S. Hibi, K. Benson, C. Cavness, I. Feinberg, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1975**, 39, 1–7; b) A. A. Borbély, H. U. Neuhaus, *J. Comp. Physiol.* **1979**, 133, 71–87; c) A. A. Borbély, F. Baumann, D. Brandeis, I. Strauch, D. Lehmann, *J. Comp. Physiol.* **1981**, 51, 71–87; d) A. A. Borbély, I. Tobler, M. Hanagasioglu, *Behav. Brain Res.* **1984**, 14, 171–182; e) I. Tobler, A. A. Borbély, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1986**, 64, 74–76; f) M. Lancel, G. A. Kerkhof, *Physiol. Behav.* **1989**, 45, 289–297; g) D. J. Dijk, D. P. Brunner, A. A. Borbély, *Am. J. Physiol.* **1990**, 258, R650–R661.
- [14] a) I. Feinberg, T. Maloney, J. D. March, *Sleep* **1992**, 15, 400–403; b) E. Werth, D. J. Dijk, P. Achermann, A. A. Borbély, *Am. J. Physiol.* **1996**, 271, R501–R510.
- [15] a) I. Tobler, R. Scherschlicht, *Behav. Brain Res.* **1990**, 37, 109–118; b) M. Lancel, H. van Riezen, A. Glatt, *Brain Res.* **1991**, 548, 206–214; c) M. Lancel, H. van Riezen, A. Glatt, *Sleep* **1992**, 15, 102–118.
- [16] Übersichtsartikel: A. A. Borbély, I. Tobler, *Physiol. Rev.* **1989**, 69, 605–670.
- [17] Übersichtsartikel: D. L. Bliwise, *Sleep* **1993**, 16, 40–81.
- [18] a) S. Fahn, L. J. Côté, *J. Neurochem.* **1968**, 15, 209–213; b) T. L. Perry, K. Berry, S. Hansen, S. Diamond, C. Mok, *J. Neurochem.* **1971**, 18, 513–519.
- [19] a) E. Roberts, S. Frankel, *J. Biol. Chem.* **1950**, 187, 55–63; b) F. E. Bloom, L. L. Iversen, *Nature* **1971**, 229, 628–630.
- [20] Übersichtsartikel: a) R. L. Macdonald, R. W. Olsen, *Annu. Rev. Neurosci.* **1994**, 17, 569–602; b) W. Sieghart, *Pharmacol. Rev.* **1995**, 47, 181–234; c) R. A. Deisz in *The GABA receptors* (Hrsg.: S. J. Enna, N. G. Bowery), Humana, Totowa, NJ, **1997**, S. 157–207.
- [21] A. B. Young, D. Chu, *Drug Dev. Res.* **1990**, 21, 161–167.
- [22] Übersichtsartikel: a) H. Lüddens, E. R. Korpi, P. H. Seeburg, *Neuropharmacology* **1995**, 34, 245–254; b) F. A. Stephenson, *Biochem. J.* **1995**, 310, 1–9; c) G. A. R. Johnston, *Pharmacol. Ther.* **1996**, 69, 173–198.
- [23] a) D. B. Pritchett, H. Sontheimer, B. D. Shivers, S. Ymer, H. Kettenmann, P. R. Schofield, P. H. Seeburg, *Nature* **1989**, 338, 582–585; b) E. R. Sigel, R. Baur, G. Trube, H. Möhler, P. Malherbe, *Neuron* **1990**, 5, 703–711.
- [24] a) R. L. Macdonald, J. L. Barker, *Neurology* **1979**, 29, 432–447; b) J. Bormann, *Trends Neurosci.* **1988**, 11, 112–116.
- [25] a) R. E. Study, J. L. Barker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, 78, 7180–7184; b) R. L. Macdonald, C. J. Rogers, R. E. Twyman, *J. Physiol.* **1989**, 417, 483–500.
- [26] a) C. Gottesmann, G. Gandolfo, C. Arnaud, P. Gauthier, *Eur. J. Neurosci.* **1998**, 2, 409–414; b) R. Scherschlicht, J. Marias, J. Schneberger, M. Steiner in *Sleep 1980. 5th Eur. Congr. Sleep Res.* (Hrsg.: W. P. Koella), Karger, Basel, **1981**, S. 147–155; c) D. J. Hinman, M. Okamoto, *Sleep* **1984**, 7, 69–76; d) T. Hara, K. Masuda, H. Miyake in *Advances in Sleep Research* (Hrsg.: E. D. Weitzman), Spectrum Publications, New York, **1975**, S. 131–154; e) C. Gottesmann, G. Gandolfo, B. Zernicki, *J. Physiol.* **1984**, 79, 365–372, zit. Lit.; Übersichtsartikel: f) W. Schallek, W. Schlosser, *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry* **1979**, 14, 157–173; g) M. Steriade, D. A. McCormick, *Science* **1993**, 262, 679–685; h) A. Nuñez, R. Curró Dossi, D. Contreras, M. Steriade, *Neuroscience* **1992**, 48, 75–85.
- [27] a) B. K. Lester, R. Guerrero-Figueroa, *Psychophysiology* **1966**, 2, 224–236; b) G. Rosadini, P. Masturzo, G. Rodriguez, G. Murialdo, V. Montano, M. L. Bonura, A. Polleri, *Acta Endocrinol.* **1983**, 103, 309–314; c) F. Baekland, *Psychopharmacologia* **1967**, 11, 388–396; d) E. Hartmann, *Psychopharmacologia* **1968**, 12, 346–353; e) I. Haider, I. Oswald, *Br. J. Psychiatry* **1971**, 118, 519–522; f) I. Oswald, R. J. Berger, R. A. Jaramillo, K. M. G. Keddie, P. C. Olley, G. B. Plunkett, *Br. J. Psychiatry* **1963**, 109, 66–78; g) H. E. Lehmann, T. A. Ban, *Int. J. Clin. Pharmacol.* **1968**, 1, 424–427; h) B. K. Lester, J. D. Coulter, L. C. Cowden, H. L. Williams, *Psychopharmacologia* **1968**, 13, 275–286; i) M. F. Allnutt, P. J. O'Connor, *Aerosp. Med.* **1971**, 42, 1006–1010.
- [28] J. L. Barker, N. L. Harrison, A. P. Mariani, *Life Sci.* **1986**, 39, 1959–1968.
- [29] a) J. M. Monti, H. Altier, L. D'Angelo in *Pharmacology of the States of Alertness* (Hrsg.: P. Passouant, I. Oswald), Pergamon, Oxford, **1979**, S. 65–71; b) L. T. Meltzer, K. A. Serpa, *Drug Dev. Res.* **1988**, 14, 151–159; c) W. B. Mendelson, J. V. Martin, *Life Sci.* **1990**, 47, PL99–PL101; d) D. M. Edgar, W. F. Seidel, W. C. Dement, *Psychopharmacology* **1991**, 105, 374–380; e) W. B. Mendelson, D. Monti, *Life Sci.* **1993**, 53, PL81–PL87; f) M. Lancel, T. A. M. Crönlein, P. Müller-Preuß, F. Holsboer, *Brain Res.* **1994**, 646, 85–94; g) H. Depoortere, D. Francon, E. L. J. M. van Luijcklaar, W. H. I. M. Drinkenburg, A. M. L. Coenen, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1995**, 51, 571–576; h) M. Lancel, T. A. M. Crönlein, J. Faulhaber, *Neuropsychopharmacology* **1996**, 15, 63–74; i) D. M. Edgar, W. F. Seidel, K. W. Gee, N. C. Lan, G. Field, H. Xia, J. E. Hawkinson, S. Wieland, R. B. Carter, P. L. Wood, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 282, 420–429; j) J. Lanoir, E. K. Killam, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1968**, 25, 530–542; k) P. Polc, W. Haefely in *Sleep 1974. 2nd Europ. Congr. Sleep Res.* (Hrsg.: P. Levin, W. P. Koella), Karger, Basel, **1975**, S. 303–305; l) H. Depoortere, M. Decobert, P. Granger, F. Riou-Merle, *Neuropsychobiology* **1986**, 16, 157–162; m) T. Hashimoto, C. Hamada, T. Wada, N. Fukuda, *Neuropsychobiology* **1992**, 26, 89–99.
- [30] a) J. M. Gailard, P. Schulz, R. Tissot, *Pharmacopsychiatry* **1973**, 6, 207–217; b) H. Lechner, *Prog. Brain Res.* **1965**, 18, 225–226; c) I. Oswald, R. C. Priest, *Br. Med. J.* **1965**, 2, 1093–1095; d) H. Gastaut, H. Lob, J. J. Papy, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1967**, 23, 288; e) K. Adam L. Adamson, V. Brezinová, W. M. Hunter, I. Oswald, *Br. Med. J.* **1976**, 1, 1558–1560; f) C. Ogura, K. Nakazawa, K. Majima, H. Ueda, Y. Umezawa, W. M. Wardell, *Psychopharmacology* **1980**, 68, 61–65.
- [31] a) J. M. Monti, H. Altier, *Psychopharmacologia* **1973**, 32, 343–349; b) G. Cerone, F. Cirignotta, G. Coccagna, F. Ferro Milone, P. Lion, A. Lorzio, E. Lugaresi, M. Mantovani, A. Muratorio, L. Murri, R. Mutani, A. Roccio, *Eur. Neurol.* **1974**, 11, 172–179; c) J. M. Gailard, R. Blois, *Sleep* **1989**, 12, 120–132; d) A. A. Borbély, P. Mattmann, M. Loepfe, I. Strauch, D. Lehmann, *Human Neurobiol.* **1985**, 4, 189–194; e) P. Achermann, A. A. Borbély, *Human Neurobiol.* **1987**, 6, 203–210; f) A. A. Borbély, P. Achermann, *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, 195, 11–18.
- [32] a) A. Kales, J. D. Kales, M. B. Scharf, T. L. Tan, *Arch. Gen. Psychiatry* **1970**, 23, 219–225; b) M. W. Johns, J. P. Masterton, *Pharmacology* **1974**, 11, 358–364; c) I. Feinberg, G. Fein, J. M. Walter, L. J. Price, T. C. Floyd, J. D. March, *Arch. Gen. Psychiatry* **1979**, 36, 95–102; d) I. Karacan, W. Orr, T. Roth, M. Kramer, J. Thornby, S. Bingham, D. Kay, *Psychopharmacology* **1981**, 73, 332–339; e) I. Feinberg, G. Fein, J. M. Walker, L. J. Price, T. C. Floyd, J. D. March, *Science* **1977**, 198, 847–848; f) L. C. Johnson, K. Hanson, R. G. Bickford, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1976**, 40, 67–77; g) L. C. Johnson D. M. Seales, P. Naitoh, M. W. Church, M. Sinclair, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1979**, 47, 309–321.
- [33] a) F. Ferrillo, V. Balestra, F. Carta, G. Nuvoli, C. Pintus, G. Rosadini, *Neuropsychobiology* **1984**, 11, 72–76; b) D. J. Dijk, D. G. M. R. Beersma, S. Daan, R. H. van den Hoofdakker, *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, 171, 207–218.
- [34] a) A. A. Borbély, G. Balderer, L. Trachsel, I. Tobler, *Arzneimittel-Forsch./Drug Res.* **1985**, 35, 1696–1699; b) L. Trachsel, D. J. Dijk, D. P. Brunner, C. Klene, A. A. Borbély, *Neuropsychopharmacology* **1990**, 3, 11–18; c) D. Aeschbach, D. J. Dijk, L. Trachsel, D. Brunner, A. A. Borbély, *Neuropsychopharmacology* **1994**, 11, 237–244.
- [35] T. M. Itil, B. Saletu, J. Marasa, *Pharmacopsychiatry* **1974**, 240, 265–280; b) T. Roth, M. Kramer, J. L. Schwartz, *Curr. Ther. Res.* **1974**, 16, 117–123; c) A. N. Nicholson, B. M. Stone, *Br. J. Clin. Pharmacol.*

- 1980**, 9, 187–194; d) L. C. Johnson, C. L. Spinweber, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1981**, 52, 89–97.
- [36] a) H. Depoortere, B. Zivkovic, K. G. Lloyd, D. J. Sanger, G. Perrault, S. Z. Langer, G. Bartholini, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1986**, 237, 649–658; b) C. Gottesmann, S. Trefouret, H. Depoortere, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1994**, 359–362.
- [37] a) A. N. Nicholson, P. A. Pascoe in *Imidazopyridines in Sleep Disorders* (Hrsg.: J. P. Sauvanet, S. Z. Langer, P. L. Morselli), Raven, New York, **1988**, S. 231–240; b) R. Lund, E. Rüther, W. Wober, H. Hippus in *Imidazopyridines in Sleep Disorders* (Hrsg.: J. P. Sauvanet, S. Z. Langer, P. L. Morselli), Raven, New York, **1988**, S. 193–203; c) L. Merlotti, T. Roehrs, G. Koshorek, F. Zorick, J. Lamphere, T. Roth, *J. Clin. Psychopharmacol.* **1989**, 9, 9–14; d) D. P. Brunner, D. J. Dijk, M. Münch, A. A. Borbély, *Psychopharmacology* **1991**, 104, 1–5; e) M. B. Scharf, D. W. Mayleben, M. Kaffeman, R. Krall, R. Ochs, *J. Clin. Psychiatry* **1991**, 52, 77–83.
- [38] a) J. M. Stutzmann, O. Piot, M. Reibaud, A. Doble, J. C. Blanchard, *Encephale* **1992**, 18, 393–400; b) P. Gauthier, C. Arnaud, J. M. Stutzmann, C. Gottesmann, *Psychopharmacology* **1997**, 130, 139–143; c) H. Depoortere, P. Granger in *Sleep 1982. 6th Eur. Congr. Sleep Res.* (Hrsg.: W. P. Koella), Karger, Basel, **1983**, S. 285–287; d) L. Julou, M. C. Bardone, J. C. Blanchard, C. Garret, J. M. Stutzmann, *Pharmacology* **1983**, 27, 46–58.
- [39] a) O. B. Godtlibsen, J. F. Dreyfus, *Waking Sleeping* **1980**, 4, 319–325; b) M. Billiard, A. Besset, C. de Lustrac, L. Brissaud, *Sleep* **1987**, 10, 27–34; c) N. Hayashida, Y. Nakatawa, T. Sakamoto, N. Uchimura, K. Kuroda, Y. Hashizume, S. Tsuchiya, Y. Tsutsumi, *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* **1993**, 47, 893–899; d) Y. Kim, H. Zhuang, M. Tsutsumi, A. Okabe, M. Kurachi, Y. Kamikawa, *Sleep* **1993**, 16, 655–661; e) K. Mann, H. Bauer, C. Hiemke, J. Rösche, H. Wetzel, O. Benkert, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1996**, 6, 163–168; f) H. Yamadera, M. Kato, Y. Tsukahara, N. Kajimura, T. Okuma, *Neuropsychobiology* **1997**, 35, 152–155; g) A. N. Nicholson, B. M. Stone, *Sleep* **1987**, 10, 35–39; h) O. Kanno, H. Watanabe, H. Kazamatsuri, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **1993**, 17, 229–239; i) N. A. Wright, A. Beyavin, R. G. Borland, A. N. Nicholson, *Sleep* **1986**, 9, 348–352; j) M. Jobert, E. Poiseau, P. Jähmig, H. Schulz, S. Kubicki, *Neuropsychobiology* **1992**, 26, 100–107.
- [40] Übersichtsartikel: a) S. I. Deutsch, J. Mastropaolo, A. Hitri, *Clin. Neuropharmacol.* **1992**, 15, 352–364; b) R. W. Olsen, D. W. Sapp in *GABA_A Receptors and Anxiety: From Neurobiology to Treatment* (Hrsg.: G. Biggio, E. Sanna, E. Costa), Raven, New York, **1995**, S. 57–74; c) R. Rupperecht, *J. Psychiatr. Res.* **1997**, 31, 297–314.
- [41] a) H. Callachan, G. A. Cottrell, N. Y. Hather, J. J. Lambert, J. M. Nooney, J. A. Peters, *Proc. R. Soc. London* **1987**, 231, 359–369; b) N. L. Harrison, M. D. Majewska, J. W. Harrington, J. L. Barker, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, 214, 346–353; c) J. A. Peters, E. F. Kirkness, H. Callachan, J. L. Lambert, A. J. Turner, *Br. J. Pharmacol.* **1988**, 94, 1257–1269.
- [42] a) H. Selye, *Endocrinology* **1942**, 30, 437–453; b) M. Lancel, J. Faulhaber, F. Holsboer, R. Rupperecht, *Am. J. Physiol.* **1996**, 271, E763–E772; c) E. Friess, H. Tagaya, L. Trachsel, F. Holsboer, R. Rupperecht, *Am. J. Physiol.* **1997**, 272, E885–E891; d) M. Lancel, J. Faulhaber, F. Holsboer, R. Rupperecht, *Psychopharmacology* **1999**, 141, 213–219; e) M. Lancel, J. Faulhaber, T. Schiffelholz, E. Romeo, F. Di Michele, F. Holsboer, R. Rupperecht, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 282, 1213–1218; f) H. Schulz, M. Jobert, K. W. Gee, D. W. Ashbrook, *Neuropsychobiology* **1996**, 34, 106–112; g) W. B. Mendelson, J. V. Martin, M. Perlis, R. Wagner, M. D. Majewska, S. M. Paul, *Psychopharmacology* **1987**, 93, 226–229; h) J. C. Gillin, L. S. Jacobs, F. Snyder, R. I. Henkin, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1974**, 36, 283–289; i) A. Steiger, R. Rupperecht, D. Spengler, J. Guldner, U. Hemmeter, B. Rothe, K. Damm, F. Holsboer, *J. Psychiatr. Res.* **1993**, 27, 275–284.
- [43] a) M. Lancel, J. Faulhaber, *NeuroReport* **1996**, 7, 2241–2245; b) M. Lancel, *Sleep* **1997**, 20, 1099–1104; c) J. Faulhaber, A. Steiger, M. Lancel, *Psychopharmacology* **1997**, 130, 285–291; d) M. Lancel, J. Faulhaber, T. Schiffelholz, S. Mathias, R. A. Deisz, *J. Neurophysiol.* **1997**, 77, 1624–1629.
- [44] a) M. Vergnes, C. Marescaux, G. Micheletti, A. Depaulis, L. Rumbach, J. M. Warter, *Neurosci. Lett.* **1984**, 44, 91–94, zit. Lit.; b) C. Marescaux, G. Micheletti, M. Vergnes, L. Rumbach, J. M. Warter, *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, 113, 19–24.
- [45] a) H. S. Garcha, I. C. Rose, I. P. Stolerman, *Psychopharmacology* **1985**, 87, 233–237; b) N. A. Ator, K. A. Grant, R. H. Purdy, S. M. Paul, R. R. Griffiths, *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 241, 237–243; c) R. J. Rauch, I. P. Stolerman, *J. Psychopharmacol.* **1987**, 2, 71–80.
- [46] L. L. Iverson, J. S. Kelly, *Biochem. Pharmacol.* **1975**, 24, 933–938.
- [47] a) A. M. L. Coenen, E. H. M. Blezer, E. L. J. M. van Luijtelaar, *Epilepsy Res.* **1995**, 21, 89–94, zit. Lit.; b) M. Lancel, J. Faulhaber, R. A. Deisz, *Br. J. Pharmacol.* **1998**, 123, 1471–1477.
- [48] a) A. Ströhle, I. A. Antonijevic, A. Steiger, A. Sonntag, *Der Nervenarzt* **1999**, 70, 72–75; b) F. H. Marshall, S. C. Stratton, J. Mullings, E. Ford, S. P. Worton, N. R. Oakley, R. M. Hagan, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1997**, 58, 1–8.