

Diplomarbeit

**Neue pharmakologische Ansätze in der Therapie von
Insomnien**

eingereicht von
Theresa Tiefenthaller

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktorin der gesamten Heilkunde (Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von Betreuerin
Ass.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Aitak Farzi, PhD

Graz, am 28.05.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.05.2024

Theresa Tiefenthaller eh.

Danksagungen

Ich möchte mich bei meiner Diplomarbeits-Betreuerin Ass. Prof.ⁱⁿ Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Aitak Farzi, PhD ganz herzlich für ihre Unterstützung und exzellente Betreuung während des Verfassens dieser Diplomarbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Familie - insbesondere meinen Eltern - für ihre außerordentlich wertvolle Unterstützung während des gesamten Studiums.

Zusammenfassung

Einleitung

Obwohl die Prävalenz von Schlafstörungen hoch ist, verfügen bestehende Schlafmedikamente oft nur über eine eingeschränkte Effektivität oder Nutzbarkeit, wodurch großes Interesse an der Entwicklung neuer Wirkstoffe besteht. In dieser Hinsicht haben sowohl das Orexin- als auch das Melanin-Concentrating Hormone (MCH) -System großes Potential.

Die Orexin-Rezeptoren 1 und 2 sind G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren, die im Gehirn exprimiert sind. An ihnen binden die endogenen Liganden Orexin A und B, die im Hypothalamus gebildet werden und eine aktivitätssteigernde Wirkung besitzen. Durch eine pharmakologische Antagonisierung dieser beiden Rezeptoren kann eine schlaffördernde Wirkung erreicht werden.

MCH hingegen ist ein Neuromodulator, der an multiplen physiologischen Funktionen wie der homöostatischen Energieregulation und am Essverhalten beteiligt ist. MCH-Peptide binden an den G-Protein-gekoppelten-Rezeptoren MCH-Rezeptor 1 und 2. MCH-Neurone üben eine schlaffördernde Wirkung aus. Sie zeigen eine maximale Aktivität während des Rapid Eye Movement (REM) -Schlafs, während sie als Gegenspieler der Orexin-Neurone im Wachzustand inaktiv sind.

In dieser Arbeit sollen sowohl das Potential als auch die Grenzen und Risiken der therapeutischen Beeinflussung dieser beiden neu beforschten Systeme aufgezeigt werden.

Material und Methoden

Mittels eines narrativen Literaturreviews werden in dieser Diplomarbeit potenzielle pharmakologische Ansatzpunkte zur Therapie von Insomnien erarbeitet. Es werden sowohl physiologische Grundmechanismen als auch klinische Studien und pharmakologische Wirkmechanismen der dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten sowie des MCH-Systems erläutert.

Ergebnisse

Der duale Orexin-Rezeptor-Antagonist Daridorexant führte in der Phase-III-Studie von Mignot et al. in einer Dosis von 50 mg im Vergleich zu Placebo zu einer verminderten nächtlichen Wachliegezeit, einer erhöhten subjektiven totalen Schlafenszeit und einer reduzierten Latenzzeit bis zum Eintreten eines persistierenden Schlafs. Darüber hinaus verbesserte sich die Punktezahl des Scores, der die Schwere der Insomnie misst sowie die Ergebnisse des Fragebogens, der die Tagessymptome und Einflüsse der Insomnie befragt. Nebenwirkungen traten in 38% der Fälle auf, während in der Placebo-Gruppe 34% der Proband*innen unerwünschte Wirkungen verzeichneten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen in beiden Gruppen zählten Nasopharyngitiden, Somnolenz und Kopfschmerzen. Hinweise für ein Abhängigkeitspotential, Rebound-Phänomen oder eine Veränderung der Schlafarchitektur konnten nicht detektiert werden. Im Vergleich der Wirkungen von Daridorexant und Zolpidem konnten in der Phase-II-Studie von Dauvilliers et al. ähnliche Verbesserungen der Schlafparameter nach zwei und vier Wochen beobachtet werden.

Die Aktivierung des MCH-Systems konnte in diversen experimentellen Studien eine schlaffördernde Wirkung aufzeigen. Mittels optogenetischer Aktivierung von MCH-Neuronen konnte bei Mäusen eine Induktion des non-REM- und REM-Schlafs beobachtet werden. Eine bilaterale Mikroinjektion des MCH-Peptids in den horizontalen Schenkel des Diagonalen Bandes von Broca bei Ratten zeigte ebenso positive Effekte auf die Schlafvariablen, wodurch sowohl eine signifikante Verringerung der Wachheit als auch eine signifikant reduzierte REM-Schlaf-Latenz, eine erhöhte REM-Schlafdauer und eine erhöhte Anzahl an REM-Schlaf-Episoden beobachtet werden konnte. Eine beidseitige Verabreichung von MCH in die ventro- und dorsolaterale Area praeoptica bei Ratten konnte eine Förderung des non-REM-Schlaf auslösen, ohne Einfluss auf den REM-Schlaf zu nehmen. MCH-Rezeptor 1 (MCHR1) - Knockout-Mäuse, deren MCHR1-Gen deletiert wurde, zeigten paradoxerweise eine Erhöhung des REM-Schlafs, das durch sekundäre Mechanismen von MCH-beeinflussten Funktionen oder durch einen kompensatorisch entwickelten Mechanismus durch die Gen-Deletion entstehen, verursacht sein könnte.

Diskussion

Der duale Orexin-Rezeptor-Antagonist, Daridorexant konnte in klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien eine bessere schlaffördernde Wirkung als Placebo zeigen, die mit der Wirkung von Zolpidem vergleichbar war. Durch das Fehlen von Morgenschläfrigkeit, Entzugssymptomen, Toleranzentwicklung oder Abhängigkeit bietet sich Daridorexant als eine potente, aber nebenwirkungsmilde Alternative zu den herkömmlichen Schlafmedikamenten an. Allerdings sollte ein längeres Beobachtungsintervall zur Prüfung der Sicherheit bei einer längeren Einnahmeperiode von über einem Jahr erfolgen und angesichts der hohen Kosten eine kritische Kosten-Nutzen-Abwägung erfolgen.

Studien mit MCH-agonistischen Interventionen konnten häufig schlaffördernde Effekte beobachten. Allerdings wird der genaue Wirkmechanismus von MCH noch nicht zur Gänze verstanden. Aufgrund der Wirkungen von MCH auf den Metabolismus treten zudem weitere unerwünschte Wirkungen auf, wodurch die Entwicklung einer rein schlaffördernden Substanz erschwert wird.

Abstract

Introduction

Due to a high prevalence and the strong discomfort caused by severe sleep disorders and the limitations of existing sleep medication, there is great interest in the development of new drugs. In this respect, both the orexin and the melanin-concentrating hormone system have shown significant potential.

The orexin receptors 1 and 2 are G-protein-coupled receptors that are located in the brain. The endogenous ligands orexin A and B (hypocretin 1 and 2) are produced in the hypothalamus and have an activity-increasing effect when binding onto the orexin receptors. By pharmacological antagonization of these two receptors, a sleep-promoting effect can be achieved.

MCH, on the other hand, is a neuromodulator that is involved in multiple physiological functions such as homeostatic energy regulation and eating behaviour. The MCH peptides bind to the two G-protein-coupled receptors MCH receptor 1 and 2. MCH neurons exert a sleep-promoting effect and show maximum activity during rapid eye movement (REM) sleep. In contrast to the orexins, MCH neurons are not active during wakefulness.

This work aims to discuss the therapeutic potential as well as the limitations and risks of these two neuropeptide systems in the treatment of sleep disorders.

Materials and Methods

Current and potential future pharmacological approaches for the treatment of insomnia are discussed in this diploma thesis by using a narrative literature review. Basic physiological mechanisms as well as clinical studies and pharmacological properties of dual orexin receptor antagonists and the MCH-system are investigated.

Results

In the phase III study by Mignot et al., the dual orexin receptor antagonist daridorexant at a dose of 50 mg led to a reduced wakefulness after sleep onset, an increased subjective total sleep time and a reduced latency to persistent sleep compared to placebo. Additionally, the results of the

Insomnia Severity Index Score, which displays insomnia severity as well as the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, which assesses daytime functioning, both improved. When comparing daridorexant to zolpidem, similar results regarding improved sleep parameters could be observed for both substances in the phase II study by Dauvilliers et al. after two and four weeks of monitoring. Side effects occurred in 38% of cases in the study by Mignot et al., while adverse effects were observed in 34% of the subjects in the placebo group. The most common side effects in both groups included nasopharyngitis, somnolence and headache. No evidence of dependence potential, rebound phenomenon or a change in sleep architecture could be detected.

The MCH system has been shown to have a sleep-promoting effect in various experimental studies. Using optogenetic activation of MCH neurons, an induction of non-REM and REM sleep was observed in mice. Other studies with bilateral microinjections of the MCH peptide into the horizontal limb of the diagonal band of Broca in rats also showed positive effects on sleep variables, whereby a significant reduction in wakefulness as well as a significantly reduced REM sleep latency, an increased REM sleep duration and an increased number of REM sleep episodes could be observed. Bilateral administration of MCH to the ventro- and dorsolateral preoptic area in rats was observed to promote non-REM sleep without affecting REM sleep. MCH-receptor 1 (MCHR1) knockout mice whose MCHR1 gene was deleted, paradoxically showed an increase in REM sleep. Since this observation is not consistent with the previous study results, it is hypothesised that the observed sleep changes are caused by secondary mechanisms of MCH-influenced functions or by a compensatory mechanism developed by gene deletion.

Discussion

In clinical phase II and III trials, the dual orexin receptor antagonist daridorexant was able to outperform placebo, with a result that was comparable to zolpidem. The absence of morning sleepiness, withdrawal symptoms, tolerance development or dependence makes daridorexant a promising alternative to conventional sleep medications with few side effects. However, an observation interval longer than a year should be used to test long-term safety. Moreover, given the comparatively high costs, a critical cost-benefit analysis should be carried out.

Although studies that observed MCH-agonistic effects often observed sleep-promoting effects, there are still unanswered questions about the exact mechanism of action. Due to the various effects of MCH on metabolism, further undesirable effects may occur, making the development of a purely sleep-promoting substance challenging.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	7
Inhaltsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
Abbildungsverzeichnis	14
Tabellenverzeichnis	15
1. Einleitung	16
1.1. Physiologische Grundlagen des Schlafens.....	16
1.1.1. Schlafstadien.....	16
1.1.2. Funktionen des Schlafs.....	18
1.1.3. Zirkadianer Rhythmus.....	19
1.1.4. Neurophysiologischer Hintergrund des Schlafs.....	20
1.1.4.1. Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System	20
1.1.4.2. Einfluss von GABA und Orexin auf den Schlaf-Wach-Rhythmus	25
1.1.4.3. Weitere exogene und endogene Einflüsse auf den Schlaf	27
1.1.4.4. Einfluss von Melanin-Concentrating Hormone (MCH) auf den Schlaf.....	28
1.2. Schlafstörungen	30
1.3. Therapie von Schlafstörungen.....	32
2. Material und Methoden	39
2.1. Literaturrecherche.....	39
2.2. Strukturierung der Diplomarbeit	39
2.3. Datenanalyse	39
3. Ergebnisse	41
3.1. Neue Therapieansätze von Schafstörungen.....	41
3.1.1. Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist: Daridorexant	41
3.1.1.1. Allgemeine Informationen und Indikation.....	41
3.1.1.2. Wirkmechanismus.....	42
3.1.1.3. Pharmakokinetik	43
3.1.1.4. Wechselwirkungen.....	44
3.1.1.5. Nebenwirkungen	45

3.1.1.6.	Kontraindikationen.....	48
3.1.1.7.	Vergleich zweier Randomized Controlled Trials (RCT).....	49
3.1.1.7.1.	Allgemeine Studien-Informationen	49
3.1.1.7.2.	Studienaufbau.....	50
3.1.1.7.3.	Beobachtete Parameter.....	51
3.1.1.7.4.	Einschlusskriterien.....	52
3.1.1.7.5.	Nachgewiesene Wirkung	53
3.1.1.7.6.	Nebenwirkungen.....	59
3.1.1.7.7.	Résumé der beiden Randomized Controlled Trials	62
3.1.2.	Melanin-Concentrating Hormone (MCH).....	64
3.1.2.1.	Wirkmechanismus.....	64
3.1.2.2.	Beeinflussung des Schlafs	65
3.1.2.3.	Paradoxe Schlaf	69
3.1.2.4.	Arzneimittel-Forschung.....	71
4.	Diskussion	73
	Literaturverzeichnis	77

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	<i>5-Hydroxytryptamin, Serotonin</i>
ACh	<i>Acetylcholin</i>
AESI	<i>Adverse Events of Special Interest</i>
ARAS	<i>Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System</i>
BWSQ	<i>Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire</i>
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
C-SSRS	<i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>
DGSM	<i>Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin</i>
DORA	<i>Duale Orexin-Rezeptor-Antagonisten</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DSST	<i>Digit Symbol Substitution Test</i>
EEG	<i>Elektroenzephalographie</i>
EKG	<i>Elektrokardiographie</i>
EMG	<i>Elektromyographie</i>
EOG	<i>Elektrookulogramm</i>
GABA	<i>γ-Aminobuttersäure</i>
h	<i>Stunde</i>
hERG	<i>Ether-à-go-go-Related Gene</i>
His	<i>Histamin</i>
Hz	<i>Hertz</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICSD-3	<i>International Classification of Sleep Disorders</i>
IDSIQ	<i>Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire</i>
ISI	<i>Insomnia Severity Index Score</i>
KSS	<i>Karolinska Sleepiness Scale</i>
LC	<i>Locus coeruleus</i>
LPS	<i>Latency to Persistent Sleep</i>
LPT	<i>Laterales Tegmentum pontis</i>
LSM	<i>Least Squares Means</i>
MCH	<i>Melanin-konzentrierendes Hormon</i>
MCHR1, MCHR2	<i>MCH-Rezeptor 1 bzw. 2</i>

mg	<i>Milligramm</i>
min	<i>Minute</i>
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
MT ₁₋₃	<i>Melatonin Rezeptor 1-3</i>
n. a.	<i>Nicht angegeben</i>
n. e.	<i>Nicht erhoben</i>
n. s.	<i>Nicht signifikant</i>
NA	<i>Noradrenalin</i>
OX1R, OX2R	<i>Orexin-Rezeptoren 1 und 2</i>
PS	<i>Paradoxer Schlaf</i>
PSG	<i>Polysomnographie</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
REM-Schlaf	<i>Rapid Eye Movement-Schlaf</i>
SCN	<i>Nucleus suprachiasmaticus</i>
SDLP	<i>Standard Deviation of the Lateral Position</i>
SDS	<i>Sheehan Disability Scale</i>
SLREM	<i>Short Latency REM</i>
sLSO	<i>Subjective Latency to Sleep Onset</i>
SSRI	<i>Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren</i>
SWS	<i>Slow-Wave Schlaf</i>
TST, sTST	<i>Total Sleep Time, Subjective Total Sleep Time</i>
V. a.	<i>Verdacht auf</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scales</i>
vIPAG	<i>Ventrolaterales periaquäduktales Grau</i>
VLPO	<i>Nucleus praeopticus ventrolateralis</i>
WASO, sWASO	<i>Wakefulness After Sleep Onset, Subjective Wakefulness After Sleep Onset</i>
ZNS	<i>Zentrales Nervensystem</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Übersicht Gehirn-Areale und deren wachheitsvermittelnde Neurotransmitter, modifiziert nach Abb. 1 aus (3) und Abb. 25.6 aus (1) sowie (4, 5)</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 2: Übersicht Gehirn-Areale und deren schlafunterstützende Neurotransmitter, modifiziert nach Abb. 2 aus (3) sowie (4)</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 3: Übersicht Neurotransmitter, modifiziert nach Abb. 25.6 aus (1)</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 4: Therapie-Algorithmus von Schlafstörungen, modifiziert nach Abb. 1 aus (2)</i>	<i>33</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht Schlafstadien, modifiziert nach Abb. B-10.1 aus (7) und (1, 10)</i>	17
<i>Tabelle 2: Klassifikation der Schlafstörungen nach ICSD-3, modifiziert nach Abb. B-4.11 aus (39) und (7).....</i>	31
<i>Tabelle 3: Wirkstoff-Übersicht zur Therapie von Schlafstörungen, modifiziert nach Abb. B-13.5 aus (41) und (2, 7, 10, 16)</i>	37
<i>Tabelle 4: Studienaufbau Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)</i>	51
<i>Tabelle 5: Beobachtete Parameter in Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)</i>	52
<i>Tabelle 6: Beobachtete Parameter in Studie A von Dauvilliers et al. (2020) (52).....</i>	52
<i>Tabelle 7: Beobachtete Parameter in Studie B von Mignot et al. (2022) (55)</i>	52
<i>Tabelle 8: Übersicht Wakefulness After Sleep Onset (WASO) von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55).....</i>	54
<i>Tabelle 9: Übersicht Latency to Persistent Sleep (LPS) von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)</i>	55
<i>Tabelle 10: Übersicht Subjective Total Sleep Time (sTST) von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)</i>	56
<i>Tabelle 11: Veränderung der Total Sleep Time (TST) in Minuten von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55).....</i>	57
<i>Tabelle 12: Veränderung des Insomnia Severity Index Score (ISI) von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)</i>	57
<i>Tabelle 13: Subjective Latency to Sleep Onset (sLSO) und Subjective Wakefulness After Sleep Onset (sWASO) von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) (52)</i>	59
<i>Tabelle 14: Übersicht unerwünschter Wirkungen von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)</i>	61

1. Einleitung

1.1. Physiologische Grundlagen des Schlafens

1.1.1. Schlafstadien

Ungefähr 30% der Lebenszeit verbringt ein Mensch im Schlaf, wobei die Schlafdauer bei Erwachsenen zwischen fünf und zehn Stunden pro Nacht variiert.(1) Der phasenhaft auftretende Schlaf dient als aktive Erholung des Gehirnstoffwechsels. Typische Veränderungen während des Schlafens sind Verminderungen des Bewusstseins, jederzeitiges Erwachen bei Reiz-Wahrnehmung und Adaptation des vegetativen Nervensystems, das zu bradykarder Herzfrequenz, Hypotonie des Kreislaufs und der Muskeln sowie reduzierter Atemzentrums-Ansprechbarkeit führt. Licht als externer, umgebungsabhängiger Faktor beeinflusst über eine Hemmung der Melatonin-Exkretion und die im Hypothalamus lokalisierten suprachiasmatischen Nuclei (SCN) den zirkadianen Rhythmus. Dieses zirkadiane System interagiert mit dem Wecksystem, um so den Schlaf-Wach-Rhythmus zu regulieren. Durch das Weckzentrum, das über das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) zwischen Formatio reticularis, Thalamus und Kortex kommuniziert, wird Wachheit über Sinnesreize sowie Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin vermittelt. Finden Läsionen in diesen Lokalisationen statt, können dadurch Bewusstseinsminderungen und Koma folgen.(6) Auf biologischer Ebene spielen zudem das cholinerge und GABAerge System entscheidende Rollen.(7-9)

Mittels Schlaflaboruntersuchungen und dessen diagnostischen Tools wie der Polysomnographie (PSG), die mithilfe von Untersuchungen wie Elektroenzephalogramm (EEG), Elektromyogramm (EMG), Elektrookulogramm (EOG) sowie Elektrokardiogramm (EKG) und Atemfrequenzmessung den Schlaf analysiert, können Schlafepisoden genauer erforscht werden. Hierdurch kann eine Schlafstadieneinteilung erstellt werden, die einen periodischen Ablauf der vier Schlafstadien aufweist (Tabelle 1). Die drei Stadien des non-Rapid Eye Movement (non-REM) -Schlafs bilden den Beginn und werden von REM-Phasen gefolgt. Im Laufe der Nacht werden die Tiefschlafphasen weniger, während die REM-Phasen zunehmen. Wachzustände können typischerweise mittels EEG über Alpha- und Betawellen detektiert werden, wohingegen während des N3-Stadiums des non-REM-Schlafs Deltawellen beobachtet werden können.(7, 8)

Schlafstadien	Beschreibung
REM-Schlaf	<ul style="list-style-type: none"> - REM = Rapid Eye Movement - Synonym: desynchronisierter oder paradoxer, aktiver Schlaf - Typisch sind schnelle Augenbewegungen, schlaffer Muskeltonus, gesteigerter Gehirnstoffwechsel und -durchblutung sowie erhöhte Temperatur und vermehrtes Träumen im Vergleich zu den anderen Schlafstadien.
Non-REM-Schlaf	<ul style="list-style-type: none"> - Synonym: synchronisierter, langsamwelliger (Slow-Wave-Schlaf) oder orthodoxer Schlaf - Unterteilung in 3 Stadien: <ul style="list-style-type: none"> • N1 • N2 • N3 (Tiefschlaf)

Tabelle 1: Übersicht Schlafstadien, modifiziert nach Abb. B-10.1 aus (7) und (1, 10)

Im non-REM-Schlaf dominiert der Parasympathikus, wodurch Gehirn-Perfusion, Blutdruck, Muskeltonus, Atem- und Herzfrequenz vermindert und die gastrointestinale Motorik vermehrt sind. Die Schwelle der Weckbarkeit steigt von Stadium N1 bis N3 stetig an, wobei die Reiz-Wahrnehmung kontinuierlich erhalten bleibt. Nach dem Stadium N3 folgt ein inverser Ablauf der EEG-Stadien, welcher auch Desynchronisation genannt wird. Währenddessen bleibt allerdings die hohe Schwelle der Weckbarkeit aufrechterhalten. Darauf folgt der REM-Schlaf, der über typische EEG-Veränderungen, vermehrte Durchblutung und Sauerstoffverbrauch des Gehirns, erhöhte Blutdruckwerte, gesteigerte Herz- sowie Atemfrequenz, zeitweiligen Penis- bzw. Klitoris-Erektionen und Regulationsunterbrechungen der Körpertemperatur erkennbar ist. Außerdem ist eine muskuläre Atonie mit Ausnahme der Augen- und Atemmuskulatur, eine Miosis und eine myope Augenlage (Nachtmyopie) erkennbar. Sowohl typisch als auch namensgebend für dieses Schlafstadium sind zudem die raschen Augenbewegungen (Rapid Eye Movements).(1, 8, 10)

Diese periodischen Schlafstadien-Abläufe werden in der Regel circa fünf bis sieben Mal durchlaufen. Spontanes Erwachen erfolgt oft aus REM-Phasen, obwohl hier die Aufwach-Schwelle durch Reiz-Wahrnehmung hoch ist. Charakteristisch dafür ist die Erinnerung an einen Traum. Das Schlaf-Wach-Muster und die relative Zeit in den einzelnen Stadien verändern sich

ein Leben lang. Während die Schlafdauer und vor allem der Tiefschlaf (Stadium N3) im Alter sinken, brauchen Kinder und jüngere Menschen deutlich mehr Schlaf. Insbesondere die Menopause ist bei Frauen ein einschneidender Zeitpunkt, der die Schlafqualität oft erheblich verschlechtert. Bei alternden Männern hingegen nimmt die Qualität des Schlafs kontinuierlich ab, was zu verlängertem Einschlafen und häufigerem nächtlichen Aufwachen führt.(1, 8, 11)

Eine weitere Unterteilung des Schlafs kann in Kern- und Füll- oder Optionalschlaf getroffen werden. Der Kernschlaf ist in Bezug auf die Gesundheit von besonderer Bedeutung und findet während der ersten zwei bis drei non-REM- bzw. REM-Phasen statt, während der Füll- oder Optionalschlaf in den darauffolgenden zwei bis drei Stunden stattfindet. Nach einer längeren Zeit von gestörtem Schlaf können gesundheitliche Konsequenzen wie eine verminderte Gedächtnis- oder Wahrnehmungsleistung folgen. Allerdings kann sich der Körper innerhalb weniger Stunden Schlaf davon wieder erholen. Dabei sind die Phasen des Kernschlafs besonders relevant, während der Füllschlaf scheinbar eine untergeordnete Rolle spielt, da es bei dessen Versäumnis zu kaum messbaren Konsequenzen führt.(1)

1.1.2. Funktionen des Schlafs

Während des Schlafens erfolgt eine Verfestigung von kognitiven Inhalten. Insbesondere der Deltaschlaf während dem Schlafstadium N3 ist hier für das deklarative Gedächtnis, welches für das Fakten-Wissen verantwortlich ist, von essenzieller Bedeutung. Das Schlafstadium der REM-Phase ist hingegen für das prozedurale Gedächtnis, welches die Motorik beeinflusst, als auch für das emotionale Gedächtnis entscheidend. Darüber hinaus spielt das wiederholte Abspielen von zu erlernenden Inhalten oder Mustern während des Schlafens allgemein eine stabilisierende Rolle in der Gedächtnisbildung.(1, 8, 12)

Obwohl der Metabolismus im wachen Zustand höher ist als im schlafenden, wird trotzdem ein energetischer Aufwand während des Schlafens verzeichnet. Durch die relative Reduktion der aeroben Glykolyse im cerebralen Cortex kommt es zu einer metabolischen Verschiebung. Die Astrozyten (Gliazellen) reagieren auf diese Veränderung und die Reduktion wachheitsvermittelnder Neurotransmitter mittels einer Regulation des Volumens sowie der Bestandteile des Extrazellulärraums wie Ionen und Transmittern im Rahmen einer funktionellen Homöostase. Diese Vorgänge und die neuronale Aktivität während der Schlafstadien führen zu

einem relativ hohen Energieaufwand während des Schlafs, wohingegen durch Prozesse wie der verminderten Körperkerntemperatur Energie gespart wird.(1, 8)

1.1.3. Zirkadianer Rhythmus

Der zirkadiane Rhythmus (*circa*, lat. ungefähr; *dies*, lat. Tag) beschreibt ein annähernd 24-stündiges, periodisches, endogenes System, das sowohl über organismusinterne Oszillatoren bzw. Uhren als auch über exogene Zeitgeber, wie beispielsweise Licht, Temperatur, Luftfeuchtigkeit oder soziale Komponenten, reguliert wird. Diese „biologische Uhr“ reguliert unter anderem den Schlaf-Wach-Rhythmus, indem sie sich an Umgebungsfaktoren wie Licht orientiert. Darüber hinaus tragen zelluläre Substrate aus Neuronen des SCN, der sich im Hypothalamus befindet, zur Funktion dieses Systems bei. In den Nervenzellen des SCN finden zelluläre Oszillationen statt, in denen elektrische Aktivität, Glucose-Verbrauch, Vasopressin-Produktion und Proteinbiosynthese in einem 24- bis 25-stündigen Intervall hoch- und runterreguliert werden. Somit fungiert der SCN als zentraler Schrittmacher dieses Systems bei Säugetieren.(1, 8, 13, 14)

Allerdings beeinflusst der zirkadiane Rhythmus nicht nur unser Schlafverhalten, sondern auch viele weitere physiologische Funktionen in unserem Körper wie Essverhalten, kognitive Leistungen, Lymphfluss, Insulinsensitivität, Glucosestoffwechsel, Immunzellaktivität, Hormonsekretion, Blutdruck, Herzfrequenz, Nierenfunktion usw.(15) Des Weiteren findet ein Abfall der Körperkerntemperatur als Stimulus für das Einschlafen statt, der ebenso über den physiologischen Rhythmus des zirkadianen Systems gesteuert wird.(8)

Der signifikanteste Taktgeber stellt in diesem Mechanismus das Licht dar, das von der Retina mittels des lichtempfindlichen Proteins Melanopsin über den Tractus retinohypothalamicus zu den SCN-Neuronen weitervermittelt wird. Über diese rhythmischen Aktivitäten des SCN werden auch weitere physiologische Vorgänge wie beispielsweise das Hirnstamm-Thalamus-Kortex-System, der Zellmetabolismus, die Homöostase und die Zellproliferation zirkadian reguliert.(1, 15, 16)

Als bedeutsamster Transmitter des zirkadianen Rhythmus gilt Melatonin, das in der Epiphyse produziert wird und im Schlaf eine Konzentrationserhöhung erreicht.(17) Die Synthese von

Melatonin wird bei hellem Licht inhibiert. Bei beginnender Dunkelheit aber steigt seine Konzentration stetig an, bis es im Schlaf sein Maximum erreicht.(18) Bei Verabreichung von Melatonin vor dem Schlafengehen konnte eine Verminderung der Zeit bis zum Einschlafbeginn verzeichnet werden, weshalb es gerne bei Patient*innen mit Jetlag zur schnelleren Resynchronisation des Rhythmus verschrieben wird. Dabei kann zudem festgehalten werden, dass eine Resynchronisation bei Phasenverlängerung (z. B. Flug nach Westen) leichter erfolgt als bei Phasenverkürzung (z. B. Flug nach Osten). Sollten Störungen des zirkadianen Rhythmus über längere Zeit vorliegen, beispielsweise bei Nacharbeit, kann dies zu gesundheitlichen Konsequenzen wie einem erhöhten kardiovaskulären Risiko oder neurodegenerativen Erkrankungen führen.(1, 19, 20) Eine Veränderung des zirkadianen Rhythmus ist besonders mit zunehmendem Alter erkennbar, was häufig mit veränderter Schlafqualität, -struktur und -dauer einhergeht.(21) Durch die vielfältigen Einflüsse, die der zirkadiane Rhythmus auf den Organismus hat, laufen derzeit Forschungen bezüglich pharmakologischer Interventionen, um nicht nur Schlafstörungen, sondern auch verschiedene metabolische Erkrankungen und maligne Neoplasien zu therapieren.(14)

1.1.4. Neurophysiologischer Hintergrund des Schlafs

1.1.4.1. Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System

Der neurophysiologische Hintergrund des Schlaf-Wach-Rhythmus wird zwischen Hirnstamm, Thalamus und Kortex vermittelt. Die sich im Hirnstamm befindende *Formatio reticularis* führt durch eine Aktivierung ihrer Neurone zum Erwachen, einem erhöhten Muskeltonus und einer verminderten Schwelle für spinale Reflexe. Der Hirnstamm setzt sich aus *Medulla oblongata* (verlängertes Mark), Pons (Brücke) und *Mesencephalon* (Mittelhirn) zusammen. Sowohl die *Formatio reticularis* mit ihren Kerngebieten als auch die Hirnnervenkerne sowie diverse auf- und absteigende Bahnsysteme verteilen sich über den ganzen Hirnstamm. Die Schlaf-Wach-Regulierung erfolgt über das ARAS, welches aktivierende aufsteigende Impulse induziert. Dadurch spielt der Hirnstamm eine entscheidende Rolle in der Schlaf-Wach-Kontrolle. Beeinflusst wird er dabei in einem 24-Stunden-Rhythmus vom Hypothalamus. Die aus dem Hirnstamm aufsteigenden Bahnen steigen weiter in den Thalamus, dem sogenannten „Tor des Bewusstseins“ und von dort weiter in den Kortex auf. Thalamische Neurone nehmen

wahrgenommene sensorische Informationen, beispielsweise von der Netzhaut oder der Cochlea wahr und schalten diese zum Kortex weiter.(1, 6, 8, 22)

Die Hauptneurone für die Einleitung des REM-Schlafs und der Muskel-Atonie befinden sich v. a. im Hirnstamm. Die primäre REM-unterstützende Region ist hier der Nucleus sublaterodorsalis in der dorsolateralen Pons. Er reguliert sowohl Muskelatonie als vermutlich auch den REM-Schlaf selbst.(23-25)

Zudem spielen Neurotransmitter eine essenzielle Rolle in der Regulation von Schlaf und Wachzustand. Im Allgemeinen können drei grundlegende, zum ARAS gehörende, Neurotransmitter unterschieden werden: Acetylcholin (ACh), Noradrenalin (NA) und 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin). Diese unterscheiden sich sowohl in ihrer Funktion als auch in ihrer Lokalisation (siehe Abbildung 1). Während cholinerge Zellen vor allem im Nucleus parabrachialis und im Nucleus tegmentalis pedunculopontinus im Hirnstamm vorkommen, entspringt Noradrenalin hauptsächlich aus jenen Zellen, die sich im Locus coeruleus in dem Pons befinden. Serotonerge Zellen hingegen stammen aus den Nuclei raphe im Hirnstamm. Zusammenfassend kann man Serotonin und Noradrenalin auch als monoaminerges Hirnstammsystem bezeichnen. Aber auch Histamin (His), dessen Zellen im Nucleus tuberomamillaris des Hypothalamus liegen, ist an der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt. Klinisch bemerkbar ist dies anhand der häufig auftretenden Müdigkeit nach Antihistaminika-Einnahme. Diese neuronalen Strukturen werden zu einem großen Teil vom lateralen Hypothalamus, der Orexin sezerniert, aktiviert und können dadurch mithilfe einer Neurotransmitter-Freisetzung aktivitätssteigernde Effekte bewirken.(1, 3, 9, 16, 22, 26)

Bei Wachheit herrscht ein Gleichgewicht von einerseits Serotonin und Noradrenalin und andererseits Acetylcholin. Im non-REM-Schlaf bleibt dieses Gleichgewicht bestehen, allerdings sinken die Spiegel aller Substanzen gleichmäßig und sind somit inaktiv, da das Aktivitätslevel der aufsteigenden Systeme geringer ist als im wachen Zustand. Beim REM-Schlaf kommt es zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des Acetylcholins. Die monoaminergen Substanzkonzentrationen sinken. Diese biochemischen Konzentrationsänderungen führen nicht nur zu einer Veränderung des Bewusstseins, sondern wirken sich auch auf Informationsverarbeitung, Lernen und Gedächtnisbildung aus.(1, 9)

In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass vor allem die schnellen Neurotransmitter GABA und Glutamat einen stärkeren Einfluss auf die Schlaf-Wach-Kontrolle haben als die modulatorischen Neurotransmitter wie Monoamine, Acetylcholin und Peptide. In Abbildung 1 werden die Lokalisationen der Neurotransmitter dargestellt, die eine entscheidende Rolle in der Regulation des Wachzustands spielen. In blauer Farbe ist der glutamaterge Einfluss des Nucleus parabrachialis und des Nucleus tegmentalis pedunculopontinus sowie die GABAergen und cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns, die den cerebralen Kortex innervieren, abgebildet. Diese Neurotransmitter-Verschaltung bildet das Rückgrat des Wecksystems. Läsionen in diesem Bereich führen zu einem kompletten Verlust des Bewusstseins. Das basale Vorderhirn kommuniziert über cholinerge, GABAerge und glutamaterge Neurone direkt mit dem cerebralen Kortex, wodurch ein erhöhter Wachzustand folgen kann. Ein weiterer Einfluss auf das Wecksystem stammt aus der supramammillären Region, in der glutamaterge und GABAerge Neurone vorzufinden sind. Die Neuronen, die zum Kortex projizieren, sind jedoch hauptsächlich glutamaterg und haben wachheitsunterstützende Eigenschaften.(3)

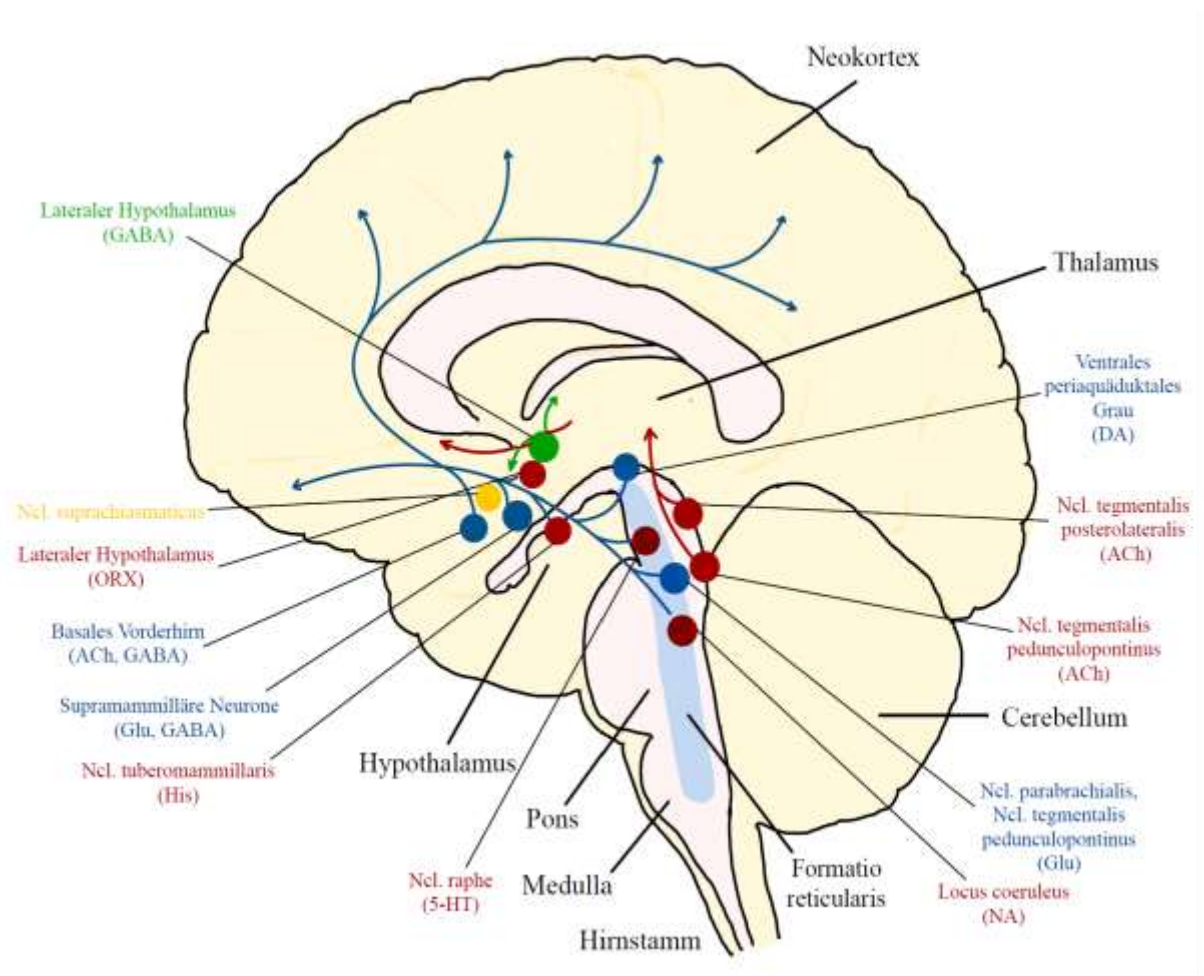


Abbildung 1: Übersicht Gehirn-Areale und deren wachheitsvermittelnde Neurotransmitter, modifiziert nach Abb. 1 aus (3) und Abb. 25.6 aus (1) sowie (4, 5)

Ncl., Nucleus; DA, Dopamin; 5-HT, Serotonin; ACh, Acetylcholin; His, Histamin; NA, Noradrenalin; ORX, Orexin; Glu, Glutamat; Blau: glutamaterger Einfluss des Ncl. parabrachialis und des Ncl. tegmentalis pedunculopontinus, GABAerge und cholinerge Neuronen des basalen Vorderhirns, glutamaterge supramammilläre Neurone sowie dopaminerge Neurone des ventralen periaquäduktalen Graus (bilden Rückgrat des Wecksystems); Grün: GABAerge Neuronen des lateralen Hypothalamus (unterstützen Wachheit); Rot: monoaminerge, cholinerge und peptiderge Neurone des Hirnstamms und Hypothalamus (spielen untergeordnete modulatorische Rolle in der Schlaf-Wach-Kontrolle); Orange: Ncl. supraclausmaticus (beeinflusst zirkadianen Rhythmus über Licht-Wahrnehmung und daraus folgender Inhibition der Melatonin-Sezernierung); Blau markierter Bereich: Formatio reticularis (zählt gemeinsam mit dem Thalamus und Kortex zum ARAS) (1, 3-5)

Die in grün dargestellten GABAergen Neuronen des lateralen Hypothalamus führen durch eine Inhibition schlaffördernder Neurone im Thalamus und der Area praeoptica zu einer

aktivitätsfördernden Wirkung. Die peptidergen Neurone des lateralen Hypothalamus, die Orexin enthalten, sind im Wachzustand besonders aktiv.(3)

Die in roter Farbe abgebildeten monoaminergen, cholinergen und peptidergen Neuronen im Hirnstamm und Hypothalamus spielen eine modulierende Rolle in der Schlaf-Wach-Kontrolle. Sie haben allerdings nur eine geringe Auswirkung auf die Wach- und Schlafdauer.(3)

Im Vergleich zum bereits beschriebenen wachheitsvermittelnden System, werden in Abbildung 2 die schlafunterstützenden Neurotransmitter in orange dargestellt. Die GABAergen Neuronen der ventrolateralen und medialen Nuclei praeoptici erreichen mit ihren Axonen die meisten Komponenten des Wecksystems, die in rot, grün und blau dargestellt sind und dadurch gehemmt werden. Darüber hinaus enthält der Nucleus praeopticus ventrolateralis auch Galanin. Werden die Neurone in dieser Region opto- oder chemogenetisch aktiviert kommt es zu einer Erhöhung der Schlafdauer.(3)

Die GABAergen Neurone der parafacialen Zone, die sich in der Formation reticularis des Hirnstamms befindet, hemmen die aktivitätsfördernden glutamatergen Neurone des Nucleus parabrachialis, wodurch sie eine schlafunterstützende Wirkung aufweisen.(3)

Die MCH-Neurone, die im lateralen Hypothalamus lokalisiert sind, können sowohl GABA als auch Glutamat freisetzen. Zudem innervieren die MCH-Neurone REM-Schlaf-regulierende Neurone im Hirnstamm und enthalten sowohl Vglut2, mithilfe dessen Glutamat vesikulär transportiert werden kann als auch die Glutamatdecarboxylase, welche zur GABA-Synthese benötigt wird.(3)

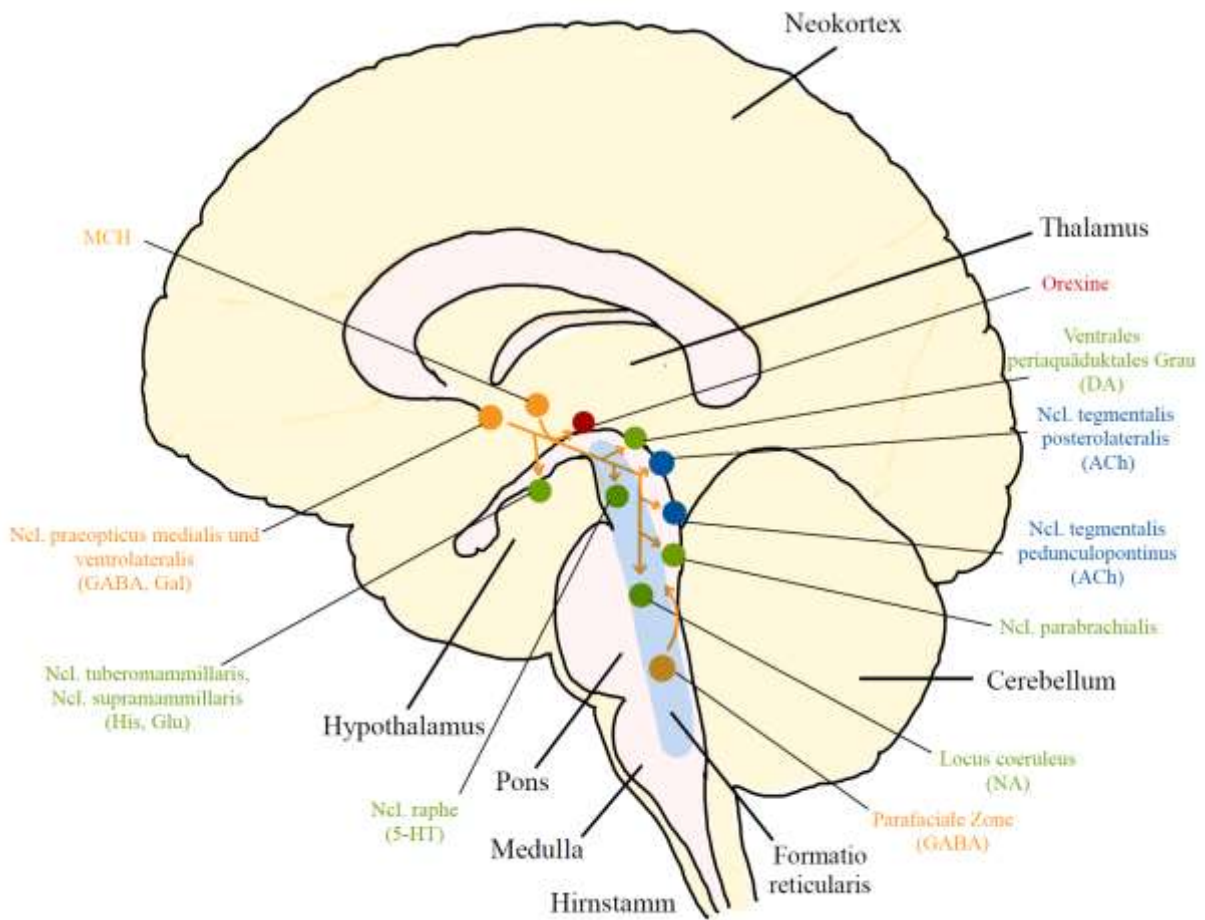


Abbildung 2: Übersicht Gehirn-Areale und deren schlafunterstützende Neurotransmitter, modifiziert nach Abb. 2 aus (3) sowie (4)

Gal, Galanin; MCH, Melanin-Concentrating Hormone; Orange: schnelle schlaffördernde Neurotransmitter-Systeme, die vom Ncl. praeopticus medialis und ventrolateralis aus die meisten Komponenten des Wecksystems (in grün, rot und blau dargestellt) koordiniert inhibieren; MCH-Neurone (orange) innervieren REM-Schlaf-kontrollierende Neurone im Hirnstamm und enthalten GABA sowie Glutamat und können diese wo möglich sezernieren; Neurone der parafacialen Zone (orange) inhibieren die aktivitätsfördernden glutamatergen, parabrachialen Neurone (grün); Blau markierter Bereich: Formatio reticularis (3, 4)

1.1.4.2. Einfluss von GABA und Orexin auf den Schlaf-Wach-Rhythmus

Darüber hinaus wird das Hirnstamm-Thalamus-Kortex-System über zwei weitere Neurotransmittersysteme beeinflusst: GABA (γ -Aminobuttersäure) und Orexin (Hypocretin). Durch die Inhibition des monoaminergen Hirnstammsystems wirken GABA und Galanin, die aus dem Nucleus praeopticus des Hypothalamus hervorgehen, schlaffördernd. Es gibt einen

GABA_A- und einen GABA_B-Rezeptor, wobei der GABA_A-Rezeptor hauptsächlich für die schlaffördernde, anxiolytische und muskelrelaxierende Wirkung verantwortlich ist. Vice versa führt eine Erhöhung der Monoamine zur Hemmung von GABA und einer damit einhergehenden Aktivitäts-Erhöhung. Durch die angrenzende Lokalisation der Neurone an das hypothalamische Temperaturregelungszentrum kann die erhöhte Müdigkeit bei bestehendem Fieber erklärt werden. Das zweite System der Orexine stammt ebenso aus dem Hypothalamus, genauer gesagt aus dem lateralen Hypothalamus. Die Orexine bewirken eine Aktivierung des monoaminergen Hirnstammsystems mit einem daraus resultierenden erhöhten Wachheitszustand. Während des Schlafes werden die Orexin-produzierenden Neurone von den GABAergen Neuronen inhibiert. Ist dieses Orexin-System insuffizient, kann es unter Umständen zur Narkolepsie und damit einhergehenden REM-Schlaf-Anfällen kommen. Durch die Erkenntnis, dass Narkolepsie mit einem Mangel an Orexin-produzierenden Neuronen assoziiert ist, wurde das Interesse der Wissenschaft an den Orexin-Rezeptoren als möglicher Ansatz für Schlaftherapien geweckt. Interessanterweise sind Orexine stark von der Energiebalance abhängig, wodurch sie vor allem bei Hunger zu einem erhöhten Aktivitätslevel und zur Vermittlung von instinktivem motorischen Verhalten führen.(1, 3, 8, 9, 16, 27, 28)

Die Orexin-Rezeptoren 1 und 2 (OX1R und OX2R) sind G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren, die im Gehirn exprimiert sind. An ihnen binden die endogenen Liganden Orexin A und B, die auch unter dem Begriff Hypocretin 1 und 2 bekannt sind. Diese Liganden werden im Hypothalamus gebildet und haben durch ihre Bindung an den Orexin-Rezeptoren eine aktivierende, aktivitätssteigernde Wirkung.(27)

Die Orexine binden an wachhaltenden neuronalen Populationen wie den histaminergen Neuronen des Nucleus tuberomammillaris (v. a. OX2R), den noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus (v. a. OX1R), den serotonergen Neuronen der Nuclei raphes (OX1R und OX2R), den dopaminergen Neuronen des ventralen tegmental Areal (OX1R und OX2R) sowie den cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns, des Nucleus pedunculopontinus und des Nucleus tegmentalis posterolateralis (OX1R und OX2R).(29)

Sowohl Nahrungssuche als auch Schlaf sind Verhaltensweisen, die abgesehen von ihrer homöostatischen Regulation, insbesondere über das zirkadiane System bestimmt werden. Zusammenfassend kann, wie in Abbildung 3 dargestellt, festgehalten werden, dass GABA und Acetylcholin im Schlaf überwiegen, während bei Wachheit ein Gleichgewicht von Monoaminen und Acetylcholin bzw. ein Überwiegen von Histamin und Orexinen zu beobachten ist.(1, 3, 8, 9, 16, 28)



Abbildung 3: Übersicht Neurotransmitter, modifiziert nach Abb. 25.6 aus (1)

5-HT, Serotonin; NA, Noradrenalin; ACh, Acetylcholin; His, Histamin; ORX, Orexin

1.1.4.3. Weitere exogene und endogene Einflüsse auf den Schlaf

Körpereigene Substanzen wie Adenosin haben einen schlafanstoßenden Effekt. Als Produkt des Adenosintriphosphat-Metabolismus wird Adenosin nach physischer Anstrengung oder Schlafkarenz ausgeschüttet und hemmt die aufsteigenden Bahnen des Hirnstamm-Thalamus-Kortex-Systems. Genussmittel wie Kaffee und Tee, die Koffein und Theophyllin enthalten, blockieren die Adenosin-Rezeptoren und führen dadurch zu wachheitsfördernden Wirkungen. Aber auch endogene Substanzen des Immunsystems, wie beispielsweise Interleukin-1 oder Tumornekrosefaktor können zu einem vermehrten Schlafbedürfnis führen.(1, 8, 16)

Auch auf endokriner Ebene finden mehrere Vorgänge während des Schlafens statt. Neben einer erhöhten Wachstumshormon-Sekretion vor allem während des Tiefschlafs, konnte auch eine erhöhte Prolaktin-Konzentration gemessen werden. Im Kontrast dazu ist der Kortisol-Spiegel

zu Beginn des Schlafs sehr niedrig, da die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse während des Tiefschlafs wenig stimulierbar ist. Allerdings steigt Kortisol mit zunehmender Schlafdauer und damit einhergehenden sinkenden Tiefschlafepisoden wieder an. Darüber hinaus nimmt die Schlafdauer Einfluss auf die appetitregulierenden Hormone Leptin und Ghrelin. Während das appetitzügelnde Leptin mit längerer Schlafdauer steigt, sinkt das appetitanregende Ghrelin. (8, 16)

1.1.4.4. Einfluss von Melanin-Concentrating Hormone (MCH) auf den Schlaf

Ein weiteres System, welches den Schlaf sowie die Nahrungsaufnahme beeinflusst stellt das Melanin-Concentrating Hormone (MCH) -System dar. Wie die Orexine sind die MCH-Neurone hauptsächlich im lateralen Hypothalamus lokalisiert.(30-32) In vielen Hirnregionen, die den Schlaf beeinflussen wie z. B. im Nucleus raphe dorsalis, im Locus coeruleus und in der Formatio reticularis, kann MCH gefunden werden.(23)

MCH ist ein Neuromodulator, der an multiplen physiologischen Funktionen beteiligt ist. Die wohl größte Bedeutung haben die Mitwirkung an der homöostatischen Energieregulation sowie der Einfluss auf motivierte Verhaltensweisen. Es dämpft den Energieaufwand und besitzt appetitsteigernde Eigenschaften. Allerdings gibt es noch weitere physiologische Mechanismen, an denen das MCH-System beteiligt ist wie Lernen, Gedächtnis, Aufmerksamkeits-Modulation, Stress, Angststörungen, Modulation des reproduktiven Systems und Kontrolle des Schlaf-Wach-Rhythmus.(33)

Der Name dieses Peptids stammt von der ursprünglichen Entdeckung bei Teleost-Fischen. MCH hat hier die Funktion, die Haut- bzw. Schuppenfarbe durch die Aktivität der Chromatophoren zu modulieren. Nach der Produktion im Hypothalamus des Fisches wird das MCH-Peptid über die Neurohypophyse in die Blutbahn geleitet – wodurch MCH den Status eines Neurohormons erlangt. Auf dem Blut-Weg zu den Melanophoren in den Schuppen verstärkt es die Blässe des Fisches, die für den adaptiven Farbwechsel notwendig ist.(34) Zudem fungiert MCH bei Fischen als Regulator von Stress und Fress-Verhalten.(35)

MCH ist ein zyklisches Neuropeptid, bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird vom lateralen Hypothalamus und der Zona incerta freigesetzt. Gebildet wird es aus einem aus 165

Aminosäuren bestehenden Prepro-Hormon, das auch andere Cotransmitter, wie das Neuropeptid EI (Glutamin-Isoleucin) und das Neuropeptid GE (Glycin-Glutaminsäure), abspaltet. Verschlüsselt ist dieser Ablauf über das pro-MCH-Gen.(36)

Der Großteil der MCH-Neurone befindet sich bei Ratten in der Zona incerta, der lateralen hypothalamischen- und der incerto-hypothalamischen Region.(33) Bei Säugetieren sind der ventrolaterale und dorsolaterale Hypothalamus die Hauptlokalisationen von MCH.(34) Der Bereich des lateralen Hypothalamus wird funktionell unter anderem mit der Schlaf-Wach-Kontrolle assoziiert.(37) Er nimmt sowohl Umwelt- als auch körpereigene Signale wahr und beeinflusst dadurch Verhaltensweisen. Die neuronalen Hauptpopulationen, die hier lokalisiert sind, sind MCH und Orexine. Beide wirken orexigen und verstärken zielorientiertes Verhalten, jedoch unterscheiden sie sich in ihrer Rolle in Bezug auf den Schlaf. Während Orexine wachheitserhaltend wirken, unterstützt MCH den Schlaf. Besonders aktiv sind Orexine beim Gehen oder bei Episoden mit hoher Aufmerksamkeit. Beim REM- und non-REM-Schlaf sind sie hingegen weniger aktiv. Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, spielen Orexine eine bedeutende Rolle bei der Kontrolle der Schlaf-Wach-Übergänge. Funktionieren diese Mechanismen nicht aufgrund eines Orexin-Mangels, kann es zur Narkolepsie kommen.(33)

Bei Ratten wird zudem beobachtet, dass besonders während des Schlafs die MCH-Neurone aktiv sind. Ihre maximale Aktivität zeigen sie während des REM-Schlafs. Teilweise sind sie auch beim Slow-Wave-Schlaf (SWS), der ein Teil des non-REM-Schlafs ist, aktiv. Keine Signale werden hingegen im Wachheitszustand wahrgenommen. Beim Wake-Off/Sleep-On zeigt sich die Aktivität der MCH-Neurone genau umgekehrt von der der Orexin-Neuronen. Diese Beobachtung veranschaulicht die komplementäre Rolle der beiden Stoffe bezüglich ihrer Rolle bei der Schlaf-Regulation und kann dabei helfen, die pathophysiologischen Abläufe bei der Narkolepsie mit Kataplexie ein Stück mehr nachzuvollziehen.(38) Obwohl der Mechanismus zu diesem System noch wenig verstanden ist, wird vermutet, dass MCH-Neurone sowohl GABA als auch Glutamat sezernieren und einen schlaffördernden Effekt mit sich bringen.(30-32)

1.2. Schlafstörungen

Ungefähr 10% der Bevölkerung leiden an chronischen, behandlungsbedürftigen Schlafstörungen unterschiedlicher Genese. Häufig sind externe Faktoren Auslöser wie beispielsweise mangelnde Schlafhygiene, körperliche oder psychische Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme (Beta-Blocker, Glucocorticoide, Antidepressiva, Sympathomimetika, Psychostimulanzien usw.). Aber auch Genussmittel wie Alkohol und Nikotin oder situationsabhängige Faktoren wie Zeitverschiebung können zu einem unregelmäßigen Schlaf führen. Während bei jüngeren Patient*innen häufig psychische (90% der depressiven Patient*innen leiden an Schlafstörungen) oder soziale Probleme den Schlaf stören, dominieren bei älteren Patient*innen somatische Erkrankungen. Risikofaktoren sind beispielsweise steigendes Alter und weibliches Geschlecht.(2, 7, 11, 39, 40)

Eine weitere vereinfachte Ätiologie-Einteilung kann anhand der „fünf P’s“ vorgenommen werden:

- **Physisch:** Schmerzen, Fieber, Pruritus, Neoplasmen, Infektionen usw.
- **Physiologisch:** Jetlag, Schichtarbeit, Kurzhospitalisation usw.
- **Psychosozial:** Stress, Lebensereignisse, schwere Erkrankung usw.
- **Psychiatrisch:** Depression, Angsterkrankung, Sucht usw.
- **Pharmakologisch:** Alkohol, Koffein, Nikotin, Beta-Blocker usw.(40, 41)

Insomnien zählen zu den häufigsten Schlafstörungen. Sie sind mit einer Beeinträchtigung des Schlafs über einen bestimmten Zeitraum und der damit verbundenen Störung des Wohlbefindens und der Tagesleistung assoziiert. Des Weiteren können Schlafstörungen nach der „International Classification of Sleep Disorders-3“ (ICSD-3) folgendermaßen unterteilt werden: Hypersomnien, Parasomnien, schlafbezogene Atmungsstörungen, schlafbezogene Bewegungsstörungen, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen und andere Schlafstörungen (Tabelle 2).(7, 16, 39, 42)

Schlafstörung	Beschreibung
Insomnie	Schlaflosigkeit oder nicht erholsamer Schlaf mit Einschlaf- und Durchschlafstörungen und/oder morgendlichem Früherwachen und verminderter Leistungsfähigkeit tagsüber
Hypersomnie zentralnervösen Ursprungs	Zustand von erhöhter Schläfrigkeit tagsüber bis hin zu Schlafanfällen wie z. B. bei Narkolepsie

Parasomnie	Abnorme schlafunterbrechende Zeitabschnitte, die oft im Kindesalter mit vegetativen Begleitsymptomen wie Schlafwandeln, Alpträumen, Pavor nocturnus und REM-Schlaf-Verhaltensstörung einhergehen
Schlafbezogenen Atmungsstörungen	Z. B. obstruktives Schlafapnoe-Syndrom: Atempausen während des Schlafs, v.a. bei adipösen Männern auftretend
Schlafbezogene Bewegungsstörungen	Z. B. Restless Legs Syndrom, schlafbezogener Bruxismus
Zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen	Individueller und vom Umfeld erwünschter Schlafrhythmus stimmen nicht überein wie z. B. bei Schichtarbeit oder Jetlag
Andere Schlafstörungen	Jene Schlafstörungen, die nicht den anderen sechs Kategorien zuordenbar sind

Tabelle 2: Klassifikation der Schlafstörungen nach ICSD-3, modifiziert nach Abb. B-4.11 aus (39) und (7)

Weitere Klassifikationen der Schlafstörungen können auch über die 10. bzw. 11. Version des „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD) -10 bzw. ICD-11-Klassifikation und die „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM) -5-Einteilung gemacht werden. Die ICD-10-Klassifikation unterscheidet hierbei nichtorganische, primäre und sekundäre Schlafstörungen, während die neuere Version, die ICD-11, lediglich in organische und nicht-organische Schlafstörungen unterteilt. Die DSM-5-Einteilung hingegen gliedert die einzelnen Subgruppen der Schlafstörungen in zehn Gruppen.(2, 7)

Für die Diagnose müssen laut des DSM-5 mehrere Kriterien erfüllt sein. Kriterium A gilt als erfüllt, wenn eine Einschlaf- oder Durchschlafstörung vorliegt. Daraus resultiert eine Beeinträchtigung während des Tages, was als Kriterium B kategorisiert wird. Darüber hinaus muss diese Schlafproblematik mindestens in drei Nächten pro Woche für mindestens drei Monate auftreten. Falls eine komorbide körperliche oder psychische Erkrankung vorhanden sein sollte, werden anhand des Komorbiditätsprinzips sowohl die Schlafstörung als auch diese komorbide Erkrankung diagnostiziert.(2)

Diagnostisch bedeutsam ist vor allem ein genaues Anamnesegespräch, in dem die Charakteristika der Schlafproblematik genau erfragt werden sollten.(43) Parameter wie die Art der Schlafstörung, Symptome während des Schlafens (z. B. unruhige Beine, Atemprobleme), Dauer und Verlauf der Schlafstörung, Schlafverhalten (z. B. Einschlafrituale, gewöhnliche Verhaltensmuster beim Zubettgehen), Lebensumstände, Umgebungseinflüsse (z. B.

Temperatur, Lärm, Licht), etwaige Vortherapien und Tagesleistung sollten hier in Erfahrung gebracht werden. Darüber hinaus stehen Schlafragebögen sowie das Verfassen eines Schlaftagebuchs zur genaueren Evaluierung der Schlafverhältnisse zur Verfügung.(7, 16, 43) Die Diagnosekriterien von nicht-organischen Insomnien laut ICD-10 sind Ein- oder Durchschlafstörungen oder schlechte Schlafqualität, die mindestens drei Mal pro Woche über mindestens ein Monat auftreten und zu einem Leidensdruck oder einer Beeinträchtigung der Tagesaktivitäten, ohne Vorhandensein einer organischen Ursache, führen.(2, 41) Von besonderer Relevanz ist auch eine allgemeine klinische Untersuchung, um organische Auslöser und Differenzialdiagnosen nicht zu übersehen.(41) In diesem Fall ist eine genauere psychiatrische Evaluation mit Fokus auf etwaige Affekterkrankungen, Präpsychosen, Suchtmittelmissbrauch oder soziale Belastungssituationen zu setzen. Bei Verdacht auf Demenz, Läsionen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder peripheren Nervensystems (PNS), entzündliche oder systemische Erkrankungen wird empfohlen, einen neurologischen Status zu erheben.(2, 16)

1.3. Therapie von Schlafstörungen

Das primäre Ziel der Therapie von Schlafstörungen ist ein verbessertes Wohlbefinden tagsüber sowie der Erhalt der Tagesleistung. Der Therapieansatz richtet sich deshalb hauptsächlich nach der Ursache der Schlafstörung.(7) Weitere Ziele sind eine Verbesserung der Schlafqualität und -zeit, verbesserte polysomnographisch ermittelte Schlafparameter, positive Verbindung zwischen Bett und Schlafen und Reduktion der Insomnie-bedingten psychischen Belastung.(44)

In Abbildung 4, die sich an der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) orientiert, ist das schrittweise Vorgehen bei einer vorliegenden Insomnie grafisch dargestellt. Der erste Schritt sollte immer der Versuch sein, mithilfe von Informationen und Aufklärung den Patient*innen eine bessere Schlafqualität zu ermöglichen.(2)

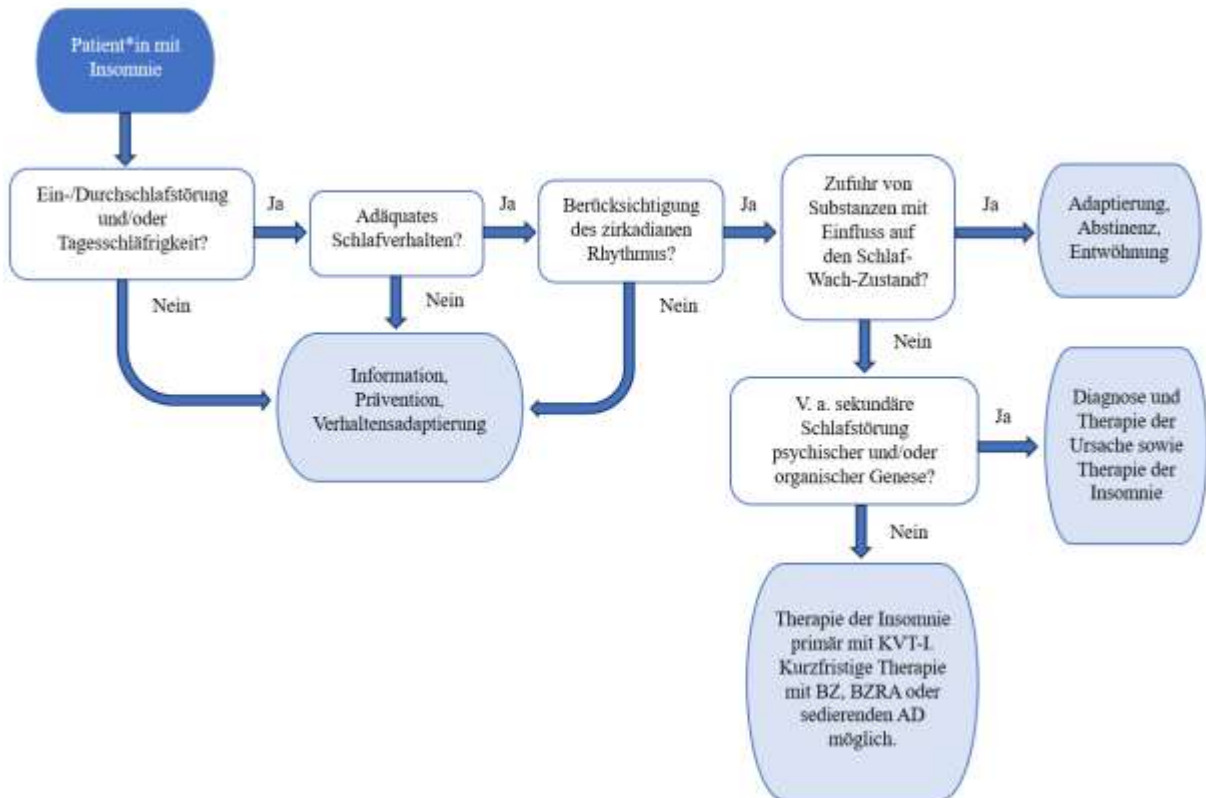


Abbildung 4: Therapie-Algorithmus von Schlafstörungen, modifiziert nach Abb. 1 aus (2)

V. a., Verdacht auf; KVT-I, Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; BZ, Benzodiazepine; BZRA, Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten; AD, Antidepressiva

Hierbei wird mittels Psychoedukation versucht, den Patient*innen grundlegende Informationen über die Physiologie des Schlafens sowie Aufklärung über schlaffördernde und -behindernde Faktoren anzubieten.(43) Empfehlungen hierzu umfassen eine zeitliche Limitation der im Bett verbrachten Zeit, regelmäßige Schlafenszeiten, Vermeidung schwer verdaulicher Abendmahlzeiten und von abends konsumiertem Alkohol, Nikotin und Koffein, Lärm- und Hitzeoptimierung im Schlafzimmer, Förderung der Konditionierung des Schlafens im Bett (was wiederum eine Vermeidung von Alltagsaktivitäten im Bett bedeutet), Entwicklung eines persönlichen Einschlafrituals und Ausübung von Bewegung und Sport tagsüber (inklusive eines dreistündigen Abstandsintervalls zur Zeit des Schlafengehens).(7, 41) In einer Studie, die die Auswirkungen von Aerobic und Schlafhygiene-Edukation auf die Schlafqualität von Personen über 55 Jahren beobachtete, konnte sowohl eine Verbesserung der Schlafparameter als auch eine

Reduktion von depressiven Symptomen, Tagesschläfrigkeit und eine Verbesserung der Vitalität gezeigt werden.(45)

Zudem können psychotherapeutische Maßnahmen zur Beschwerden-Linderung führen. Hier kommen sowohl Entspannungsverfahren - vor allem das autogene Training und die progressive Muskelrelaxation - als auch kognitive Verhaltenstherapien mit Therapiemöglichkeiten wie Schlafrestriktion und paradoxer Intention zum Einsatz. Beim Verdacht auf eine psychiatrische oder organische Erkrankung sollte eine weitere differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen. Im Falle einer unzureichenden Therapie mit den bereits erwähnten Verfahren sollte eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden (Tabelle 3).(2, 41)

Ein optimales Schlafmedikament sollte zu keiner Veränderung des physiologischen Schlafs führen und möglichst niedrige Risiken für Kumulation, Toleranzbildung, Abhängigkeit und Atemlähmung bei Überdosis bergen. Zudem sollte eine möglichst rasche und vollständige Resorption gegeben sein.(11)

Bei leichten Schlafstörungen können pflanzliche Präparate wie beispielsweise Baldrian (*Valeriana officinalis*), Hopfen (*Humulus lupulus*), Passionsblume (*Passiflora*), Melisse (*Melissa officinalis*), Hafer (*Avena sativa*) oder Kawain Abhilfe schaffen. Die Evidenzlage dazu ist jedoch nicht ausreichend geklärt. Es scheint, dass die im Baldrian vorkommenden Valepotriate, die in chemischer Hinsicht instabilen Triesterverbindungen entsprechen, mit dem GABA_A-Rezeptor interagieren. Der exakte Wirkmechanismus ist allerdings nicht bekannt. Bemerkenswerterweise zeigt sich in den Studien zu Schlafstörungen auch ein sehr gutes Ansprechen auf Placebo ohne wesentliche Nebenwirkungen, sodass letztendlich die exakte Trennung pharmakologischer und psychologischer Effekte bei Schlafmedikamenten nicht sicher möglich erscheint.(2, 7, 11, 41)

Von Nutzen können weiters auch Nebenwirkungen anderer Pharmaka wie etwa Antihistaminika, beispielsweise Diphenhydramin, Doxylamin oder Promethazin, sein, da sie eine sedierende Wirkung über die zentrale H₁-Rezeptor-Blockade aufweisen. Diphenhydramin und Doxylamin wirken zudem anticholinerg, während Promethazin zusätzliche adrenolytische und antiserotonerge Effekte aufweist.(11) Der Einsatz von Antihistaminika bei älteren Patient*innen sollte allerdings kritisch hinterfragt werden, da es neben anticholinergen

Nebenwirkungen und deliranten Verhaltenszuständen auch zu Obstipation und Harnverhalt kommen kann.(10)

Chloralhydrat, ein Alkoholderivat, das in Österreich allerdings nicht mehr verwendet wird, kann ebenso zur Behandlung verwendet werden, wobei hier die Evidenzlage nicht eindeutig ist.(2, 10) Es greift am GABA_A-Rezeptor an, wodurch es zu einer vermehrten GABA-Wirkung kommt. Zudem wird die NMDA (N-Methyl-D-Asparat) -induzierte intrazelluläre Kalzium-Erhöhung gehemmt, wodurch der Tiefschlaf gefördert wird. Dem Vorteil der fehlenden muskelrelaxierenden Wirkung - vor allem bei sturzgefährdeten älteren Personen - ist eine geringe therapeutische Breite mit hohem Interaktionsrisiko gegenüberzustellen. Weiters besteht ein hohes Abhängigkeitspotential. Aufgrund dessen wird die Verwendung von Chloralhydrat nicht mehr empfohlen.(11, 16)

Bei Ein- und Durchschlafstörungen zeigt sich die Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten, zu denen Benzodiazepinhypnotika und „Z-Substanzen“ (z. B. Zopiclon und Zolpidem) gehören, als besonders wirksam. Die Wirkstoffe dieser Gruppe binden an eine spezifische Benzodiazepin-Bindungsstelle, vor allem an der α_1 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors, die zu einer Affinitätserhöhung des Rezeptors für GABA führen. Dadurch wird eine anxiolytische, sedierende bis hypnotische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkung vermittelt. Je nach Halbwertszeit können die Benzodiazepine in die drei Gruppen eingeteilt werden: kurz- (z. B. Triazolam, Wirkdauer 3-5 h), mittel- (z. B. Lorazepam, Wirkdauer 6-24 h) und langwirksame Benzodiazepine (z. B. Diazepam, Wirkdauer 24-72 h), wobei hauptsächlich die kurz- und mittelwirksamen Benzodiazepine in der Schlaftherapie verwendet werden. Die Z-Substanzen, Zolpidem und Eszopiclon binden selektiv die α_1 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors, was zu einer Verstärkung der Reaktionen auf GABA führt. Durch den spezifischeren Angriffspunkt, sollten Z-Substanzen in erster Linie hypnotische Wirkungen haben, wobei die Muskelrelaxation und antikonvulsive Wirkung geringer ausgeprägt sein sollte als bei den Benzodiazepinen.(10, 11, 28, 46, 47) Allerdings sollten diese Medikamente nur bei strenger Indikation und mit einer zeitlichen Frist von maximal drei bis vier Wochen und einem gezielten Ausschleichen verschrieben werden, da sie mit einem hohen Abhängigkeitspotential assoziiert sind.(7, 43) Darüber hinaus sollte insbesondere in der geriatrischen Bevölkerung ein genaues Monitoring unter bestenfalls niedrigmöglicher Dosierung und kurzmöglichster Einnahme

erfolgen, um eine Kumulation der Benzodiazepine am nächsten Tag („hang over“) zu vermeiden, da diese zu paradoxen Wirkungen wie einer Beeinträchtigung der Psychomotorik und damit assoziierten Stürzen führen können. Außerdem sollten die Patient*innen über ein mögliches Wiederauftreten der Insomnie nach Absetzen der Medikation hingewiesen werden.(2, 7) Schlafmittel wie Benzodiazepine und Barbiturate besitzen zwar eine schlafunterstützende Wirkung, allerdings führen sie bei langfristiger Einnahme zu einer Veränderung des natürlichen Schlafprofils und damit wiederum zu Schlafstörungen.(1)

Bei einer vorliegenden Depression sollte im Falle einer Schlafstörung ein sedierendes Antidepressivum, wie beispielsweise Mirtazapin, Trazodon oder Amitriptylin, verschrieben werden. In der klinischen Praxis werden sedierende Antidepressiva jedoch auch bei Insomnien ohne vorliegende depressive Erkrankung verschrieben („off-label“-Gebrauch). Darüber hinaus sollte zusätzlich eine kognitive Verhaltenstherapie in Betracht gezogen werden.(2, 7, 48) Der schlafanstoßende Effekt wird hier über eine 5-HT₂- sowie eine H₁-antagonistische, teilweise auch α_1 -adrenerge Blockade, vermittelt. Idealerweise sollten niedrige Dosierungen bevorzugt werden, um mögliche anticholinerge Nebenwirkungen zu vermeiden.(11) Besonders beim trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin sollte auf mögliche unerwünschte Wirkungen wie Mundtrockenheit, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen und kardiovaskuläre Effekte geachtet werden. Bei einer Verschreibung von Mirtazapin sollten Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Alpträume und Restless Legs Syndrom beachtet werden.(10)

Insomnien bei psychotischen Vorerkrankungen können mit atypischen Antipsychotika wie Quetiapin, Clozapin und Olanzapin therapiert werden. Ihre Wirkung erfolgt wie bei den Antidepressiva über eine 5-HT₂- sowie eine H₁-antagonistische, teilweise auch α_1 -adrenerge Blockade. Allerdings weisen diese Wirkstoffe neben der sedierenden Komponente im Vergleich zu Benzodiazepinen eine hohe Zahl an Nebenwirkungen, wie Hypotonie und anticholinerge Effekte auf. (2, 7, 11, 41) Aufgrund der mangelhaften Studienlage kann über die Wirkung von Antipsychotika auf Patient*innen mit primärer Insomnie laut der letztgültigen Leitlinie aufgrund der unzureichenden Datenlage keine Aussage getroffen werden.(2)

Das Hormon Melatonin wird bei älteren Patient*innen und Personen mit Jetlag empfohlen und ist sogar in manchen Ländern, wie beispielsweise den USA, ohne Rezept verfügbar.(7, 43) Allerdings gilt Melatonin eher wirksam bei zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen und

nicht bei Insomnien generell.(2) Es bindet an die Melatonin-Rezeptoren MT₁ bis MT₃. Am zirkadianen Rhythmus sind MT₁ und MT₂ beteiligt. Melatonin vermindert dabei die neuronale Erregbarkeit durch eine Erhöhung des ruhe- und spannungsabhängigen Kaliummembranpotentials im SCN und reguliert abhängig von der zirkadianen Phase Hormone wie Kortison und Gonadotropine.(11)

Indikation	Wirkstoff-Gruppe	Wirkstoff-Beispiele, Einzeldosis
Geringer Leidensdruck, Wunsch nach Medikation	Phytopharmaka	Baldrian 15-20 Tropfen
Durchschlafstörungen	Benzodiazepine, „Z-Substanzen“	Triazolam 0,125-0,25 mg Lorazepam 0,5-2 mg Zopiclon 3,75-7,5 mg
Einschlafstörungen	Benzodiazepine, „Z-Substanzen“	Triazolam 0,125-0,25 mg Lorazepam 0,5-2 mg Zolpidem 10 mg
Depressive Patient*innen mit Schlafstörung	Sedierende Antidepressiva	Amitriptylin 5-75 mg * Mirtazapin 7,5-15 mg * Trazodon 25-100 mg *
Schlafstörung mit psychiatrischer Komorbidität, Patient*innen mit Abhängigkeitsgefahr	Antipsychotika	Quetiapin 12,5-150 mg Olanzapin 5-10 mg Prothipendyl 40-120 mg Melperon 25-100 mg
Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	Antihistaminika	Diphenhydramin 25-50 mg Doxylamin 25-50 mg
Schlafstörung bei Älteren, Jetlag	Melatonin	Melatonin 2 mg

Tabelle 3: Wirkstoff-Übersicht zur Therapie von Schlafstörungen, modifiziert nach Abb. B-13.5 aus (41) und (2, 7, 10, 16)

* Anmerkung: Off-Label-Dosierung

Gegenstand aktueller pharmakologischer Forschungen ist außerdem das Orexin-System. Durch einen Antagonismus an den Orexin-Rezeptoren soll hier die aktivitätsfördernde Wirkung der

Orexine vermindert werden. Mit dem seit 2022 erhältlichen Wirkstoff Daridorexant, einem dualen Orexin-Rezeptor-Antagonist, ist somit ein weiteres Therapeutikum, welches bei Schlafstörungen indiziert ist, die über drei Monate bestehen und zu einer verminderten Tagesleistung führen, in den USA und manchen Ländern Europas wie Deutschland, Italien, Spanien und der Schweiz verfügbar.(11, 49-51) In Österreich ist der Wirkstoff seit Februar 2024 erhältlich.(51) Auch das MCH-System wird seit längerer Zeit als potenter Angriffspunkt zur pharmakologischen Insomnie-Therapie beforscht. Allerdings konnten bisher aufgrund seiner großen Bandbreite an Wirkungen und den damit einhergehenden Nebenwirkungen keine passenden Wirkstoffe entwickelt werden.(23)

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass akute Schlafstörungen ernst genommen werden müssen und eine befristete Medikation zur Besserung der Beschwerden führen kann. Bei chronischen Schlafstörungen hingegen sollte der Fokus nicht auf der pharmakologischen, sondern auf der verhaltenstherapeutischen Ebene liegen, da diese in vielen Fällen eine bessere Wirksamkeit zeigt.(41) Kommt es zu einer Chronifizierung der Schlafstörungen, kann es zu gesundheitlichen Folgen wie chronischen Schmerzsyndromen, Depressionen, Angstzuständen, Diabetes, Adipositas oder kardiovaskulären Erkrankungen kommen.(43)

Da die derzeit gebräuchlichen Medikamente zur Therapie von Insomnien wie schon erwähnt oft mit gravierenden Nebenwirkungen einhergehen, besteht großes Interesse an neuen potenten, aber gleichzeitig nebenwirkungsarmen Substanzen. Ziel dieser Diplomarbeit ist es, das therapeutische Potential der beiden neu beforschten Systeme, des Orexin- und des MCH-Systems sowie auch ihre Grenzen aufzuzeigen.(2, 7, 11, 23)

2. Material und Methoden

2.1.Literaturrecherche

Im Rahmen der Erstellung dieser Diplomarbeit wurden neue pharmakologische Ansatzpunkte zur Therapie von Insomnien thematisiert. Sowohl das Potential des Orexin-Systems mit seinen dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten als auch der aktuelle Forschungsstand des MCH-Systems wurde mithilfe einer ausführlichen Literaturrecherche unter Berücksichtigung der aktuellen Daten und Studien aufgezeigt.

Neben der Verwendung von Datenbanken wie PubMed und Google Scholar erfolgte die Erhebung der Informationen über Fachzeitschriften, aktuelle Leitlinien und Lehrbücher.

Zur gezielten Suche von relevanter Literatur wurden Schlagwörter wie beispielsweise *sleep disorders, novel therapies, pharmacological therapies, circadian rhythm, dyssomnias, sleep deprivation, sleep physiology, daridorexant, dual-orexin-receptor-antagonist, melanin-concentrating hormone, pharmacodynamics* usw. verwendet.

Um eine strukturierte Auflistung und Übersicht der verwendeten Quellen zu erlangen, wurde mithilfe des Zitierprogramms EndNote ein Literaturverzeichnis erstellt und im Anschluss an die Arbeit hinzugefügt.

2.2.Strukturierung der Diplomarbeit

Diese Diplomarbeit ist anhand des EMED-Schemas aufgebaut. In der Einleitung werden die Grundlagen, wie die Arten von Schlafstörungen, die Physiologie des Schlafs, der zirkadiane Rhythmus und die aktuellen Therapieoptionen erläutert. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse der neuen Wirkstoffe, inklusive ihrer pharmakologischen Eigenschaften präsentiert. Abgeschlossen wird die Arbeit durch eine Diskussion der erarbeiteten Ergebnisse, die die neuen Wirkstoffe mit Therapiealternativen vergleicht.

2.3.Datenanalyse

Die Arbeit wurde als narratives Review basierend auf Sekundärdaten ausgearbeitet. Es wurden sowohl Grundlagen-Informationen aus Fachbüchern als auch aktuelle Erkenntnisse und Daten

aus diversen Studien zitiert, die die Thematik beforschen. Diese Studien wurden anhand ihres Studiendesigns und der Güte ihrer Durchführung kritisch begutachtet und in die Arbeit aufgenommen, sofern sie objektiv, valide und signifikant waren.

3. Ergebnisse

3.1. Neue Therapieansätze von Schlafstörungen

3.1.1. Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist: Daridorexant

3.1.1.1. Allgemeine Informationen und Indikation

Daridorexant (Quviviq®) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten (DORA) und wurde am 7. Jänner 2022 erstmals in den USA von der United States Food and Drug Administration zur Therapie von Insomnien zugelassen.(49) Seit Februar 2024 ist Daridorexant auch in Österreich verfügbar.(51) Erhältlich sind Dosierungen von 25 und 50 mg, die peroral ein Mal pro Tag abends – ca. 30 Minuten vor dem Schlafengehen – eingenommen werden. Indiziert ist Daridorexant bei Schlafstörungen, die über drei Monate bestehen und mit einer verminderten Leistungsfähigkeit tagsüber einhergehen.(50)

In der Wirkstoffgruppe der DORA wurde bereits 2014 der Wirkstoff Suvorexant für die Therapie von Insomnien zugelassen. Obwohl dieses Arzneimittel die Schlafparameter unter Erhaltung der Schlafarchitektur verbesserte, zeigten sich jedoch sowohl Toleranz-Probleme als auch ein Überhang des Therapieeffekts über die Nacht hinaus. Auch unerwünschte Wirkungen wie Somnolenz, Fatigue, abnormale Träume und Mundtrockenheit konnten bei Suvorexant-Einnahme häufiger beobachtet werden als bei Placebo. Pharmakokinetisch konnte durch die lange Halbwertszeit ein morgendlicher sedierender Überhangseffekt nicht ausgeschlossen werden. Deshalb folgten weitere gezielte wissenschaftliche Untersuchungen, um eine Optimierung der pharmakologischen Eigenschaften zu erzielen.(52-54)

Das primäre Ergebnis von zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien an 156 Orten in 18 Ländern mit insgesamt 1854 Proband*innen bei einer Dosis von 50 mg Daridorexant und einer Therapie-Phase von drei Monaten war eine verkürzte Wachliegezeit nach Einsetzen des Schlafs (Wakefulness After Sleep Onset, WASO) und eine verbesserte Latenzzeit bis zum anhaltenden Schlaf (Latency to Persistent Sleep, LPS), die mittels Polysomnographie (PSG) nach dem ersten und dritten Monat festgestellt wurden. Darüber hinaus konnten sekundäre Erkenntnisse, wie eine Erhöhung der subjektiven totalen Schlafzeit (Self-Reported Total Sleep Time, sTST) und eine Verbesserung im Sleepiness Domain Score, der sich mittels Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) ermitteln lässt, festgestellt werden.(55) Der IDSIQ ermöglicht

Patient*innen über ihre Tagesleistung zu berichten und fokussiert sich auf drei Domänen: Aufmerksamkeit bzw. Kognition, Stimmung und Schläfrigkeit.(56)

Im Vergleich zur Z-Substanz Zolpidem konnten 50 mg Daridorexant zu einer vergleichbaren Änderung der Schlafparameter führen. Die Verkürzung der WASO nach Tag 1 und 2 betrug 47 Minuten (signifikanter Unterschied, $p < 0,001$) im Vergleich zur Baseline-Messung und bei Zolpidem 29 Minuten im Vergleich zur Baseline-Messung (nicht signifikanter Unterschied, $p = 0,155$). Am Ende des Beobachtungsmonats verkürzte sich die WASO bei Daridorexant um 48 Minuten (signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung, $p = 0,050$) bei Zolpidem um 36 Minuten (kein signifikanter Unterschied, p-Wert nicht angegeben). Die sTST zeigte eine signifikante dosisabhängige Veränderung unter Daridorexant-Einnahme ($p = 0,006$) und erhöhte sich nach einem Monat um 77 Minuten (p-Wert nicht angegeben), im Vergleich dazu bei Zolpidem um 53 Minuten (p-Wert nicht angegeben). Die LPS konnte bei Daridorexant nach Tag 1 und 2 um 37 Minuten ($p = 0,002$) reduziert werden, bei Zolpidem um 44 Minuten ($p < 0,001$). Nach einem Monat zeigte sich eine Verminderung der LPS um 35 Minuten (signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung, $p = 0,042$), bei Zolpidem um 45 Minuten (signifikanter Unterschied, p-Wert nicht angegeben).(52)

In Zusammenschau der Studienergebnisse konnte eine Verbesserung des Schlags bei Einnahme von 25 oder 50 mg Daridorexant über drei Monate beobachtet werden. Zusätzlich war eine Verbesserung der Tagesleistung nach einer Einnahme über ein bzw. drei Monate bei der Einnahme von 50 mg Daridorexant bei einem sehr milden Nebenwirkungsprofil zu erkennen.(55)

3.1.1.2. Wirkmechanismus

Ein Vorteil von Daridorexant ist, dass es durch die gezielte Blockade der Orexin-Rezeptoren zu keiner generellen Sedierung wie beispielsweise bei $GABA_A$ -Rezeptor-Agonisten kommt und die damit einhergehenden, oft schwerwiegenden Nebenwirkungen der globalen Sedierung vermieden werden können.(57) Darüber hinaus bleibt die Wirkung des Arzneimittels während längerer Einnahme erhalten ohne die Entwicklung einer Toleranz wie z. B. bei anderen Hypnotika. Eine Langzeit-Evaluation von mehr als einem Jahr ist jedoch noch ausständig. Des Weiteren kommt es im Gegensatz zu $GABA_A$ -Rezeptor-Agonisten zu keiner Somnolenz

inklusive den daraus resultierenden Stürzen sowie zu keinem Abusus-Potential, was Daridorexant für eine langfristige Therapie besser eignet.(29, 58) Nichtsdestotrotz haben 50 mg Daridorexant im Vergleich zu Placebo einen positiven Effekt auf die Schlafparameter und die schlafassoziierten Tages-Symptome (wie z. B. Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Verkehrs- oder Arbeitsunfälle).(55, 58)

Obwohl Daridorexant beim Aufwachen im Plasma detektiert werden konnte, zeigten sich dabei keine kognitiven Effekte wie Gedächtnis- oder Aufmerksamkeitsstörungen. Trotz der schlaffördernden Wirkung in einem 8-Stunden-Intervall, blieben währenddessen dennoch sowohl die Muskelkoordination und -stärke als auch das natürliche Aufwachen nach auditiven, aversiven und visuellen Stimuli erhalten, im Gegensatz zu GABA_A-Rezeptor-Modulatoren, wo die psychomotorischen Eigenschaften eingeschränkt werden. Während der Therapie mit Daridorexant wurden sowohl die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, das Lernvermögen als auch die Kognition nicht beeinflusst, wobei die Leistungsfähigkeit am Tag verbessert wurde.(29, 59, 60)

Bei Dosierungen zwischen 25 mg und 200 mg Daridorexant konnte keine Verlängerung der QT-Zeit detektiert werden, was keinen Hinweis auf Repolarisationsstörungen des Herzens gibt.(61) Bei Patient*innen mit milder bis moderater obstruktiver Schlafapnoe ohne CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), traten nach der Einnahme von Daridorexant 50 mg keine zusätzlichen respiratorischen Komplikationen auf. Allerdings müssen weitere Studien für Patient*innen mit CPAP erfolgen.(62) Auch Patient*innen mit moderater COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) wiesen keine Verschlechterung der respiratorischen Funktion bei der Einnahme von 50 mg Daridorexant auf, während sich ihre Schlafparameter verbesserten.(63)

3.1.1.3. Pharmakokinetik

Pharmakokinetisch zeigt sich bei gesunden Proband*innen keine Akkumulation des Wirkstoffes über längere Zeit. Daridorexant ist zu 99,7% an Plasmaproteine gebunden und hat eine Halbwertszeit von etwa acht Stunden, mit einer maximalen Plasmakonzentration nach ein bis zwei Stunden. Nach einer Mahlzeit mit hohem Kalorien- und Fettanteil wird die maximale Plasmakonzentration um 1,3 Stunden verzögert und um 16% verringert. Metabolisiert wird das

Arzneimittel hauptsächlich über das CYP3A4-System (89%). Die Metaboliten werden über die Faeces (57%) und den Urin (28%) ausgeschieden. Die pharmakokinetischen Eigenschaften werden nicht signifikant durch Alter, Geschlecht, Ethnizität, Körpergröße, verminderte Nierenfunktion (Cockcroft-Gault <30 ml/min, keine Dialyse) oder leichte Leberschädigung (Child-Pugh A) beeinflusst. Moderate Leberschädigung (Child-Pugh B) führt zu einer verlängerten Halbwertszeit des Wirkstoffs, weshalb eine Maximaldosis von 25 mg Daridorexant empfohlen wird. Zur Daridorexant-Einnahme bei schweren Leberschädigungen (Child-Pugh C) gibt es bislang keine Studiendaten. Aufgrund der veränderten Pharmakokinetik wird bei schwerer Leberschädigung der Wirkstoff jedoch nicht empfohlen.(50, 64-66)

3.1.1.4. Wechselwirkungen

Koadministrativ können 50 mg Daridorexant mit Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten wie Famotidin, die zur Hemmung der sauren Magensäure-Sezernierung und so zu einem höheren pH-Wert (basischeres Milieu) im Magen und damit veränderten Resorptionsbedingungen für Wirkstoffe führen, sowie mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) wie Citalopram, um die pharmakologische Sicherheit einer simultanen Therapie einer komorbiden Depression zu evaluieren, verabreicht werden. Auch mit Statinen wie Rosuvastatin oder anderen Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) -Substraten kann eine Dosis von 25 mg Daridorexant ohne relevante Veränderung der pharmakokinetischen Eigenschaften verabreicht werden. BCRP ist eine im intestinalen Epithelium und in Hepatozyten vorkommende Efflux-Pumpe, die für die Absorption, Verteilung und Elimination von Wirkstoffen und endogenen Substanzen sorgt. (67-69)

Alkohol-Konsum führt zu einer erhöhten maximalen Plasmakonzentration von Daridorexant und wird mit unerwünschten Nebenwirkungen wie Somnolenz, Kopfschmerzen, Fatigue, plötzlichem Einschlafen und Schwindel assoziiert. Deshalb wird von Alkoholkonsum während der Therapie mit Daridorexant abgeraten.(50, 70)

Bei Wirkstoffen, die wie Daridorexant über das CYP3A4-System verstoffwechselt werden, wird zu Vorsicht geraten, da die Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Intraconazol) oder moderaten (z. B. Efavirenz) bis starken (z. B. Rifampicin) CYP3A4-Induktoren zu starken Änderungen der Area Under the Curve (AUC) führt. Aus diesem Grund wird die gemeinsame

Verabreichung eines solchen Arzneimittels mit Daridorexant nicht empfohlen. Eine Ausnahme ist die Verwendung eines moderaten CYP3A4-Inhibitors wie Diltiazem, wobei lediglich eine Dosis von 25 mg Daridorexant, anstatt der normalerweise empfohlenen Dosis von 50 mg, eingenommen werden sollte. Ein besonderes Augenmerk sollte auch auf die Kombination mit anderen sedierenden Wirkstoffen gelegt werden. In diesem Fall sollte ebenso eine Dosis-Adjustierung durchgeführt werden, um exazerbierende Effekte oder andere unerwünschte Wirkungen, wie Aufmerksamkeits- und Vigilanz-Störungen, posturale Instabilität und gestörte visuelle und motorische Koordination, zu vermeiden.(50, 59)

3.1.1.5. Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen von Daridorexant waren allgemein mild und hatten eine vergleichbare Inzidenz zwischen den verschiedenen Interventionsgruppen (50 mg oder 25 mg Daridorexant, Placebo) der Phase-III-Studie von Mignot et al. aus dem Jahr 2022, bei der über insgesamt drei Monate 930 Proband*innen beobachtet wurden.(55) Bei Gruppe 1 mit 50 mg Daridorexant traten in 38% Nebenwirkungen auf, bei Gruppe 2 mit 25 mg Daridorexant ebenso 38% und bei Gruppe 3, die Placebo erhielt, kam es in 34% zu unerwünschten Symptomen, wobei sich die häufigsten Symptome in allen Gruppen als Nasopharyngitiden und Kopfschmerzen äußerten. Zu weiteren unerwünschten Symptomen zählten Schwindelgefühl, Müdigkeit, Übelkeit und Somnolenz. Selten traten Nebenwirkungen wie Schlafparalysen, hypnagoge oder hypnopompöse Halluzinationen (im Halbschlaf auftretende Sinnestäuschungen) und versehentliche Überdosierungen auf. Unerwünschte Wirkungen, die einen Therapieabbruch nach sich zogen, wurden bei 1% der Interventionsgruppe mit 50 mg, 2% der Proband*innen mit 25 mg und 3% der Placebo-Gruppe beobachtet. Berichte von Stürzen während der Einnahme von Daridorexant waren in den Verum-Gruppen sogar geringfügig seltener als in der Placebo-Gruppe.(39, 55)

Obwohl Nebenwirkungen bei 50 mg Daridorexant im Vergleich zu Zolpidem ähnlich oft auftraten (Daridorexant: 34%, Zolpidem: 40%), konnte ein Unterschied in der Art des Symptoms beobachtet werden. Kopfschmerzen (Daridorexant: 8,2%, Zolpidem: 10%) und Somnolenz (Daridorexant: 6,6%, Zolpidem: 5%) traten vergleichbar häufig auf, während Symptome wie Nasopharyngitis (Daridorexant: 3,3%, Zolpidem: 8,3%), Fatigue (Daridorexant:

0%, Zolpidem: 6,7%), Schwindel (Daridorexant: 0%, Zolpidem: 6,7%) und Übelkeit (Daridorexant: 1,6%, Zolpidem: 6,7%) in der Zolpidem-Gruppe häufiger zu verzeichnen waren.(52)

Laut der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Studie von Zammit et al. (2020), die in zehn Zentren in Deutschland und den USA durchgeführt wurde und die Sicherheit von Daridorexant bei insgesamt 58 älteren Patient*innen (≥ 65 Jahre) mit Insomnien überprüfte, wurde die Substanz insgesamt gut toleriert.(71) Die Proband*innen wurden nach der Screening-Phase einer 14 Tage langen einfachblinden Placebo-Phase unterzogen. Darauf folgte eine zufällige Zuordnung zu einer der Behandlungsgruppen (5, 10, 25 bzw. 50 mg Daridorexant oder Placebo). Die Einnahmen fanden während der insgesamt fünf Behandlungsperioden in zwei aufeinanderfolgenden PSG-Behandlungsnächten statt und wurden durch fünf- bis zwölf-tägige Auswaschphasen gefolgt. Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase wurde eine 30-tägige Sicherheitsbeobachtung durchgeführt. Sowohl die WASO, die LPS als auch die Leistungsfähigkeit am nächsten Tag konnten dosisabhängig verbessert werden, wobei die höhere Dosis von 50 mg bessere Wirkung zeigte. Die Nebenwirkungen in den Verum-Gruppen waren mit denen der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Fatigue (7% bei 50 mg, 2% bei Placebo), Nasopharyngitis (4% bei 50 mg, 0% bei Placebo), Gangunsicherheit (2% bei 50 mg, 0% bei Placebo) und Kopfschmerzen (2% bei 50 mg, 2% bei Placebo). Obwohl die Gangunsicherheit nur geringfügig erhöht war, sollte diesbezüglich noch eine Langzeitbeobachtung durchgeführt werden, da Stürze bei älteren Patient*innen schwerwiegende Folgen mit sich bringen können.(71)

Um eine potenziell notwendige Dosisreduktion bei geriatrischen Patient*innen zu evaluieren, erfolgte von Fietze et al. (2022) eine sekundäre Studien-Analyse, die die Auswirkungen von Daridorexant zwischen Proband*innen über 65 Jahren (364 Proband*innen) und jenen unter 65 Jahren (566 Proband*innen) für drei Monate verglichen hat. Diese kam zum Schluss, dass insbesondere ältere Patient*innen die höhere Dosis von 50 mg benötigen würden, um nicht nur die nächtlichen Schlafparameter, sondern auch die Leistungsfähigkeit tagsüber zu steigern. Zudem konnte beobachtet werden, dass kein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen oder verbleibende Effekte am Morgen im Vergleich zu den jüngeren Erwachsenen unter 65 Jahren

bestand. Daraus folgt, dass Patient*innen über 65 Jahren keine Dosisreduktion aufgrund ihres erhöhten Alters benötigen.(72)

In der Verschreibungs-Information der Europäischen Union sind weitere Warnhinweise enthalten wie: Warnung vor ZNS-depressiven Effekten (vor allem bei paralleler Einnahme von ZNS-depressiven Substanzen) und damit einhergehende Beeinträchtigungen untertags, potentielle Verschlechterung einer Depression oder suizidaler Gedanken, Schlafparalyse, hypnagoge oder hypnopompöse Halluzinationen, Kataplexie-ähnliche Symptome, komplexe Schlafverhaltensweisen (z. B. Schlafwandeln, Schlaffahren, Beteiligung an Aktivitäten ohne vollkommener Wachheit) und potentielle negative Effekte auf die respiratorische Funktion. Beim Auftreten von Symptomen der komplexen Schlafverhaltensweisen sollte die Einnahme von Daridorexant sofort beendet werden.(50, 73)

Bei der Verlängerungsstudie von Kunz et al. (2022), die sich auf die Langzeit-Sicherheit von Daridorexant fokussierte, wurden nach der bereits erwähnten 12-wöchigen Studie von Mignot et al. bei Proband*innen, die 10 mg, 25 mg oder 50 mg Daridorexant einnahmen, ein zusätzliches 40-wöchiges Einnahmeintervall angehängt (insgesamt 52 Wochen lange doppelblinde Einnahme). Dieses wurde von einer 30-tägigen Sicherheits-Follow-up-Phase gefolgt. Patient*innen, die in der 12-wöchigen Studie von Mignot et al. Placebo erhielten, wurden noch einmal randomisiert, um entweder 25 mg Daridorexant oder Placebo für die nächsten 40 Wochen zu erhalten. Insgesamt 801 Proband*innen erhielten mindestens eine Dosis Daridorexant bzw. Placebo, von denen 550 Proband*innen (68,4%) bis zum Schluss der Studie die Einnahme verfolgten. Es stellte sich nach 52-wöchiger Beobachtungszeit heraus, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen zwischen den Gruppen 35-40% betrug, wobei 91,2% davon milde oder moderate Symptome waren. Das häufigste Symptom war wieder in allen Gruppen die Nasopharyngitis (4,9% bei 10 mg, 4,9% bei 25 mg, 8,0% bei 50 mg, 4,7% bei Placebo, 8,7% bei Ex-Placebo/25 mg Daridorexant). Andere unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen, Stürze oder Somnolenz wurden in allen Gruppen in weniger als 3% der Fälle detektiert. Zudem traten keine Entzugssymptome nach Absetzen der Therapie auf. Wie bei den vorherigen Studien zeigten sich Verbesserungen im Schlaf und in der Leistung tagsüber.(58)

Muehlan et al. (2022) untersuchten bei 60 Proband*innen in den Niederlanden in einer Placebo- und aktiv-kontrollierten Cross-over-Studie den Einfluss von Daridorexant auf die

Verkehrstauglichkeit.(74) Jede*r Proband*in erhielt in separaten vier-tägigen Therapie-Phasen abends 50 mg oder 100 mg Daridorexant, 7,5 mg Zopiclon und Placebo. Die simulierte Fahrtauglichkeit wurde am ersten Tag nach der Einnahme (Tag 2) und nach mehrtägiger Einnahme (Tag 5) neun Stunden nach der Wirkstoff-Einnahme überprüft. Die Standard-Deviation der lateralen Position (SDLP), ein Maß für das Schwanken des Autos während des Fahrens entlang der Querachse, war das primäre Ergebnis und war bei Zopiclon signifikant erhöht im Vergleich zu Placebo, wodurch die Sensitivität des Tests bestätigt werden konnte. Am Tag 2 wurde bei Daridorexant 50 mg und 100 mg eine SDLP von 2,19 cm und 4,43 cm beobachtet. Am Tag 5 hingegen waren die vorab festgelegten SDLP-Grenzwerte von 2,6 cm bei Daridorexant unterschritten und statistisch kein signifikanter Unterschied zu Placebo zu erkennen. Allerdings zeigte Daridorexant eine verminderte selbstbeurteilte Fahrqualität und größere Anstrengung im Vergleich zu Placebo an Tag 2, nicht aber an Tag 5. Insgesamt konnte festgehalten werden, dass Daridorexant bei Proband*innen ohne Insomnie die simulierte Fahrleistung nach der ersten Dosis verschlechterte (Tag 2), nicht aber nach wiederholter Einnahme (Tag 5). Nichtsdestotrotz sollten die Patient*innen darauf hingewiesen werden, dass die Fahrtüchtigkeit am Morgen - besonders bei Neubeginn der Therapie - nach Einnahme des Wirkstoffs beeinträchtigt sein könnte.(50, 74)

3.1.1.6. Kontraindikationen

Daridorexant sollte nicht bei Patient*innen mit bekannter Narkolepsie, einer mit exzessiver Tagesschläfrigkeit und unkontrollierbaren Schlaf-Anfällen einhergehenden neurologischen Erkrankung, eingenommen werden, da diese durch einen Orexin-Mangel bedingt ist. Aufgrund des Wirkmechanismus der DORA, die Orexin-Rezeptoren zu blockieren, könnten die dualen Orexin-Rezeptor Antagonisten zu Narkolepsie-ähnlichen Symptomen führen.(50, 64, 73, 75)

An Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden keine Studien durchgeführt, weshalb die Verabreichung der Substanz nicht empfohlen ist. Ebenso unbekannt sind die Folgen der Einnahme bei Schwangeren, die Präsenz des Wirkstoffs in der Muttermilch sowie die Auswirkungen auf die Fertilität.(50)

Außerdem sollte der Wirkstoff – wie schon erwähnt – nicht mit starken Inhibitoren oder moderaten bis starken Induktoren des CYP3A4-Systems kombiniert werden. Aufgrund dessen

sollten Medikamente, die den Wirkspiegel von Daridorexant erhöhen, wie Antimykotika (Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Itraconazol), bestimmte Antibiotika (Clarithromycin), bestimmte HIV-Therapeutika (Ritonavir, Elvitegravir, Lopinavir) und bestimmte onkologische Therapeutika (Ceritinib, Idelalisib, Ribociclib, Tucatinib) nicht simultan eingenommen werden.(50, 59)

3.1.1.7. Vergleich zweier Randomized Controlled Trials (RCT)

Um einen genaueren Einblick in die getesteten Wirkstoffeigenschaften und deren Auswirkungen zu bekommen, folgt eine Analyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien, die Daridorexant als Schlafmittel untersucht haben. Diese Studien wurden primär aufgrund ihres Studiendesigns und ihrer Aktualität ausgewählt. Hierfür wurde einerseits die RCT „Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder“ von Dauvilliers et al. (2020) und andererseits die RCT „Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials“ von Mignot et al. (2022) verwendet.(52, 55)

3.1.1.7.1. Allgemeine Studien-Informationen

Die Studie von Dauvilliers et al. (Studie A) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte und aktiv-kontrollierte Dosis-Wirkungsbeziehungs-Phase-II-Studie, die in 28 Krankenhäusern und Schlafzentren in sechs Ländern (Deutschland, Ungarn, Israel, Spanien, Schweden und USA) realisiert wurde, wohingegen die Studie von Mignot et al. (Studie B) eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie ist. Studie B enthält zudem zwei Studien, die nachfolgend als Studie B.1. und B.2. bezeichnet werden. Diese beiden Studien testeten unterschiedliche Dosierungen von Daridorexant. Studie B.1. wurde in 75 Krankenhäusern und Schlafzentren in zehn Ländern (Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Serbien, Spanien, Schweiz und USA) durchgeführt, während Studie B.2. in 81 Krankenhäusern und Schlafzentren in elf Ländern (Belgien, Bulgarien, Kanada, Tschechische Republik, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Südkorea, Schweden und USA) umgesetzt wurde.(52, 55)

In Studie A wurden 359 Frauen und Männer zwischen 18 und 64 Jahren mit diagnostizierter Schlafstörung und vergleichbaren Eigenschaften zwischen den Gruppen mit 64% Frauenanteil, 89% Kaukasiern, einem mittleren Alter von 44,7 Jahren und einem mittleren BMI von 25,2 kg/m² eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1 mithilfe eines interaktiven Web-Response-Systems für die jeweiligen Gruppen: Placebo, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg Daridorexant oder 10 mg Zolpidem. Die Wirkungen von Zolpidem im Vergleich zu Placebo wurden separat analysiert und als explorativ betrachtet.(52)

Studie B besteht aus zwei Studien, die 930 (Studie B.1.) bzw. 924 (Studie B.2.) Proband*innen randomisierte, von denen 92% bzw. 93% die doppelblinde Therapie-Phase beendeten. Die Demographie verteilte sich auf eine Altersgruppe über 65 Jahre und auf einen Frauenanteil von 67% (Studie B.1.) bzw. 69% (Studie B.2.). Der höhere weibliche Probandinnen-Anteil und der hohe Anteil von Personen über 65 Jahren hängt mit dem gehäuften Auftreten von Schlafstörungen in diesen Risikogruppen zusammen. Die nachgewiesenen Wirkungen waren allerdings sowohl bei Erwachsenen unter 65 Jahren als auch bei über 65-Jährigen, bei beiden Geschlechtern und bei unterschiedlichen geografischen Standorten konsistent. Die Randomisierung erfolgte bei beiden Studien mittels interaktivem Response-Technology-System in einem 1:1-Verhältnis zwischen den jeweiligen untersuchten Gruppen: 50 mg, 25 mg Daridorexant oder Placebo bei Studie B.1. und 25 mg, 10 mg Daridorexant oder Placebo bei Studie B.2.(55)

Idorsia Pharmaceuticals Ltd., das Unternehmen, das Daridorexant auf dem Markt einführte, war bei beiden Studien (Studie A und B) involviert.(52, 55)

3.1.1.7.2. Studienaufbau

Phase	Dauvilliers et al. (2020) n=359	Mignot et al. (2022) Studie B.1.: n=930 Studie B.2.: n=924
1. Screening-Phase	14-28 Tage (inklusive einfachblinder Run-in-Phase)	7-18 Tage
2. Einfachblinde Placebo-Run-in-Phase		13-24 Tage

3. Doppelblinde Therapie-Phase	30 Tage	3 Monate
4. Einfachblinde Placebo-Run-out-Phase	1 Tag	7 Tage
Sicherheits Follow-up-Phase ODER Placebokontrollierte Verlängerungsstudie	30 Tage <i>n. e.</i>	23 Tage 9 Monate

Tabelle 4: Studienaufbau Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)

n. e., nicht erhoben

3.1.1.7.3. Beobachtete Parameter

Bei beiden Studien wurden folgende Parameter beobachtet, wobei die primären Endpunkte beider Studien die WASO und bei Studie B von Mignot et al. zusätzlich die LPS war. Die sekundären Endpunkte der Studie A von Dauvilliers et al. waren die LPS, sWASO sowie sLSO, während bei Mignot et al. die sTST und ISDIQ die sekundären Endpunkte waren.(52, 55)

Bei beiden Studien wurde die Substanz peroral ca. 30 Minuten vor dem Schlafengehen eingenommen.(52, 55)

Parameter	Beschreibung
Wakefulness After Sleep Onset (WASO)	Misst die wache Zeit nach dem Einschlafbeginn.
Latency to Persistent Sleep (LPS)	Misst die Zeit bis zum Einschlafen in einen persistierenden Schlaf.
Subjective Total Sleep Time (sTST)	Selbstberichtete (subjektive) gesamte Schlafdauer.
Total Sleep Time (TST)	Mittels PSG objektiv ermittelte Gesamtschlafdauer.
Insomnia Severity Index Score (ISI)	Fragebogen, der das Ausmaß der Insomnie befragt: Einschlafprobleme, Aufrechterhaltung des Schlafs, frühmorgendliche Aufwachprobleme, Schlaf-Unzufriedenheit, Beeinträchtigung der Tagesleistung, Wahrnehmbarkeit der Schlafprobleme durch andere sowie Schlaf-induzierter Stress. In einem Bereich von 0 bis 28 Punkten, wobei 0 Punkte keine Schlafprobleme und 28 Punkte schwere Insomnie bedeutet.(76)
Schlafstagebuch-Einträge	<u>Studie A:</u>

	<p>Die Visual Analogue Scales (VAS), welche Schlafqualität, Morgen-Schläfrigkeit, subjektive Tages-Aufmerksamkeit und Tages-Leistungsfähigkeit evaluieren, wurden jeweils morgens und abends in das Schlaftagebuch für vier Wochen eingetragen.</p> <p><u>Studie B:</u> Vom Screening bis zur Placebo-Run-out-Phase wurden morgendlich und abendlich Fragebögen ausgefüllt sowie die VAS und der Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) abgefragt. Veränderung vom Basiswert zu den Monaten 1 und 3 wurden erfasst und ermöglichten die Ermittlung der Leistungsfähigkeit tagsüber.</p>
--	--

Tabelle 5: Beobachtete Parameter in Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)

Zusätzlich wurden bei Studie A von Dauvilliers et al. unter anderem folgende Parameter in die Beobachtung eingeschlossen:

Parameter	Beschreibung
Subjective Latency to Sleep Onset (sLSO)	Misst die subjektiv wahrgenommene Zeit bis zum Einschlafen.
Subjective Wakefulness After Sleep Onset (sWASO)	Misst die subjektiv wahrgenommene wache Zeit nach dem Einschlafbeginn.

Tabelle 6: Beobachtete Parameter in Studie A von Dauvilliers et al. (2020) (52)

Studie B von Mignot et al. inkludierte unter anderem noch folgende Werte:

Parameter	Beschreibung
Proportionen der Schlafphasen	Wurden mittels PSG ermittelt.

Tabelle 7: Beobachtete Parameter in Studie B von Mignot et al. (2022) (55)

3.1.1.7.4. Einschlusskriterien

Bei Studie A von Dauvilliers et al. (2020) wurden Proband*innen mit einer Wakefulness After Sleep Onset (WASO) ≥ 30 min, einer Latency to Persistent Sleep (LPS) ≥ 30 min, einer Total Sleep Time (TST) < 420 min im Mittel über zwei Nächte und einem Insomnia Severity Index (ISI) Score ≥ 15 in die Studie aufgenommen.(52)

Inkludiert in Studie B von Mignot et al. (2022) wurden Proband*innen mit ≥ 18 Jahren, einer diagnostizierten Schlafstörung laut DSM-5 mit einer moderaten bis schweren Ausprägung bei einem ISI ≥ 15 , einer selbstberichteten Schlafstörung (≥ 30 min bis zum Einschlafen, ≥ 30 min wach während der Schlafzeit, selbstberichtete totale Schlafdauer $\leq 6,5$ h) an mindestens drei Tagen pro Woche für mindestens drei Monate vor dem Screening. Darüber hinaus mussten während der Placebo-Run-in-Phase folgende Polysomnographie (PSG) -Kriterien erfüllt werden: LPS ≥ 20 min, WASO ≥ 30 min und TST ≤ 7 h. Zu einer Exklusion führten Kriterien wie ein Mittagsschlaf über eine Stunde pro Tag an mehr als drei Tagen pro Woche, suizidale Gedanken oder Suizidversuche in der Vorgeschichte, akute oder chronische nicht therapierte psychiatrische Krankheit, starke Depression, Alkohol- oder Drogen-Abusus, ein Apnoe- oder Hypopnoe-Index von mehr als 15 Events pro Stunde (diagnostiziert mittels PSG), einem Event mit einer Sauerstoffsättigung unter 80%, einem periodischen Extremitäten-Bewegungs-Index (Periodic Limb Movement Index) ≥ 15 Events pro Stunde (diagnostiziert mittels PSG), einem Restless Legs Syndrom, eine Störung des zirkadianen Rhythmus, eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung oder eine Narkolepsie.(55)

3.1.1.7.5. Nachgewiesene Wirkung

Wakefulness After Sleep Onset (WASO)

Wie in Tabelle 8 ersichtlich kam es in beiden Studien bei 50 mg bzw. auch bei 25 mg Daridorexant zu einer signifikanten dosisabhängigen Reduktion der WASO im Vergleich zu Placebo. Bei Studie A konnte die WASO nach einem Monat um durchschnittlich 48 Minuten (vgl. Placebo: -33 min) reduziert werden (signifikantes Dosis-Wirkungsverhältnis, $p=0,050$), wohingegen bei Studie B.1. die WASO nach einem Monat signifikant um durchschnittlich 29 Minuten (vgl. Placebo: -6 min) reduziert werden konnte. Zolpidem in Studie A sowie Daridorexant in einer Dosierung von 10 mg in Studie B.2. führten zu keiner signifikanten Verminderung der WASO.(52, 55)

	Studie A – Dauvilliers et al.	Studie B.1. – Mignot et al.	Studie B.2. – Mignot et al.
	50 mg Daridorexant	50 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant
Tag 1 + 2	-47,1 min* $p < 0,0001$	n. e.	n. e.

Monat 1	-48,0 min <i>p=n. a.</i>	-29,0 min* <i>p<0,0001</i>	-24,2 min* <i>p=0,0001</i>
Monat 3	n. e.	-29,4 min* <i>p<0,0001</i>	-24,3 min* <i>p=0,0028</i>
	25 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant	10 mg Daridorexant
Tag 1 + 2	-37,7 min* <i>p=0,007</i>	n. e.	n. e.
Monat 1	-38,9 min <i>p=n. a.</i>	-18,4 min* <i>p<0,0001</i>	-15,3 min (<i>n. s.</i>) <i>p=0,37</i>
Monat 3	n. e.	-23,0 min* <i>p<0,0001</i>	-16,0 min (<i>n. s.</i>) <i>p=0,57</i>
	Placebo	Placebo	Placebo
Tag 1 + 2	-21,4 min	n. e.	n. e.
Monat 1	-33,8 min	-6,2 min	-12,6 min
Monat 3	n. e.	-11,1 min	-14,0 min

Tabelle 8: Übersicht Wakefulness After Sleep Onset (WASO) von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)

n. e., nicht erhoben; *n. s.*, nicht signifikant; *n. a.*, nicht angegeben; *signifikanter Unterschied

Latency to Persistent Sleep (LPS)

In Studie A konnte für die LPS eine signifikante dosisabhängige Reduktion der LPS an den Tagen 1 und 2 ($p<0,001$) im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Dieser Effekt konnte über das Beobachtungsmonat hinweg erhalten werden ($p=0,042$). Wie in Tabelle 9 dargestellt, war bei Dauvilliers et al. bei 50 mg Daridorexant eine Abnahme der LPS um 35 Minuten (vgl. Placebo: -28 min) zu beobachten, während bei Studie B.1. eine signifikante Abnahme von 31 Minuten (vgl. Placebo: -19 min) zu verzeichnen war. Die LPS verringerte sich signifikant in den Daridorexant-Gruppen der Studie B.1. in Abhängigkeit zur Dosis. Bei der 10 und 25 mg Daridorexant-Gruppe der Studie B.2. wurden nicht signifikante Verminderungen der LPS beobachtet. Mithilfe einer Log-Transformation in der Post-hoc-Analyse zeigte sich jedoch die Signifikanz für die LPS in der 25 mg Daridorexant-Gruppe aus Studie B.2 gegeben.(52, 55)

	Studie A – Dauvilliers et al.	Studie B.1. – Mignot et al.	Studie B.2. – Mignot et al.
	50 mg Daridorexant	50 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant ⁽¹⁾
Tag 1 + 2	-37,2 min* <i>p=0,002</i>	n. e.	n. e.
Monat 1	-35,8 min <i>p=n. a.</i>	-31,2 min* <i>p<0,0001</i>	-26,5 min* <i>p=0,030</i>
Monat 3	n. e.	-34,8 min*	-28,9 min*

		<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> =0,0053
	25 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant	10 mg Daridorexant
Tag 1 + 2	-34,2 min* <i>p</i> =0,009	n. e.	n. e.
Monat 1	-37,9 min <i>p</i> =n. a.	-28,2 min* <i>p</i> =0,0005	-22,6 min (n. s.) <i>p</i> =0,38
Monat 3	n. e.	-30,7 min* <i>p</i> =0,0015	-23,1 min (n. s.) <i>p</i> =0,32
	Placebo	Placebo	Placebo
Tag 1 + 2	-20,1 min	n. e.	n. e.
Monat 1	-28,4 min	-19,9 min	-20,0 min
Monat 3	n. e.	-23,1 min	-19,9 min

Tabelle 9: Übersicht Latency to Persistent Sleep (LPS) von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)

n. e., nicht erhoben; n. s., nicht signifikant; n. a., nicht angegeben; *signifikanter Unterschied; ⁽¹⁾ Anmerkung: Studie: nicht signifikant, Post-hoc-Analyse: signifikant

Subjective Total Sleep Time (sTST)

Die Zahlen aus Tabelle 10 zeigen bei Studie A von Dauvilliers et al. eine signifikante dosisabhängige Erhöhung der Subjective Total Sleep Time (*p*=0,006) sowie bei beiden Studien von Mignot et al. bei 50 mg bzw. auch bei 25 mg Daridorexant eine signifikante Erhöhung im Vergleich zu Placebo. Der größte Effekt war bei einer Dosis von 50 mg sichtbar, wo die sTST in Studie A nach einem Monat um ca. 77 Minuten (vgl. Placebo: 52 min) und in Studie B.1. um ca. 43 Minuten (vgl. Placebo: 21 min) bzw. nach drei Monaten um 57 Minuten (vgl. Placebo: 37 min) anstieg. Bei 10 mg Daridorexant wird in der Arbeit ein Anstieg der sTST beobachtet, wobei *p*-Werte von *p*=0,0009 nach einem Monat und *p*=0,0028 nach 3 Monaten als nicht-signifikant bezeichnet werden.(52, 55)

	Studie A – Dauvilliers et al.	Studie B.1. – Mignot et al.	Studie B.2. – Mignot et al.
	50 mg Daridorexant	50 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant
Woche 2	57,0 min <i>p</i> =n. a.	n. e.	n. e.
Monat 1	77,4 min <i>p</i> =n. a.	43,6 min* <i>p</i> <0,0001	43,8 min* <i>p</i> <0,0001
Monat 3	n. e.	57,7 min* <i>p</i> <0,0001	56,2 min* <i>p</i> <0,0001
	25 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant	10 mg Daridorexant
Woche 2	48,9 min <i>p</i> =n. a.	n. e.	n. e.
Monat 1	56,2 min	34,2 min*	41,0 min (n. s.)

	<i>p=n. a.</i>	<i>p=0,0013</i>	<i>p=0,0009</i>
Monat 3	n. e.	47,8 min* <i>p=0,033</i>	50,7 min (<i>n. s.</i>) <i>p=0,0028</i>
	Placebo	Placebo	Placebo
Woche 2	41,4 min	n. e.	n. e.
Monat 1	52,7 min	21,6 min	27,6 min
Monat 3	n. e.	37,9 min	37,1 min

Tabelle 10: Übersicht Subjective Total Sleep Time (sTST) von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)

n. e., nicht erhoben; *n. s.*, nicht signifikant, *n. a.*, nicht angegeben; *signifikanter Unterschied

Total Sleep Time (TST)

Bei der objektiv gemessenen Gesamtschlafdauer zeigte sich bei Studie A von Dauvilliers et al. (2020) nach Tag 1 und 2 ein signifikantes Dosis-Wirkungsverhältnis (p -Wert $<0,001$), das über das Beobachtungmonat hinweg erhalten werden konnte. Bei 50 mg Daridorexant konnte eine Erhöhung der TST nach einem Monat um 81 Minuten (Studie A) bzw. um 58 Minuten (Studie B.1.) beobachtet werden, wobei bei Studie B.1. und B.2. die Differenz der TST bei Einnahme und bei Baseline im Rahmen dieser Arbeit zur übersichtlicheren Darstellung der Ergebnisse berechnet wurden (siehe Δ Monat 1 und Δ Monat 3). Eine statistische Analyse wurde im Rahmen der Studie von Mignot et al. nicht durchgeführt. Vergleicht man die TST-Werte mit denen der sTST, kann eine Konkordanz der Ergebnisse beobachtet werden. Insgesamt konnte bei Studie B.1. nach dreimonatiger Einnahme von 50 mg Daridorexant eine objektive TST von insgesamt 6,49 Stunden erzielt werden.(52, 55)

	Studie A – Dauvilliers et al.	Studie B.1. – Mignot et al.	Studie B.2. – Mignot et al.
	50 mg Daridorexant	50 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant
Tag 1 + 2	81,4 min	n. e.	n. e.
Δ Monat 1	81,6 min	58,2 min	50,1 min
Δ Monat 3	n. e.	61,2 min	52,3 min
	25 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant	10 mg Daridorexant
Tag 1 + 2	69,7 min	n. e.	n. e.
Δ Monat 1	75,1 min	48,3 min	37,4 min
Δ Monat 3	n. e.	54,3 min	37,3 min
	Placebo	Placebo	Placebo
Tag 1 + 2	38,2 min	n. e.	n. e.
Δ Monat 1	60,0 min	29,4 min	34,0 min

Δ Monat 3	n. e.	38,3 min	36,3 min
-----------	-------	----------	----------

Tabelle 11: Veränderung der Total Sleep Time (TST) in Minuten von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)

n. e., nicht erhoben

Insomnia Severity Index Score (ISI)

Bei Studie A zeigte der ISI-Score keinen signifikanten Unterschied zwischen Daridorexant und Placebo bis zum 30. Tag.(52)

Die ISI-Scores von Studie B.1. und B.2. in den Monaten 1 und 3 waren in beiden Studien in beiden Daridorexant-Gruppen niedriger als in den Placebo-Gruppen. Allerdings liegen diesbezüglich keine statistischen Auswertungen vor. Die Differenz der ISI-Scores von der Baseline-Messung und der Messung nach der Einnahme wurde im Rahmen dieser Arbeit zur übersichtlicheren Darstellung selbst berechnet (siehe Δ Monat 1 und Δ Monat 3).(55)

	Studie A Dauvilliers et al.	Studie B.1. Mignot et al.	Studie B.2. Mignot et al.
	50 mg Daridorexant	50 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant
Δ Monat 1	-8,5 (n.s.)	-5,0	-5,1
Δ Monat 3	n. e.	-7,4	-7,0
	25 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant	10 mg Daridorexant
Δ Monat 1	-7,9 (n. s.)	-4,2	-4,7
Δ Monat 3	n. e.	-6,1	-7,0
	Placebo	Placebo	Placebo
Δ Monat 1	-7,7	-3,1	-3,8
Δ Monat 3	n. e.	-5,4	-5,5

Tabelle 12: Veränderung des Insomnia Severity Index Score (ISI) von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)

n. e., nicht erhoben; n. s., nicht signifikant

Schlafstagebuch-Einträge:

In der Studie von Dauvilliers et al. (2020) zeigten die selbst durchgeführten Schlafstagebuch-Einträge in allen Gruppen eine Verbesserung der Schlafparameter von der zweiten zur vierten Woche. Es wurden Parameter wie Schlafqualität, Morgenschläfrigkeit, Wachsamkeit tagsüber und Leistungsfähigkeit am Tag abgefragt.(52)

Bei Beobachtung der VAS konnte eine nicht-signifikante dosisabhängige Erhöhung unter Daridorexant-Einnahme verglichen zu Placebo in Woche zwei beobachtet werden. Diese Beziehung konnte in Woche vier allerdings nicht wiederbestätigt werden. Dieses Muster zeigte sich auch für Zolpidem im Vergleich mit Placebo.(52)

In der Studie von Mignot et al. (2022) zeigte sich lediglich in der 50 mg Daridorexant-Gruppe eine signifikante Reduktion des IDSIQ, da hier sowohl die nächtlichen als auch die tageszeitlichen Variablen verbessert wurden. Bei niedrigeren Dosierungen kam es zu keiner signifikanten Reduktion des IDSIQ, da hier dosisabhängig nur die Schlafvariablen und nicht die Tages-Parameter beeinflusst wurden.(55)

Die VAS-Ergebnisse für Schlaftiefe und -qualität in der Studie von Mignot et al. waren in den Daridorexant-Gruppen höher als in den Placebo-Gruppen. Es liegen allerdings keine statistischen Vergleichsauswertungen vor.(55)

Weitere Parameter:

In Studie A von Dauvilliers et al. (2020) konnte bei der Subjective Latency to Sleep Onset (sLSO) nach einem Monat eine nicht signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung ($p=0,107$) festgestellt werden. Ebenso zeigte sich bei Zolpidem eine nicht signifikante Veränderung der sLSO nach einem Monat ($p=0,055$). (52)

Im Gegensatz zur sLSO zeigten sich die anderen beiden subjektiven Schlafparameter, die Subjective Wakefulness After Sleep Onset (sWASO) und die Subjective Total Sleep Time (sTST) ein signifikantes Dosis-Wirkungsverhältnis, bei einem p-Wert von 0,045 nach vier Wochen bei der sWASO und einem p-Wert von 0,006 bei der sTST.(52)

Die Proportionen der Schlafphasen und die Schlafkontinuität wurden in Studie B von Mignot et al. (2022) in allen Gruppen erhalten.(55)

	sLSO	sWASO
	50 mg Daridorexant	50 mg Daridorexant
Woche 2	-18,2 min <i>p=n. a.</i>	-31,2 min <i>p=n. a.</i>
Woche 4	-23,5 min (<i>n. s.</i>) <i>p=0,152</i>	-36,8 min (<i>n. s.</i>) <i>p=0,053</i>

	25 mg Daridorexant	25 mg Daridorexant
Woche 2	-15,3 min <i>p=n. a.</i>	-28,2 min <i>p=n. a.</i>
Woche 4	-17,9 min (<i>n. s.</i>) <i>p=0,939</i>	32,9 min (<i>n. s.</i>) <i>p=0,190</i>
	Placebo	Placebo
Woche 2	-15,6 min	-22,0 min
Woche 4	-17,5 min	-25,2 min

Tabelle 13: Subjective Latency to Sleep Onset (sLSO) und Subjective Wakefulness After Sleep Onset (sWASO) von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) (52)

n. s., nicht signifikant; n. a., nicht angegeben

3.1.1.7.6. Nebenwirkungen

Die Ermittlung der Nebenwirkungen in der Studie von Dauvilliers et al. (2020) erfolgte mittels Nebenwirkungs-Berichten, körperlichen Untersuchungen, Evaluation der Vitalparameter, EKG und klinischen Laborwerten. Zudem wurde eine potenzielle Morgen-Schläfrigkeit jeden Morgen nach der PSG mittels VAS, Karolinska Sleepiness Scale (KSS), Sheehan Disability Scale (SDS), Digit Symbol Substitution Test (DSST) und einem neurologischen Status (inkl. Gangprüfung, Tandem-walking und Romberg Test) analysiert. Die PSGs wurden zwei Tage zum Screening und zur Erstellung einer Baseline, an den Tagen 1 und 2, 15 und 16, 28 und 29 sowie 30 durchgeführt. Suizidalität wurde mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) bei jeder Kontrolle überprüft. Adverse Events of Special Interest (AESIs) wie z. B. Narkolepsie-ähnliche Events, komplexe Schlafverhaltensweisen oder suizidales Verhalten wurden von einem unabhängigen Safety-Board blind begutachtet. Eine Rebound-Insomnie wurde als Veränderung der Basiswerte zum einfachblinden Placebo-Tag 30 mittels PSG-Parametern wie WASO, LPS und TST untersucht. Eventuell auftretende Entzugserscheinungen wurden innerhalb von 24 Stunden nach dem Behandlungsende mit dem Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ) untersucht.(52)

Bei der Studie von Mignot et al. (2022) erfolgte die Ermittlung der Nebenwirkungen sehr ähnlich. Ein besonderes Augenmerk wurde auf spezielle Nebenwirkungen gelegt, die ein unabhängiges Safety-Board vorab definiert hatte. Verbleibende Wirkstoff-Effekte am nächsten Morgen wurden mittels Veränderungen der Basiswerte der VAS-basierten Morgenschläfrigkeit

ermittelt. Um eine Rebound-Schlafstörung zu erkennen, wurde die Veränderung der WASO und der LPS von den Basiswerten zur ersten Nacht der Placebo-Run-out-Phase und die Veränderung der sTST von den Basiswerten zum Mittelwert über eine Woche in der Run-out-Phase beobachtet. Um Entzugssymptome zu ermitteln, wurde der BWSQ herangezogen. Eventuelle Suizidgedanken wurden mittels C-SSRS detektiert.(55)

Die Inzidenz von Nebenwirkungen bei Studie A betrug 35% bei 5 mg Daridorexant, 38% bei 10 mg, 38% bei 25 mg und 34% bei 50 mg. Im Vergleich dazu betrug die Inzidenz bei Placebo 30% und bei 10 mg Zolpidem 40%. Zu den häufigsten unerwünschten Symptomen in den Daridorexant-Gruppen zählten Kopfschmerzen (<10%), Somnolenz (<7%), Diarrhoe (<5%), Fatigue (<5%) und Nasopharyngitis (<3,4%). Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, traten bei vier Proband*innen auf und präsentierten sich als Zahninfektion (1 Person, 10 mg Daridorexant), Arthralgien, Kopfschmerzen, Schmerzen in einer Extremität, Nierenschmerzen (letztere vier Symptome dieselbe Person betreffend, 1 Person, 10 mg Daridorexant), Angioödem (1 Person, 50 mg Daridorexant) und Angstzustände (1 Person, 10 mg Zolpidem). Es traten weder Tode noch suizidales oder selbstverletzendes Verhalten auf. Die Vitalparameter (Blutdruck, Körpergewicht, EKG und Laborwerte) wiesen keine therapiebezogenen Änderungen auf.(52)

In Studie B.1. und B.2. waren die jeweiligen Prävalenzen der Nebenwirkungen vergleichbar. Auch das Alter schien eine untergeordnete Rolle zu spielen, da die unerwünschten Symptome vergleichbar häufig zwischen den Proband*innen unter und über 65 Jahren auftraten. Es bestätigte sich keine Dosisabhängigkeit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen. Nasopharyngitiden und Kopfschmerzen zeigten sich als häufigste unerwünschte Symptome. Eine oder mehrere Nebenwirkungen traten bei Studie B.1. bei 50 mg Daridorexant in 38% auf, bei 25 mg in 38% und bei Placebo in 34% der Fälle. Studie B.2. lieferte fast idente Zahlen mit 39% bei 25 mg, 38% bei 10 mg und 33% bei Placebo. Zum Auftreten von mehr als einer schwerwiegenden Nebenwirkung kam es bei Studie B.1. bei 1% bei 50 mg Daridorexant, 1% bei 25 mg und 2% bei Placebo. Studie B.2. präsentierte wieder annähernd gleiche Ergebnisse mit 1% bei 25 mg Daridorexant, 1% bei 10 mg und 1% bei Placebo.(55) Weitere Nebenwirkungen werden in Tabelle 13 zusammengefasst.

Unerwünschte Wirkung (%)	Studie A Dauvilliers et al.			Studie B.1. Mignot et al.			Studie B.2. Mignot et al.		
	50 mg	25 mg	Plac.	50 mg	25 mg	Plac.	25 mg	10 mg	Plac.
Häufigkeit ≥ 1 NW	34	38	30	38	38	34	39	38	33
Häufigkeit ≥ 1 schwerwiegenden NW	1,6	0	0	1	1	2	1	1	1
Therapieabbruch aufgrund ≥ 1 NW	1,6	0	0	1	2	3	1	2	2
Nasopharyngitis	3,3	0	6,7	6	7	6	4	10	5
Kopfschmerzen	8,2	8,3	1,7	6	5	4	5	4	4
Schwindel	0	0	1,7	2	2	1	2	1	1
Fatigue	0	5,0	3,3	2	2	1	4	2	1
Somnolenz	6,6	6,7	5,0	2	4	2	3	2	1
Sturz	n. e.	n. e.	n. e.	<1	<1	3	1	1	1
Infektion des oberen Respirationstrakts	n. e.	n. e.	n. e.	<1	<1	1	1	2	2
Exzessive Tagesschläfrigkeit	(2)	(2)	(2)	<1	1	<1	1	<1	<1
Schlafparalyse	n. e.	n. e.	n. e.	<1	<1	0	1	0	0
Halluzinationen	n. e.	n. e.	n. e.	0	<1	0	1	0	0
Suizidgedanken oder Selbstverletzendes Verhalten	0	0	0	0	0	0	<1	<1	0
Kataplexie	n. e.	n. e.	n. e.	0	0	0	0	0	0
Komplexe Schlafverhaltensweisen	n. e.	n. e.	n. e.	0	0	0	0	0	0
Diarrhoe	0	5,0	3,3	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Akzidentelle Überdosis	n. e.	n. e.	n. e.	3	1	2	1	1	<1
Übelkeit	1,6	3,3	0	2	<1	1	1	1	1
Gangunsicherheit	0	0	1,7	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.

Tabelle 14: Übersicht unerwünschter Wirkungen von Studie A (Dauvilliers et al., 2020) und Studie B (Mignot et al., 2022) (52, 55)

n. e., nicht erhoben; NW, Nebenwirkung; Plac., Placebo; ⁽²⁾ Anmerkung: vier Proband*innen berichteten in Studie A über AESIs (10 mg: 1 Person; 25 mg: 1 Person; 50 mg: 2 Personen) die zur Kategorie „Narkolepsie“, Unterkategorie „exzessive Tagesschläfrigkeit“ gezählt wurden - laut dem ISB sind diese AESIs allerdings aufgrund der klinischen Daten wahrscheinlich nicht aus dem Narkolepsie-Spektrum; (52, 55)

In Studie B.1. stürzte bei 50 mg und 25 mg Daridorexant je eine Person, während bei Placebo acht Proband*innen einen Sturz meldeten. Bei Studie B.2. stürzten je drei Personen in der 25 mg Daridorexant- und in der Placebo-Gruppe sowie vier Proband*innen in der 10 mg Daridorexant-Kohorte. Suizidgedanken oder selbstverletzendes Verhalten hatten zwei

Proband*innen, bei denen präexistierende psychische Erkrankungen vorlagen (paranoide Schizophrenie und Depression). Das unabhängige Safety-Board ging daher nur von einer potenziellen Verbindung zur Therapie aus. Ein Tod (Herzstillstand) wurde aufgrund anderer Vorerkrankungen nicht in Assoziation mit der Therapie von 25 mg Daridorexant gebracht. Therapieabbrüche, die durch Nebenwirkungen begründet wurden, traten in beiden Studien (B.1. und B.2.) in der Placebo-Gruppe häufiger als in den Daridorexant-Gruppen auf.(55)

Sowohl in Studie A als auch in Studie B gab es keine Evidenz für Medikamentenabusus, Rebound-Schlafstörungen oder Entzugssymptome.(52, 55)

In Studie A konnte auch kein dosisabhängiger Effekt auf die Morgenschläfrigkeits-Scores (Karolinska Sleepiness Scale (KSS), Sheehan Disability Scale (SDS), Digit Symbol Substitution Test (DSST)) gefunden werden.(52)

3.1.1.7.7. Résumé der beiden Randomized Controlled Trials

Sowohl Studie A als Phase-II-Studie als auch Studie B als Phase-III-Studie konnten ein sicheres und effektives Wirkungsprofil von Daridorexant zeigen, indem sie die oben genannten Schlafparameter im Vergleich zu Placebo verbesserten. Da die Studien sehr oft die gleichen oder ähnliche Scores und Messparameter verwendeten, sind die Ergebnisse gut für Gegenüberstellungen geeignet. In beiden Studien konnte nachgewiesen werden, dass Daridorexant zur Reduktion von WASO und LPS führte und damit die sTST erhöhte. Darüber hinaus zeigten beiden Studien (A und B) keinen Geschlechterunterschied bei der Veränderung der Schlafparameter.(52, 55)

Die Wirkung des Medikaments war abhängig von der eingenommenen Dosis. Bei einer Dosis von 50 mg zeigte sich zusätzlich zur Schlafverbesserung auch eine Verbesserung der Leistung tagsüber. Während 50 mg Daridorexant sowohl die Schlaflatenz- als auch die Schlaferhaltungsparameter verbesserte, konnte Zolpidem lediglich zu einer Verbesserung der Schlaflatenzparameter führen, was sich an der nicht signifikanten Veränderung der WASO abzeichnet. Ebenso konnte veranschaulicht werden, dass Daridorexant die Schlafarchitektur erhielt und die Verhältnisse der Schlafphasen nicht veränderte. Dank seines gut steuerbaren pharmakokinetischen Profils wurden ca. 80% des Wirkstoffs nach acht Stunden eliminiert und

es kam zu keiner Akkumulation bei wiederholter Einnahme. Es wurden keine klinisch relevanten therapieinduzierten speziellen Nebenwirkungen detektiert. Die AESI, die bei Studie A bei vier Proband*innen auftraten, wurden nicht mit Narkolepsie-ähnlichen Symptomen, suizidalem Verhalten oder Medikamentenabusus assoziiert. Unterschiedlich war das seltenere Auftreten von Somnolenz bei Studie B im Vergleich zu Studie A, sowie das seltenere Auftreten von Nasopharyngitiden bei der Studie A als bei Studie B. Davon abgesehen war allerdings das Auftreten und die Art der Nebenwirkungen vergleichbar zwischen den beiden Studien. Es konnte keine erhöhte Morgenschläfrigkeit nach der Einnahme von Daridorexant festgestellt werden, was sich durch die kurze Halbwertszeit erklären lässt. Ebenso konnten keine Entzugssymptome oder Toleranzentwicklungen detektiert werden. Zusammenfassend präsentierte sich ein neuer, potenter Wirkstoff bei milden Nebenwirkungen für Patient*innen mit Insomnien.(52, 55)

3.1.2. Melanin-Concentrating Hormone (MCH)

3.1.2.1. Wirkmechanismus

Die MCH-Peptide binden an zwei G-Protein-gekoppelten-Rezeptoren: MCH-Rezeptor 1 (MCHR1) und MCH-Rezeptor 2 (MCHR2).(33)

Das MCHR1-Protein und seine codierende mRNA sind im ZNS von Säugetieren weit verbreitet wie beispielsweise in der hippocampalen Formation, im Subiculum, der basolateralen Amygdala, der Schalenregion des Nucleus accumbens, dem Nucleus ventromedialis hypothalami, dem Nucleus arcuatus hypothalami und der Zona incerta. In den meisten dieser Regionen gibt es eine anatomische Korrelation zwischen den MCHR1 und den MCH-immunoreaktiven Fasern. Durch die verschiedenen Orte, an denen MCH agiert, lässt sich auf seine große Bandbreite an Funktionen schließen, wie beispielsweise motivierte Verhaltensweisen, Essverhalten sowie reproduktives Verhalten.(33)

Da MCHR2 nicht bei allen Tieren vorkommt, weiß man über diesen Rezeptor noch wenig. Die Verteilung der MCHR2-mRNA ähnelt der von MCHR1 und kommt vor allem im Hypothalamus, im Hippocampus und in der Amygdala vor.(33) Die beiden Rezeptoren haben allerdings unterschiedliche primäre Strukturen und sind sich lediglich in ca. 40% ihrer Aminosäuresequenzen ähnlich.(23) MCHR2 koppelt an $G_{\alpha q}$ -Proteine, die genaue Funktion dieses Rezeptors ist allerdings noch immer nicht vollständig geklärt.(33)

Wird MCHR1 vom MCH-Peptid aktiviert, könnte eine Kopplung zu G_{α_i} , G_{α_o} und $G_{\alpha_{q/11}}$ Proteinen erfolgen, die diverse intrazelluläre Signalwege aktivieren. Eine Aktivierung von MCHR1 durch MCH hat vermutlich einen inhibitorischen Effekt auf Neuronen, wenn es über G_{α_i} und G_{α_o} Proteine gekoppelt wird. Diese Kopplung führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und vermindert die Produktion von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP), was wiederum weitere Effektoren wie die Proteinkinase A inhibiert und damit zu einer verminderten neuronalen Erregbarkeit führt. Allerdings könnte MCHR1 auch über G_{α_o} (potenziell über die $G_{\beta\gamma}$ Untereinheit) oder $G_{\alpha_{q/11}}$ gekoppelt werden, was in einer MAP-Kinase-Aktivierung über eine Ras- oder Raf-Aktivierung und einer Erhöhung des Calcium-Spiegels über Inositol Triphosphat und Phospholipase C oder Proteinkinase C -Aktivierung resultiert. Erhöhte intrazelluläre Calcium-Spiegel gehen wiederum mit einer gesteigerten neuronalen Erregbarkeit einher.(23, 35)

Das MCH-System kann so entweder einen inhibitorischen oder exzitatorischen Effekt auf die jeweiligen Hirnregionen haben kann, je nachdem wie die intrazelluläre Bindung an den Rezeptoren der postsynaptischen Neuronen erfolgt und abhängig von der präsynaptischen Freisetzung von Glutamat oder GABA und/oder MCH inklusive seinen verschiedenen Cotransmittern, wie den Neuropeptiden EI (Glutamin-Isoleucin) und GE (Glycin-Glutaminsäure).(23)

Mehrere Studien nehmen an, dass MCH-Neurone entweder GABA oder Glutamat, möglicherweise aber auch beide freisetzen, da die MCH-Neurone Schlüsselenzyme wie die Glutamatdecarboxylase (GAD) 67 und 65 zur GABA-Synthese sezernieren.(77-79) Unterstützend zu dieser Vermutung befinden sich laut aktuellen Studienergebnissen auf den MCH-Neuronen vesikuläre GABA-Transporter, die GABA vom neuronalen Cytoplasma in den synaptischen Spalt transportieren.(30, 80)

Glutamat fungiert im Gehirn von Säugetieren primär als exzitatorischer Neurotransmitter.(81) Im glutamatergen System kann Glutamat einen exzitatorischen Impuls auslösen, indem es die Glutamat-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran glutamaterger Neuronen aktiviert.(82) Im GABAergen System hingegen kann Glutamat den inhibitorischen Tonus von GABA erhöhen, indem es die präsynaptischen Glutamat-Rezeptoren aktiviert.(83) Die Wirkung von Glutamat hängt somit von der Lokalisation der aktivierten Rezeptoren ab.(84)

Die Komplexität dieser Mechanismen widerspiegelt die vielen Funktionen, an denen MCH beteiligt ist und auch die Tatsache, dass dieses System noch immer nicht komplett verstanden wird.(23)

3.1.2.2. Beeinflussung des Schlafs

Eine klinische Studie, die den Zusammenhang von MCH und Orexinen bei Patient*innen mit zentraler Hypersomnie mittels Radioimmunoessay im Liquor untersuchte, beobachtete – anders als erwartet – eine signifikante Verminderung von MCH. Allerdings konnte nach der Exklusion von zwei Patient*innen mit posttraumatischer Insomnie keine signifikante Relation mehr hergestellt werden. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen MCH- und Orexin-Konzentrationen oder des Schweregrads der Tagesschläfrigkeit gefunden werden. Somit konnte

die Hypothese, dass MCH bei zentralen Hypersomnien wie der Narkolepsie erhöht sein könnte, nicht bestätigt werden.(85)

Durch optogenetische Aktivierung von MCH-Neuronen im lateralen Hypothalamus konnte bei Mäusen gezeigt werden, dass non-REM- und REM-Schlaf induziert werden konnte. Dazu sollte ergänzt werden, dass Nagetiere nachtaktiv sind und sie daher in der Nacht normalerweise wach sind. Während des Tags konnte durch die optogenetische Aktivierung lediglich der REM-Schlaf erhöht werden. Darüber hinaus zeigte sich eine verbesserte Schlafintensität, die mittels Delta-Wellen ermittelt wurde. Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung eines schlaffördernden Effekts von aktiven MCH-Neuronen.(86) Eine andere Studie zeigte, dass die optogenetische Aktivierung von MCH-Neuronen am Beginn einer REM-Episode die REM-Schlafdauer verlängerte, nicht allerdings die non-REM-Schlafdauer. Dieser Erkenntnisgewinn lässt vermuten, dass die Aktivierung von MCH-Neuronen, möglicherweise durch Hemmungen von Erregungskreisläufen im Gehirn von Säugetieren, den REM-Schlaf erhält. Die Effekte auf den non-REM-Schlaf sind hingegen noch weitgehend unklar.(31) Um die teilweise uneinheitlichen Ergebnisse von optogenetischen Studien aufzuklären, wurde versucht mittels chemogenetischer Aktivierung, die im Vergleich zur optogenetischen Aktivierung eine längere Wirkung besitzt, das MCH-System besser zu verstehen. Im Zuge dessen wurde eine selektive Zerstörung von MCH-Neuronen durch eine genetisch gezielte Diphtherie-Toxin-Deletionsmethode durchgeführt, um die Veränderung vom Schlaf-Wach-Rhythmus zu sehen. Bei Mäusen zeigten die Versuche, dass die zielgerichtete chemogenetische Aktivierung von MCH-Neuronen zu einem REM-Schlaf-Anstieg führt, ohne den non-REM-Schlaf zu beeinflussen. Die Deletion der MCH-Neurone führte zu einem veränderten Tag-Nacht-Rhythmus, ohne die totalen Mengen von REM-Schlaf und Wachheit zu beeinflussen. Insgesamt konnte somit veranschaulicht werden, dass die Aktivierung von MCH-Neuronen den REM-Schlaf antreibt und ihre Anwesenheit notwendig ist, um eine normale tageszeitliche Schwankung von REM-Schlaf und Wachzustand zu gewährleisten.(87)

Da die MCH-Neuronen auch andere Neuropeptide wie das cocaine- and amphetamin-regulated transcript (CART), Nesfatin-1 und andere Neurotransmitter wie Glutamat enthalten, wurde die Frage aufgeworfen, ob diese auch eine Rolle bei der REM-Schlaf-Regulation spielen könnten. Vermutungen zufolge soll insbesondere Glutamat für die REM-Schlaf-Regulation notwendig

sein, da es in den MCH-Neuronen als primärer und rasch reagierender Neurotransmitter fungiert. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die vesikulären Glutamat-Transporter, die für die synaptische Freisetzung von Glutamat notwendig sind, von MCH-Neuronen bei Mäusen deletiert. Danach wurden die veränderten MCH-Neuronen chemogenetisch aktiviert und die Menge, Architektur und tageszeitliche Schwankung von Schlaf-Wach-Perioden untersucht sowie verifiziert, ob sie noch immer den REM-Schlaf unterstützen. Die Resultate zeigten, dass MCH-Neurone ohne vesikulären Glutamatrezeptor den REM-Schlaf in der Dunkelperiode bei Mäusen verminderten, die Gesamtschlafdauer aber unverändert blieb. Die prozentualen Anteile von Wachzustand, non-REM- und REM-Schlaf waren während des gesamten Tages und den Licht- und Dunkelperioden nicht signifikant unterschiedlich von den Mäusen mit intakter Glutamat-Transmission von MCH-Neuronen. Insgesamt konnte somit die aufgestellte Hypothese nicht bestätigt werden, da auch MCH-Neuronen ohne funktionierende Glutamat-Transmission den REM-Schlaf unterstützen konnten.(88)

Die beschriebenen opto- und chemogenetischen Manipulationen von MCH-Neuronen beweisen, dass durch sie das Schlafverhalten bei Nagetieren moduliert werden kann. Allerdings setzen die MCH-Neuronen, wie bereits erwähnt, auch andere Neurotransmitter frei, die nicht an den MCH-Rezeptoren binden und genauso einen Einfluss auf die Schlaf-Regulation oder andere Funktionen haben könnten. Deshalb ist die Interpretation von Studien zu den MCH-Neuronen hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz komplexer, als die des MCH-Peptids oder des MCH-Rezeptors.(23)

Untersuchungen mit bilateralen Mikroinjektionen von 50 ng und 100 ng MCH-Peptid in den horizontalen Schenkel des Diagonalen Bandes von Broca zeigten die Effekte auf die Schlafvariablen während der Licht-Phase von Ratten. Die Daten wurden mittels EEG und EMG über sechs Stunden nach den Injektionen gesammelt. Während der ersten zwei Stunden konnte sowohl eine signifikante Verringerung der Wachheit als auch bei 100 ng MCH eine signifikant reduzierte REM-Schlaf-Latenz, eine erhöhte REM-Schlafdauer und eine erhöhte Anzahl an REM-Schlaf-Episoden beobachtet werden. Diese Studien-Resultate führten zur Vermutung, dass das basale Vorderhirn an den Effekten von MCH auf den Wachzustand und den REM-Schlaf über eine Deaktivierung von cholinergen, glutamatergen und GABAergen Zellen beteiligt ist.(89) Interessanterweise führen die cholinergen, glutamatergen und GABAergen

Zellen des basalen Vorderhirns physiologisch zu einer Unterstützung des Wachzustands.(89-91)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie, die unilaterale Mikroinjektionen von MCH in den rechten Locus coeruleus (LC) bei Ratten durchführte. Dabei zeigte sich, dass 200 ng MCH den REM-Schlaf während der ersten, zweiten und dritten zwei-Stunden-Beobachtungsintervalle erhöht. Schon bei 100 ng MCH konnte ein signifikanter Anstieg des REM-Schlafs während den ersten zwei Stunden nachgewiesen werden. Generell erhöhte sich die Anzahl an beobachteten REM-Schlaf-Episoden im Beobachtungszeitraum. Dieser REM-Schlaf-fördernde Effekt wurde hier der Deaktivierung der noradrenergen Neuronen durch MCH zugeschrieben.(92)

Um den Einfluss von MCH auf den non-REM-Schlaf genauer zu verstehen, wurden bei Ratten Injektionen in den Nucleus praeopticus ventrolateralis (VLPO), der als Schlüsselakteur bei der Generierung von non-REM-Schlaf gilt und in die benachbarte dorsale Area praeoptica verabreicht. Unilaterale Injektionen von MCH in diese Regionen hatten keinen Einfluss auf das Schlafverhalten. Bilaterale Injektionen von 100 ng MCH hingegen verlängerten den leichten Schlaf und auch die totale non-REM-Schlafdauer. Jedoch war kein Einfluss auf den REM-Schlaf wahrzunehmen. Daraus folgt, dass die beidseitige Verabreichung von MCH in den VLPO und die dorsale laterale Area praeoptica die Entstehung von non-REM-Schlaf fördert, ohne den REM-Schlaf zu beeinflussen.(93)

Ein Versuch mit systemischer Verabreichung wurde mittels subkutaner MCHR1-Antagonisten Injektion durchgeführt. Dabei wurden Ratten zwei verschiedene MCHR1-Antagonisten verabreicht und die Veränderung der Schlaf-Wach-Architektur beobachtet. Beide Substanzen führten in den ersten vier Stunden nach der Verabreichung zu einer dosisabhängigen Abnahme der Dauer des Tiefschlafs. Zudem wurde der REM-Schlaf und der „Intermediate Stage Sleep“, der zwischen dem non-REM- und dem REM-Schlaf auftritt und mit einer Abwesenheit von Körperbewegungen einhergeht, vermindert, während das aktive und passive Aufwachen vermehrt auftraten. Die Latenz zum Tiefschlaf und zum REM-Schlaf wurde bei der Injektion höherer Dosen signifikant vermehrt. Es konnte kein homöostatischer Rebound des Tiefschlafs festgestellt werden, im Gegensatz zum REM-Schlaf, bei dem ein Rebound in der dunklen Phase beobachtet werden konnte. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die Antagonisierung von MCHR1 einen Einfluss auf die Schlafregulation hat. Bei therapeutischer Verabreichung dieser

Antagonisten sollten die Konsequenzen auf den Schlafzyklus nicht vergessen werden. Besonders die Verminderung des Tiefschlafs und der dadurch fehlenden Erholung kann zu einer beeinträchtigten Gedächtnis-Konsolidierung führen.(94)

Im Gegensatz dazu erhielt eine Studie, die MCHR1-Antagonisten oral bei Ratten verabreichte, andere Resultate. Hier konnte im EEG keine Veränderung der Schlaf-Wach-Parameter festgestellt werden.(95)

Bei MCHR1-Knockout Mäusen, wo das MCHR1-Gen deletiert wurde, konnte bei Beobachtung der Schlafparameter paradoxerweise eine Erhöhung des REM-Schlafs beobachtet werden.(96) Da dieses Ergebnis nicht mit den vorherigen Beobachtungen des MCH-Systems zusammenpasst, wird vermutet, dass die beobachteten Schlafänderungen durch sekundäre Mechanismen von MCH-beeinflussten Funktionen oder durch einen kompensatorisch entwickelten Mechanismus durch die Gen-Deletion entsteht.(23)

3.1.2.3. Paradoxe Schlaf

Paradoxe Schlaf (PS) ist erkennbar durch eine EEG-Aktivierung mit Wellen niedriger Amplitude in höheren Frequenzbereichen (15-25 Hz) und verstärkter Thetaaktivität (4-7 Hz), dem Verschwinden von Muskel-Tonus und dem Auftreten von schnellen Augenbewegungen (REM). Angesichts der Ähnlichkeit des EEGs während des REM-Schlafs und dem des Wachzustandes wird dieses Schlafstadium als „paradoxe“ Schlaf bezeichnet. Charakteristisch dafür sind zudem eine vermehrte Durchblutung und Sauerstoffverbrauch des Gehirns, erhöhte Blutdruckwerte, gesteigerte Herz- sowie Atemfrequenz, erhöhte Temperatur sowie vermehrtes Träumen im Vergleich zu den anderen Schlafstadien.(1, 8, 10) Im Gegensatz dazu wird der Slow-Wave-Schlaf (SWS), der ein Teil des non-REM-Schlafs ist, durch das Auftreten von Delta-Wellen identifiziert. Die anatomischen Strukturen, die in der Entstehung von PS verwickelt sind, befinden sich im Hirnstamm. Besonders glutamaterge und GABAerge Neuronen scheinen eine bedeutende Rolle im Entstehungsprozess von PS zu spielen. Es wird vermutet, dass der Übergang zum PS durch glutamaterge Neuronen, die sich im Nucleus tegmentalis posterolateralis befinden, gefördert wird. Diese permanente glutamaterge Aktivierung stammt vom lateralen und ventrolateralen periaquäduktalen Grau (vlPAG) und vom Wegfall der GABAergen Inhibition, die normalerweise während der Wachheit und dem SWS

aktiv ist. Der REM-Schlaf steht in Assoziation mit der Traumaktivität.(97) Bei Gesunden wechseln sich die non-REM-Phasen und die REM-Phasen periodisch ab. Beide Schlafphasen sind an der Konsolidierung von Gedächtnis und Lernen beteiligt.(23)

Da die MCH-Neuronen primär als Inhibitoren angesehen werden, entstand die Hypothese, dass sie die „REM-Schlaf-unterdrückenden“-Regionen im Mittelhirn hemmen würden, um damit wiederum den REM-Schlaf zu fördern. Diese Region setzt sich aus dem vIPAG und dem lateralen Tegmentum pontis (LPT) zusammen. Zur Prüfung dieser Hypothese wurden die MCH-Rezeptoren in der vIPAG und dem LPT optogenetisch gehemmt. Parallel dazu wurden die MCH-Neuronen chemogenetisch aktiviert. Es stellte sich heraus, dass die REM-Schlaf-Transitionen durch die MCHR-Inhibition signifikant reduziert wurden und auch die Erhöhung von REM-Schlaf-Transitionen nach chemogenetischer Aktivierung verhinderte. Daraus kann geschlossen werden, dass das vIPAG und das LPT als Schaltknopf für MCH-Neuronen in der Regulation des REM-Schlafs dienen.(98)

Um ein genaueres Verständnis von den Wirkungen des MCH-Peptids zu bekommen, fanden diesbezüglich in anderen Projekten genauere Untersuchungen statt. In einer Studie wurden über intracerebroventrikuläre Injektionen von MCH und NaCl die Schlafphasen und ihre Dauer untersucht, um zu überprüfen, ob MCH eine aktive Rolle in der Regulation des paradoxen Schlafs (PS) spielt. Laut den Resultaten führten die Injektionen zu einem dosisabhängigen Anstieg von PS (bis zu 200%) und von Slow-Wave Schlaf (bis zu 70%). Als Fazit erlangte MCH die Bezeichnung eines stark hypnogen-wirkenden Peptids, das in der Modulation von PS durch seine weitverbreiteten Projektionen im ZNS eine Schlüsselrolle einnehmen könnte.(99)

Als weitere Schlaf-Inhibitoren kommen auch monoaminerge Neuronen, wie serotonerge und noradrenerge Neurone in Frage. Sie sind wach-aktiv und wirken Wachheit-unterstützend. Damit führen auch sie zu einer REM-Schlaf-Unterdrückung.(100) Dennoch haben monoaminerge Neuronen auch das Potential, den REM-Schlaf, beispielsweise über das LPT, zu modulieren.(25)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das MCH-System erwiesenermaßen eine Rolle bei der Schlaf-Regulation – insbesondere beim REM-Schlaf - spielt. Beim non-REM-Schlaf sind die Funktionsmechanismen von MCH noch nicht ausreichend geklärt, sodass sich darüber nur

unsichere Aussagen machen lassen. Von besonderer Bedeutung in der zukünftigen Erforschung sind die unterschiedlichen Rollen des MCH-Neurons, -Peptids und -Rezeptors.(23)

Zurzeit gibt es auch noch keine Hinweise dafür, dass MCH eine Schlüsselrolle bei einer bestimmten Schlafstörung spielt. Nichtsdestotrotz könnte MCH therapeutisch relevant sein, indem es schlafmodulierende Effekte, beispielsweise bei der Narkolepsie mit Kataplexie, ausübt. Diese möglichen Wirkungen sind allerdings noch wenig erforscht und derzeit noch diskussionsbedürftig.(23)

3.1.2.4. Arzneimittel-Forschung

Aufgrund der zahlreichen Funktionen von MCH gestaltet sich die Wirkstoff-Entwicklung als äußerst herausfordernd, weil mit einer Wirkung auch zahlreiche Nebenwirkungen einhergehen.(101) Von besonderem pharmakologischen Interesse ist der MCHR1-Antagonismus in Bezug auf die Unterdrückung der appetitsteigernden Effekte von MCH.(102)

Die ersten MCHR1-Antagonisten, die entwickelt wurden, waren Peptide. Diese hatten jedoch eine hohe Empfindlichkeit gegenüber proteolytischen Abbaumechanismen und eingeschränkte Fähigkeiten in der Überquerung zellulärer Membranen bzw. der Blut-Hirn-Schranke. Daher bekamen „Small Molecules“ mehr Bedeutung. Obwohl seit vielen Jahren an einem Wirkstoff gegen Adipositas geforscht wird, wurden diese Studien meistens wegen unerwünschten Nebenwirkungen abgebrochen.(23) Als besondere Herausforderung stellte sich der Ether-à-go-go-Related Gene (hERG) Kanal dar. Da dieser eine ähnliche Bindungsstelle wie der MCHR1 hat, haben viele MCHR1-antagonistische Wirkstoffe auch eine hohe Affinität zu ihm. Allerdings wirkt er kardiotoxisch, was zu einer lebensbedrohlichen QT-Zeit-Verlängerung führen kann und das Nebenwirkungsprofil der Substanzen erheblich verschlechtert. Allerdings hofft man zukünftig mit der Hilfe von Vorhersagemodellen, die auf maschinellem Lernen und computergestützter Chemie basieren, diese Probleme zu beseitigen und einen noch selektiveren Wirkstoff zu entdecken.(101, 103) Neben der Interaktion mit dem hERG-Kanal gibt es aber auch Schwierigkeiten mit der Bioverfügbarkeit, der metabolischen Stabilität, der Blut-Hirn-Schranke-Permeabilität und der Rezeptor-Selektivität.(103)

Im Jahr 2021 berichtete das Unternehmen Harmony Biosciences über die Entwicklung eines MCHR1-Antagonisten gegen Narkolepsie mit Kataplexie. Die Firma möchte in einer Phase-II-Studie die neue Substanz HBS-102 weiter testen. (23) Es wird auf eine antikataplektische Wirkung des neuen Wirkstoffs gehofft. Narkolepsie geht mit einem Orexin-Mangel einher, während die MCH-Neuronen unbeeinträchtigt bleiben. Dadurch entwickelte sich die Hypothese, dass womöglich eine Imbalance des REM-regulierenden Systems zu den für die Narkolepsie typischen REM-Schlaf-Dysfunktionen führt. Um diese Hypothese zu testen, wurden MCH-Neuronen bei Mäusen mit Narkolepsie chemogenetisch aktiviert, während das Signalisieren von MCH pharmakologisch blockiert wurde. Es zeigte sich, dass die Mäuse ohne Orexine ein häufigeres Auftreten von abnormen Einbrüchen in den REM-Schlaf hatten, die sich sonst als Kataplexie und kurze Latenzzeiten beim Übergang in den REM-Schlaf (Short Latency REM, SLREM) äußerten. Der MCHR1-Antagonist SNAP 94847 konnte einen nahezu vollständigen Rückgang von SLREM und Kataplexie bewirken. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass MCH-Neuronen den REM-Schlaf unter physiologischen Bedingungen fördern, aber ihre Aktivität bei narkoleptischen Mäusen zu abnormalen Einbrüchen von REM-Schlaf in den non-REM-Schlaf und die Wachheit triggern, was wiederum zu SLREM und Kataplexie führt.(104)

4. Diskussion

Schätzungen zufolge leidet jeder zehnte Mensch in der Bevölkerung unter therapiebedürftigen Schlafstörungen.(7) Obwohl dieses Krankheitsbild, welches mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert ist, primär auf psychoedukativer und psychotherapeutischer Ebene therapiert werden sollte, ist dennoch oft eine pharmakologische Therapie notwendig.(11) Da die Anwendung von gebräuchlichen Schlafmitteln wie beispielsweise Benzodiazepinen oft gravierende Nebenwirkungen wie Abhängigkeit und Sturzgefahr mit sich bringen, besteht großes Interesse an neuen Wirkstoffen.(2, 7, 11)

Seit November 2022 ist in der EU ein neues Medikament mit dem Wirkstoff Daridorexant zur Therapie von Insomnien zugelassen, das auch seit April 2024 in Österreich erhältlich ist.(51) Dieser duale Orexin-Rezeptor-Antagonist führte laut der Studie von Mignot et al. bei einer Dosis von 50 mg zu einer verminderten nächtlichen Wachliegezeit (WASO) nach drei Monaten um durchschnittlich 29 Minuten (Placebo: 11 min). Zudem erhöhte sich die subjektive totale Schlafenszeit (sTST) nach drei Monaten um 57 Minuten (Placebo: 37 min). Die Latenzzeit bis zum Schlaf (LPS) konnte nach drei Monaten um 34 Minuten (Placebo: -23 min) reduziert werden. Darüber hinaus verbesserten sich der Insomnia Severity Index Score (ISI), die Visual Analogue Scales (VAS) sowie der Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ).(55)

Im Vergleich zu Zolpidem, einer „Z-Substanz“, führten 50 mg Daridorexant laut der Studie von Dauvilliers et al. zu vergleichbaren Veränderungen der WASO, sTST und LPS. Bei Zolpidem konnte allerdings eine nicht signifikante Verbesserung der WASO beobachtet werden, wohingegen Daridorexant sowohl die Schlaflatenz- als auch die Schlaferhaltungsparameter signifikant verbesserte. Obwohl Nebenwirkungen insgesamt ähnlich oft auftraten (Daridorexant: 34%, Zolpidem: 40%), konnte ein Unterschied in der Art der Symptome beobachtet werden. Während Kopfschmerzen und Somnolenz vergleichbar häufig auftraten, waren Symptome wie Nasopharyngitis, Fatigue, Schwindel und Übelkeit in der Zolpidem-Gruppe häufiger zu verzeichnen.(52)

Nebenwirkungen traten bei 50 mg Daridorexant entsprechend der Beobachtungen von Mignot et al. (2022) in ca. 38% der Fälle auf, wobei auch in der Placebo-Gruppe 34% der Proband*innen unerwünschte Wirkungen verzeichneten. Die häufigsten Symptome dabei waren

Nasopharyngitiden und Kopfschmerzen.(55) Im Vergleich der Studien von Mignot et al. und Dauvilliers et al. (2020) war ein leichter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Nasopharyngitiden und Somnolenz zu sehen. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik und derselben Prävalenz von Nasopharyngitiden in der 50 mg Daridorexant- und der Placebo-Gruppe bei Mignot et al. stellt sich jedoch die Frage, ob die Ursache der Nasopharyngitis überhaupt auf die Anwendung von Daridorexant zurückgeführt werden kann. Ähnlich gestaltet es sich im Falle der Somnolenz, da die Placebo-Gruppen sowohl bei Dauvilliers et al. (50 mg Daridorexant: 6,6%, Placebo: 5%) als auch bei Mignot et al. (50 mg Daridorexant: 2%, Placebo: 2%) vergleichbare Prävalenz-Werte zu der 50 mg Daridorexant-Gruppe aufwiesen. Hinweise für Morgenschläfrigkeit, Abhängigkeit, Entzugssymptome oder Toleranzentwicklung konnten nicht detektiert werden. Auch bei älteren Personen waren die Nebenwirkungen mit denen bei jüngeren Proband*innen vergleichbar. Im Falle einer CYP3A4-Induktoren- oder -Inhibitoren-Einnahme sollte je nach Präparat eine Dosisreduktion auf 25 mg oder ein alternatives Arzneimittel in Erwägung gezogen werden. Somit scheint Daridorexant eine sichere, nebenwirkungsarme, aber dennoch wirksame Substanz in der Behandlung von Insomnien zu sein. (50, 52, 55, 71)

Obwohl das Ausmaß des Nutzens von Daridorexant, nicht nur hinsichtlich der Involvierung des Pharma-Unternehmens Idorsia Pharmaceuticals Ltd, welches Daridorexant auf dem Markt einführte, in die Studie von Mignot et al. kritisch hinterfragt werden muss, konnten bei den klinischen Studien von Mignot et al. (2022) und Dauvilliers et al. (2020) vergleichbare signifikante Verbesserungen der Schlafparameter gezeigt werden. Darüber hinaus bestand während der Einnahme ein geringes Nebenwirkungs-Risiko-Profil und kein Abhängigkeitsrisiko wie beispielsweise bei Benzodiazepinen. Deshalb bestätigte auch die European Medicines Agency (EMA) die Zulassung des neuen Wirkstoffs, da er insgesamt mehr Vorteile als Risiken mit sich bringe. Abzuwägen ist jedoch das Kosten-Nutzen-Verhältnis, da für Quiviviq® derzeit ein annähernd fünffacher Preis im Vergleich zu Benzodiazepinen besteht. Darüber hinaus sollten bei langfristiger Einnahme des Präparats über mehr als ein Jahr zur Sicherheit noch weitere Untersuchungen erfolgen, um mögliche langfristige Folgen zu detektieren.(55, 58, 105-108)

Das MCH-System, als Gegenspieler der Orexine, ist ein bewiesenermaßen involviertes System in der Schlafphysiologie. Allerdings ist es an multiplen Funktionen des Gehirns beteiligt, weshalb ein pharmakologisches Eingreifen auch Effekte auf anderen, unerwünschten Ebenen verursacht.(33, 101)

Bei Ratten zeigten die MCH-Neurone während des REM-Schlafs maximale Aktivität, während sie im Wachzustand inaktiv waren.(38) Studien zufolge sind die MCH-Neurone an der Synthese und Freisetzung von GABA und Glutamat beteiligt und besitzen schlaffördernde Eigenschaften.(30) Untersuchungen mit bilateralen Mikroinjektionen von 50 ng und 100 ng MCH-Peptid in den horizontalen Schenkel des Diagonalen Bandes von Broca zeigten schlaffördernde Effekte. Es konnte sowohl eine signifikante Verringerung der Wachheit als auch bei 100 ng MCH eine signifikant reduzierte REM-Schlaf-Latenz, eine erhöhte REM-Schlafdauer und eine erhöhte Anzahl an REM-Schlaf-Episoden beobachtet werden.(89) Durch optogenetische Aktivierung von MCH-Neuronen konnte bei Mäusen gezeigt werden, dass non-REM- und REM-Schlaf induziert werden konnte.(86) Eine andere Studie zeigte, dass die optogenetische Aktivierung von MCH-Neuronen am Beginn einer REM-Episode die REM-Schlafdauer verlängerte, nicht allerdings die non-REM-Schlafdauer.(31)

Durch eine optogenetische Hemmung von MCH-Rezeptoren in der vlPAG und dem LPT und paralleler chemogenetischer Aktivierung von MCH-Neuronen konnte eine Verminderung der REM-Schlaf-Transitionen bewirkt werden.(98) Diese Wirkung des MCHR1-Antagonismus ist insbesondere bei der Narkolepsie mit Kataplexie, die mit REM-Schlaf-Anfällen einhergeht oder bei anderen Indikationen, die die Inhibition des REM-Schlafs als Ziel haben, von besonderem Interesse. Deshalb ist es wenig verwunderlich, dass ein derartiger Wirkstoff (HBS-102) aktuell im Unternehmen Harmony Biosciences beforscht und in einer Phase-II-Studie getestet wird.(104)

Einige MCHR1-Antagonisten wurden außerdem bereits in der pharmakologischen Adipositas-Bekämpfung beforscht. Allerdings mussten diese Studien aufgrund von ungünstigen pharmakologischen Eigenschaften wie Bioverfügbarkeits-Problemen und CYP-Interaktionen abgebrochen werden.(23)

Ob derzeit noch weitere MCHR1-Antagonisten zur Therapie von anderen Schlafstörungen entwickelt werden ist unklar. Sinnvoll könnten sie auch in der Therapie der Depression sein, da

depressive Patient*innen oft zu viel schlafen, eine geringere REM-Schlaf-Latenzzeit zeigen und längere Zeit im REM-Schlaf verweilen. Unter Antidepressiva-Einnahme hingegen wird der REM-Schlaf stark reduziert. REM-Schlafdeprivation kann so bei einer vorliegenden Depression therapeutische Folgen haben. Allerdings ist die Verflechtung von REM-Schlaf und Depressionen sehr komplex und es gibt noch keine klare Evidenz dafür, ob ein derartiger pharmakologischer Eingriff Vorteile mit sich bringt oder eher schadet.(23)

Da allerdings die Relevanz und auch der monetäre Aspekt in der Findung eines potenten Wirkstoffs bei Schlafstörungen enorm ist, besteht weiterhin großes Interesse am MCH-System. Jedoch muss die Frage geäußert werden, ob nicht alternative Wirkstoffklassen wie z. B. Orexine bessere Ergebnisse erzielen könnten. (23)

Fest steht, dass mehr Forschung zu MCH und insbesondere seiner Rolle im Schlaf benötigt wird, um die Selektivität potenzieller neuer Substanzen zu erhöhen. Die große Herausforderung wird bei der Entwicklung eines Medikaments nach wie vor die große Bandbreite bleiben, in der MCH wirkt. Zudem muss die Funktion vom MCHR2 genauer verstanden werden, da durch die ähnliche Liganden-bindende Domäne davon ausgegangen werden kann, dass eine neue Substanz nicht nur zum MCHR1, sondern auch zum MCHR2 eine hohe Affinität haben wird.(23)

Literaturverzeichnis

1. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Brenner B. Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
2. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Insomnie bei Erwachsenen. 2017 05.02.2024. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/063-003>.
3. Saper CB, Fuller PM. Wake-sleep circuitry: an overview. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:186-92.
4. Mangold SA, J MD. Neuroanatomy, Reticular Formation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
5. Ma MA, Morrison EH. Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
6. Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 4. Auflage ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2008.
7. Falkai P, Laux G, Deister A, Möller H-J. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 7. vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021.
8. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Berlin: Springer; 2019.
9. Pace-Schott EF, Hobson JA. The Neurobiology of Sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews Neuroscience.* 2002;3(8):591-605.
10. Kasper s, Hofmann P, Erfurth A, Frey R, Högl B, Jenny T, et al. Schlafstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen. *CliniCum neuropsy.* 2012(Sonderausgabe November 2012).
11. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
12. Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. *Curr Biol.* 2017;27(22):R1237-r48.
13. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002;418(6901):935-41.
14. Rasmussen ES, Takahashi JS, Green CB. Time to target the circadian clock for drug discovery. *Trends Biochem Sci.* 2022;47(9):745-58.
15. Kramer A, Lange T, Spies C, Finger AM, Berg D, Oster H. Foundations of circadian medicine. *PLoS Biol.* 2022;20(3):e3001567.
16. Stuck B, Maurer J, Schredl M, Weeß H-G. Praxis der Schlafmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.

17. Hanifin JP, Lockley SW, Cecil K, West K, Jablonski M, Warfield B, et al. Randomized trial of polychromatic blue-enriched light for circadian phase shifting, melatonin suppression, and alerting responses. *Physiology & Behavior*. 2019;198:57-66.
18. Tuft C, Matar E, Menczel Schrire Z, Grunstein RR, Yee BJ, Hoyos CM. Current Insights into the Risks of Using Melatonin as a Treatment for Sleep Disorders in Older Adults. *Clin Interv Aging*. 2023;18:49-59.
19. Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, Scheer F. Impact of Circadian Disruption on Cardiovascular Function and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(10):767-79.
20. Nassan M, Videnovic A. Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(1):7-24.
21. Duffy JF, Zitting KM, Chinoy ED. Aging and Circadian Rhythms. *Sleep Med Clin*. 2015;10(4):423-34.
22. Wijdicks EFM. The ascending reticular activating system. *Neurocritical Care*. 2019;31:419-22.
23. Potter LE, Burgess CR. The melanin-concentrating hormone system as a target for the treatment of sleep disorders. *Front Neurosci*. 2022;16:952275.
24. Luppi PH, Clément O, Fort P. Brainstem structures involved in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep and Biological Rhythms*. 2013;11:9-14.
25. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 2006;441(7093):589-94.
26. Arguinchona JH, Tadi P. Neuroanatomy, Reticular Activating System. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
27. Scammell TE, Winrow CJ. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:243-66.
28. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002;111(2):231-9.
29. Roch C, Bergamini G, Steiner MA, Clozel M. Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(10):2693-708.
30. Bouâouda H, Jha PK. Orexin and MCH neurons: regulators of sleep and metabolism. *Front Neurosci*. 2023;17:1230428.
31. Jago S, Glasgow SD, Herrera CG, Ekstrand M, Reed SJ, Boyce R, et al. Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nat Neurosci*. 2013;16(11):1637-43.
32. Chee MJ, Arrigoni E, Maratos-Flier E. Melanin-concentrating hormone neurons release glutamate for feedforward inhibition of the lateral septum. *J Neurosci*. 2015;35(8):3644-51.
33. Ferreira JGP, Bittencourt JC, Adamantidis A. Melanin-concentrating hormone and sleep. *Curr Opin Neurobiol*. 2017;44:152-8.

34. Diniz GB, Bittencourt JC. The Melanin-Concentrating Hormone (MCH) System: A Tale of Two Peptides. *Front Neurosci.* 2019;13:1280.
35. Presse F, Conductier G, Rovere C, Nahon JL. The melanin-concentrating hormone receptors: neuronal and non-neuronal functions. *Int J Obes Suppl.* 2014;4(Suppl 1):S31-6.
36. Diniz GB, Bittencourt JC. The Melanin-Concentrating Hormone as an Integrative Peptide Driving Motivated Behaviors. *Front Syst Neurosci.* 2017;11:32.
37. Concetti C, Burdakov D. Orexin/Hypocretin and MCH Neurons: Cognitive and Motor Roles Beyond Arousal. *Front Neurosci.* 2021;15:639313.
38. Hassani OK, Lee MG, Jones BE. Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(7):2418-22.
39. Masuhr K-F, Masuhr F, Neumann M. *Neurologie. 7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage* ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
40. Pharmaindex RGL. *Insomnie* Langen: Vidal MMI Germany GmbH; 2022 [updated 14.11.2022. Available from: <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/insomnie#Ursachen>.
41. Kochen MM. *Allgemeinmedizin und Familienmedizin. 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage* ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
42. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-94.
43. Kaur H, Spurling BC, Bollu PC. *Chronic Insomnia.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
44. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(5):487-504.
45. Reid KJ, Baron KG, Lu B, Naylor E, Wolfe L, Zee PC. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Med.* 2010;11(9):934-40.
46. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. *Kompodium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie.* Wien Heidelberg New York Dordrecht London: Springer-Verlag; 2013.
47. Pharmaindex RGL. *Z-Drugs* Langen: Vidal MMI Germany GmbH; 2019 [updated 14.11.2019. Available from: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/z-drugs>.
48. Carney CE, Edinger JD, Kuchibhatla M, Lachowski AM, Bogouslavsky O, Krystal AD, et al. Cognitive Behavioral Insomnia Therapy for Those With Insomnia and Depression: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Sleep.* 2017;40(4).
49. Dos Santos JBR, da Silva MRR. Daridorexant for the treatment of insomnia disorder: findings and implications. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(11):1749-61.

50. Ltd IP. EU: Summary of product characteristics: Idorsia Pharmaceuticals Ltd; 2022 [Available from: <https://www.idorsia.com/dam/jcr:1dfbe824-089e-4acb-9e7e-c314d3b63928/quviviq-smpc.pdf>].
51. Ltd IP. Daridorexant is a dual orexin receptor antagonist: Idorsia Pharmaceuticals Ltd; 2024 [Available from: <https://www.idorsia.com/our-innovation/portfolio/daridorexant>].
52. Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, Mayleben D, Seboek Kinter D, Pain S, et al. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Ann Neurol*. 2020;87(3):347-56.
53. Kuriyama A, Tabata H. Suvorexant for the treatment of primary insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;35:1-7.
54. Jacobson LH, Callander GE, Hoyer D. Suvorexant for the treatment of insomnia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(6):711-30.
55. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2022;21(2):125-39.
56. Phillips-Beyer A, Kawata AK, Kleinman L, Kinter DS. Meaningful Within-Patient Change on the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ): Analysis of Phase III Clinical Trial Data of Daridorexant. *Pharmaceut Med*. 2023.
57. Jiang F, Li H, Chen Y, Lu H, Ni J, Chen G. Daridorexant for the treatment of insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(7):e32754.
58. Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, Garcia-Borreguero D, Plazzi G, Seboek Kinter D, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs*. 2023;37(1):93-106.
59. Robinson CL, Supra R, Downs E, Kataria S, Parker K, Kaye A, et al. Daridorexant for the Treatment of Insomnia. *Health Psychol Res*. 2022;10(3):37400.
60. Treiber A, de Kanter R, Roch C, Gatfield J, Boss C, von Raumer M, et al. The Use of Physiology-Based Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling in the Discovery of the Dual Orexin Receptor Antagonist ACT-541468. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;362(3):489-503.
61. Schilling U, Henrich A, Muehlan C, Krause A, Dingemans J, Ufer M. Impact of Daridorexant, a Dual Orexin Receptor Antagonist, on Cardiac Repolarization Following Bedtime Dosing: Results from a Thorough QT Study Using Concentration-QT Analysis. *Clin Drug Investig*. 2021;41(8):711-21.
62. Boof ML, Dingemans J, Lederer K, Fietze I, Ufer M. Effect of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant on nighttime respiratory function and sleep in patients with mild and moderate obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2021;44(6).
63. Boof ML, Dingemans J, Brunke M, Esselmann A, Heymer P, Kestermann O, et al. Effect of the novel dual orexin receptor antagonist daridorexant on night-time respiratory function and

- sleep in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *J Sleep Res.* 2021;30(4):e13248.
64. Muehlan C, Brooks S, Zuiker R, van Gerven J, Dingemans J. Multiple-dose clinical pharmacology of ACT-541468, a novel dual orexin receptor antagonist, following repeated-dose morning and evening administration. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(7):847-57.
 65. Berger B, Dingemans J, Sabbatini G, Delahaye S, Duthaler U, Muehlan C, et al. Effect of Liver Cirrhosis on the Pharmacokinetics, Metabolism, and Tolerability of Daridorexant, A Novel Dual Orexin Receptor Antagonist. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(10):1349-60.
 66. Muehlan C, Heuberger J, Juif PE, Croft M, van Gerven J, Dingemans J. Accelerated Development of the Dual Orexin Receptor Antagonist ACT-541468: Integration of a Microtracer in a First-in-Human Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(5):1022-9.
 67. Gehin M, Wierdak J, Sabbatini G, Sidharta PN, Dingemans J. Effect of gastric pH and of a moderate CYP3A4 inducer on the pharmacokinetics of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):810-9.
 68. Berger B, Kornberger R, Dingemans J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between daridorexant, a dual orexin receptor antagonist, and citalopram in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;51:90-104.
 69. Zenklusen I, Muehlan C, Ulc I, Liska J, Dingemans J. The dual orexin receptor antagonist daridorexant does not affect the pharmacokinetics of the BCRP substrate rosuvastatin. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;47(11):1843-9.
 70. Berger B, Brooks S, Zuiker R, Richard M, Muehlan C, Dingemans J. Pharmacological Interactions between the Dual Orexin Receptor Antagonist Daridorexant and Ethanol in a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Dummy, Four-Way Crossover Phase I Study in Healthy Subjects. *CNS Drugs.* 2020;34(12):1253-66.
 71. Zammit G, Dauvilliers Y, Pain S, Seboek Kinter D, Mansour Y, Kunz D. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder. *Neurology.* 2020;94(21):e2222-e32.
 72. Fietze I, Bassetti CLA, Mayleben DW, Pain S, Seboek Kinter D, McCall WV. Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs Aging.* 2022;39(10):795-810.
 73. Markham A. Daridorexant: First Approval. *Drugs.* 2022;82(5):601-7.
 74. Muehlan C, Brooks S, Vaillant C, Meinel M, Jacobs GE, Zuiker RG, et al. Driving Performance after Bedtime Administration of Daridorexant, Assessed in a Sensitive Simulator. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(6):1334-42.
 75. Jacobson LH, Hoyer D, de Lecea L. Hypocretins (orexins): The ultimate translational neuropeptides. *J Intern Med.* 2022;291(5):533-56.
 76. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601-8.

77. Elias CF, Lee CE, Kelly JF, Ahima RS, Kuhar M, Saper CB, et al. Characterization of CART neurons in the rat and human hypothalamus. *J Comp Neurol.* 2001;432(1):1-19.
78. Shin SY, Yang JH, Lee H, Erdélyi F, Szabó G, Lee SY, et al. Identification of the adrenoceptor subtypes expressed on GABAergic neurons in the anterior hypothalamic area and rostral zona incerta of GAD65-eGFP transgenic mice. *Neurosci Lett.* 2007;422(3):153-7.
79. Harthoorn LF, Sañé A, Nethe M, Van Heerikhuizen JJ. Multi-transcriptional profiling of melanin-concentrating hormone and orexin-containing neurons. *Cell Mol Neurobiol.* 2005;25(8):1209-23.
80. Del Cid-Pellitero E, Jones BE. Immunohistochemical evidence for synaptic release of GABA from melanin-concentrating hormone containing varicosities in the locus coeruleus. *Neuroscience.* 2012;223:269-76.
81. McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Brain Res Rev.* 1990;15(1):41-70.
82. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol.* 2001;65(1):1-105.
83. Brancaccio M, Patton AP, Chesham JE, Maywood ES, Hastings MH. Astrocytes Control Circadian Timekeeping in the Suprachiasmatic Nucleus via Glutamatergic Signaling. *Neuron.* 2017;93(6):1420-35.e5.
84. He S, Zhang X, Qu S. Glutamate, Glutamate Transporters, and Circadian Rhythm Sleep Disorders in Neurodegenerative Diseases. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(1):175-81.
85. Peyron C, Valentin F, Bayard S, Hanriot L, Bedetti C, Rousset B, et al. Melanin concentrating hormone in central hypersomnia. *Sleep Med.* 2011;12(8):768-72.
86. Blanco-Centurion C, Liu M, Konadhode RP, Zhang X, Pelluru D, van den Pol AN, et al. Optogenetic activation of melanin-concentrating hormone neurons increases non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep during the night in rats. *Eur J Neurosci.* 2016;44(10):2846-57.
87. Vetrivelan R, Kong D, Ferrari LL, Arrigoni E, Madara JC, Bandaru SS, et al. Melanin-concentrating hormone neurons specifically promote rapid eye movement sleep in mice. *Neuroscience.* 2016;336:102-13.
88. Naganuma F, Bandaru SS, Absi G, Chee MJ, Vetrivelan R. Melanin-concentrating hormone neurons promote rapid eye movement sleep independent of glutamate release. *Brain Struct Funct.* 2019;224(1):99-110.
89. Lagos P, Monti JM, Jantos H, Torterolo P. Microinjection of the melanin-concentrating hormone into the lateral basal forebrain increases REM sleep and reduces wakefulness in the rat. *Life Sci.* 2012;90(23-24):895-9.
90. Jones BE. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26(11):578-86.
91. Lee MG, Hassani OK, Alonso A, Jones BE. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J Neurosci.* 2005;25(17):4365-9.

92. Monti JM, Lagos P, Jantos H, Torterolo P. Increased REM sleep after intra-locus coeruleus nucleus microinjection of melanin-concentrating hormone (MCH) in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;56:185-8.
93. Benedetto L, Rodriguez-Servetti Z, Lagos P, D'Almeida V, Monti JM, Torterolo P. Microinjection of melanin concentrating hormone into the lateral preoptic area promotes non-REM sleep in the rat. *Peptides*. 2013;39:11-5.
94. Ahnaou A, Drinkenburg WH, Bouwknecht JA, Alcazar J, Steckler T, Dautzenberg FM. Blocking melanin-concentrating hormone MCH1 receptor affects rat sleep-wake architecture. *Eur J Pharmacol*. 2008;579(1-3):177-88.
95. Able SL, Ivarsson M, Fish RL, Clarke TL, McCourt C, Duckworth JM, et al. Localisation of melanin-concentrating hormone receptor 1 in rat brain and evidence that sleep parameters are not altered despite high central receptor occupancy. *Eur J Pharmacol*. 2009;616(1-3):101-6.
96. Adamantidis A, Salvat D, Goutagny R, Lakaye B, Gervasoni D, Grisar T, et al. Sleep architecture of the melanin-concentrating hormone receptor 1-knockout mice. *Eur J Neurosci*. 2008;27(7):1793-800.
97. Luppi PH, Clement O, Sapin E, Peyron C, Gervasoni D, Leger L, et al. Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation. *Pflugers Arch*. 2012;463(1):43-52.
98. Kroeger D, Bandaru SS, Madara JC, Vetrivelan R. Ventrolateral periaqueductal gray mediates rapid eye movement sleep regulation by melanin-concentrating hormone neurons. *Neuroscience*. 2019;406:314-24.
99. Verret L, Goutagny R, Fort P, Cagnon L, Salvat D, Leger L, et al. A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci*. 2003;4:19.
100. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*. 2017;93(4):747-65.
101. Lim G, You KY, Lee JH, Jeon MK, Lee BH, Ryu JY, et al. Identification and New Indication of Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1 (MCHR1) Antagonist Derived from Machine Learning and Transcriptome-Based Drug Repositioning Approaches. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7).
102. Pissios P. Animals models of MCH function and what they can tell us about its role in energy balance. *Peptides*. 2009;30(11):2040-4.
103. Hogberg T, Frimurer TM, Sasmal PK. Melanin concentrating hormone receptor 1 (MCHR1) antagonists-Still a viable approach for obesity treatment? *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(19):6039-47.
104. Naganuma F, Bandaru SS, Absi G, Mahoney CE, Scammell TE, Vetrivelan R. Melanin-concentrating hormone neurons contribute to dysregulation of rapid eye movement sleep in narcolepsy. *Neurobiol Dis*. 2018;120:12-20.
105. Ludwig W-D, Schuler J. Daridorexant zur Behandlung von Insomnie [CME]. *Der Arzneimittelbrief*. 2023(Jg. 57):6.

106. Agency EM. Quviviq (daridorexant): An overview of Quviviq and why it is authorised in the EU Amsterdam: EMA; 2022 [updated 04/2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq>.
107. Pharmaindex RGL. Quviviq 50 mg Filmdabletten Langen: Vidal MMI Germany GmbH; 2024 [Available from: https://www.gelbe-liste.de/produkte/QUVIVIQ-50-mg-Filmdabletten_1355490.
108. Pharmaindex RGL. Halcion®, 0,25 mg Tabletten Langen: Vidal MMI Germany GmbH; 2024 [updated 15.01.2024. Available from: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Halcion-0-25-mg-Tabletten_17665.