

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie der
Technischen Universität München

Medikamentöse Behandlung der primären Insomnie mit Quetiapin

Florentina Landry

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation

1. apl. Prof. Dr. M. Wiegand
2. Univ. - Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 13.12.2007 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 23.01.2008 angenommen.

A. Inhaltsverzeichnis

A. Inhaltsverzeichnis	2
B. Einleitung	4
C. Literaturüberblick	6
1. Zur Klassifikation der Schlafstörungen.....	6
2. Primäre Insomnie: Definition und Diagnostik.....	8
3. Therapie der primären Insomnie	11
3.1 Verhaltensmedizinische Therapieverfahren	11
3.1.1 Psychoedukation und Basisverfahren.....	12
3.1.2 Allgemeine verhaltenstherapeutische Verfahren.....	15
3.1.3 Schlafspezifische verhaltenstherapeutische Verfahren ..	16
3.2 Pharmakologische Therapieverfahren.....	20
3.2.1 Hypnotika (Schlafmittel im engeren Sinne)	20
3.2.2 Antidepressiva	23
3.2.3 Neuroleptika	25
D. Eigene Untersuchungen	42
1. Fragestellungen	42
2. Methoden	43
2.1 Patienten	43
2.1.1 Einschlusskriterien.....	43
2.1.2 Ausschlusskriterien	43
2.2 Medikation	45
2.3 Ablauf der Studie	45
2.3.1 Screening-Phase.....	46
2.3.2 Behandlungsphase.....	47
2.4 Untersuchungsmethoden.....	48
2.4.1 Körperliche Untersuchungen	48
2.4.2 Klinisch-chemische Laboruntersuchungen	49
2.4.3 Nächtliche Polysomnographie (PSG): objektive Schlafuntersuchung.....	49
2.4.4 Subjektive Schlafmessung	51
2.4.5 Neuropsychologische Untersuchungen.....	53

2.4.6 Telefonvisite	55
2.4.7 Globale Erfassung der Wirkung: Clinical Global Impressions (CGI)	56
2.4.8 Statistische Analysen	57
3. Ergebnisse	59
3.1 Polysomnographie	59
3.2 Subjektive Schlafqualität.....	60
3.2.2 Schlaftagebücher.....	60
3.3 Neuropsychologische Untersuchungen	62
3.4 Einfluss der Quetiapin-Dosierung.....	64
3.5 Verträglichkeit	64
3.6 Globale Bewertung der Therapie	66
4. Diskussion	67
E. Zusammenfassung	69
F. Anhang	71
1. Literatur	71
2. Danksagung.....	82
3. Lebenslauf	83

B. Einleitung

Chronische Ein- und Durchschlafstörungen (Insomnien) sind sehr häufig. Die Zahlen hinsichtlich ihrer Prävalenz variieren stark, in Abhängigkeit von den angewandten Diagnosekriterien und der untersuchten Stichprobe. In der Literatur finden sich Prozentsätze zwischen 4 und 40% der erwachsenen Bevölkerung (Hajak und Rüther 1995; Weyerer & Dilling 1991). Die chronischen Insomnien gehören zu den häufigsten Schlafstörungen überhaupt. Bei Frauen sowie mit steigendem Lebensalter ist die Prävalenz höher als bei Männern und jüngeren Personen. In vielen Fällen wird die Störung gar nicht als behandlungsbedürftig erlebt; dies zeigt sich darin, dass Hausärzte, die von den Patienten wegen andersartiger Probleme aufgesucht werden, häufig keine Kenntnis von der gleichzeitig bestehenden Schlafstörung haben; nach einer Untersuchung von Hohagen et al. (1994) leiden ca. 20% der Patienten einer Allgemeinarztpraxis an einer Störung des Nachtschlafes, die mit einer Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit verbunden ist.

In einer Vielzahl der Fälle ist die chronische Insomnie nicht „sekundär“ im Sinne des Symptoms einer Grunderkrankung, sondern es handelt sich um eine „primäre Insomnie“, die nicht durch eine zugrundeliegende körperliche oder psychische Krankheit oder durch Medikamente verursacht ist.

Für die Behandlung der primären Insomnie gibt es verschiedene verhaltensmedizinische Verfahren; in vielen Fällen ist es jedoch auch sinnvoll, Medikamente einzusetzen. Die Pharmakotherapie der primären Insomnie ist jedoch mit einer Fülle von Problemen verbunden (Wiegand 2005), beispielsweise:

° Die chronische Natur der Erkrankung erfordert in der Regel auch eine längerdauernde Pharmakotherapie. Der Einsatz der im Akutbereich gängigen Hypnotika (Benzodiazepine und Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten) kommt daher in der Regel nicht in Frage, da aufgrund des Toleranz- und Abhängigkeitsrisikos deren Einsatz auf wenige Wochen beschränkt ist.

° Sowohl die vorgenannten Medikamente als auch andere schlaffördernde Pharmaka (z.B. sedierende Antidepressiva) verändern die Schlafstruktur, d.h. sie führen nicht zu einer Wiederherstellung des physiologischen Schlafmusters.

° Viele Medikamente führen zu einer unerwünscht langen Wirkung, die die Leistungsfähigkeit und Befindlichkeit am Tage beeinträchtigt („Hang-over“).

Aufgrund der unzureichenden medikamentösen Behandlungsoptionen für die primäre Insomnie gibt es seit langem Bemühungen, wirksame, verträgliche und risikoarme Psychopharmaka zu finden, die bei diesen Patienten – neben den erwähnten verhaltensmedizinischen Maßnahmen – eingesetzt werden können (Walsh et al. 2005). In dieser Hinsicht bisher wenig untersucht ist die Gruppe der Neuroleptika, speziell der sogenannten „atypischen Neuroleptika“, zu denen auch das Quetiapin gehört.

Die vorliegende Studie gehört in den Kontext der Suche nach einer solchen neuen pharmakologischen Option zur Behandlung der primären Insomnie. In einer offenen Pilotstudie wurde die Wirkung einer niedrigen Dosis des atypischen Neuroleptikums Quetiapin auf den Schlaf primär insomnischer Patienten untersucht. Vorrangige Fragestellungen der Untersuchung waren Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikation.

C. Literaturüberblick

1. Zur Klassifikation der Schlafstörungen

Der Begriff „Schlafstörungen“ ist eine Sammelbezeichnung für eine große und heterogene, nur teilweise dem Bereich der psychischen Störungen zuzuordnende Gruppe von Krankheitsbildern. Im Verlaufe der Zeit und in Abhängigkeit vom Verwendungszweck wurden Schlafstörungen in unterschiedlicher Weise klassifiziert. Die derzeit gebräuchlichste Klassifikation ist die ICD-10 (World Health Organization 1992); in der Psychiatrie spielt daneben die Klassifikation nach DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) eine Rolle. Speziell für schlafmedizinische Zwecke ist die soeben revidierte Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-2; American Academy of Sleep Medicine 2005) von größerer Bedeutung.

In Tab. 1 ist die Klassifikation der Schlafstörungen nach der ICD-10 dargestellt. Diese ist gekennzeichnet durch die teilweise wenig plausible Zuordnung entweder zur Gruppe F51 („nicht-organische Schlafstörungen“) oder G47 („Schlafstörungen“ im Rahmen des Kapitels „Krankheiten des Nervensystems“).

Tabelle 1

Einteilung der Schlafstörungen nach ICD-10

<i>F 51: Nicht-organische Schlafstörungen</i>	
Nicht-organische Insomnie	F 51.0
Nicht-organische Hypersomnie	F 51.1
Nicht-organische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	F 51.2
Schlafwandeln	F 51.3
Pavor nocturnus	F 51.4
Alpträume (Angstträume)	F 51.5
Andere nicht-organische Schlafstörungen	F 51.8
Nicht-organische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	F 51.9
<i>G 47: Schlafstörungen</i>	
Ein- und Durchschlafstörungen	G 47.0
Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	G 47.1
Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	G 47.2
Schlafapnoe	G 47.3
Narkolepsie und Kataplexie	G 47.4
Sonstige Schlafstörungen	G 47.8
Schlafstörungen, nicht näher bezeichnet	G 47.9

Tab. 2 zeigt die Hauptkategorien der heute in Schlafforschung und Schlafmedizin maßgebenden ICSD-2. Diese Klassifikation geht bei den Unterkategorien sehr ins Detail und ist für eine differenzierte schlafmedizinische Diagnostik unerlässlich.

Tabelle 2

Einteilung der Schlafstörungen nach ICSD-2 (Hauptgruppen)

- Insomnien
- Hypersomnien, nicht aufgrund einer Atmungsstörung
- Circadian bedingte Schlafstörungen
- Parasomnien
- Schlafbezogene Atmungsstörungen
- Schlafbezogene Bewegungsstörungen
- Isolierte Symptome, offensichtliche Normvarianten und unklare Problemfälle
- Andere Formen von Schlafstörungen

Die im Folgenden näher beschriebene „primäre Insomnie“ wird lediglich in der (hier nicht abgebildeten) amerikanischen DSM-IV-Klassifikation als solche bezeichnet; in der ICD-10 erscheint sie als „nicht-organische Insomnie (F51.0)“, in der ICSD als „psychophysiologische Insomnie“, einer Unterkategorie der „Insomnien“.

Allen Definitionen von „Insomnie“ gemeinsam ist es, dass die entscheidenden Kriterien subjektiver Art sind, d.h. das Erleben und Bewerten des Patienten widerspiegeln, und dass sich diese Bewertung nicht nur auf den Nachtschlaf, sondern auch auf die Tagesbefindlichkeit bezieht. Subjektive Einschätzung und objektive Messung des Schlafes sind oft ziemlich diskrepant (Becker-Carus 1997).

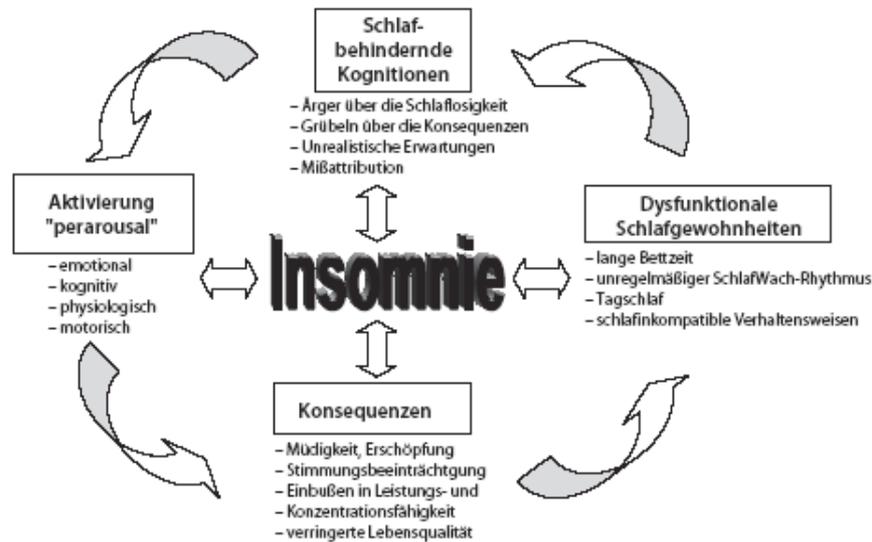
2. Primäre Insomnie: Definition und Diagnostik

Die „primäre Insomnie“ ist eine Ein- oder Durchschlafstörung, die nicht durch eine zugrunde liegende körperliche oder psychiatrische

Krankheit oder durch Medikamente verursacht ist, entsprechend den DSM-IV-Kriterien (307.42, American Psychiatric Association 1994). Eine ausführliche Darstellung der Symptomatik sowie Hinweise auf weiterführende Literatur finden sich beispielsweise bei Riemann (2007). Diese Form der Insomnie ist gekennzeichnet durch einen Mangel an Dauer und/oder Qualität des Schlafes; oft besteht dabei eine große Diskrepanz zwischen dem Ergebnis der „objektiven“ Schlafmessung im Schlaflabor und der (in der Regel deutlich ungünstigeren) Beurteilung des Schlafes durch den Patienten. Als mögliche initiale Auslöser fungieren oft anhaltende Stresssituationen oder auch Einzelereignisse, die von ausreichender Tragweite für die vorübergehende Beeinträchtigung des Schlafverhaltens sind. Hierzu gehören als typische Vertreter Prüfungssituationen, das Aufziehen eines Säuglings, Lebenskrisen usw. Die Chronifizierung erfolgt durch sekundär einsetzende, vom ursprünglichen Auslöser unabhängige Mechanismen; hierbei spielen „Circuli vitiosi“ auf psychischer und somatischer Ebene eine große Rolle: Die Wirksamkeit sowohl der psychologisch-verhaltensmedizinischen Verfahren als auch der pharmakologischen Interventionen läßt sich durch einen Eingriff in derartige chronifizierende „circuli vitiosi“ erklären. In der Konsequenz entwickelt der Betroffene mehr und mehr einen zunehmenden Leidensdruck mit Auswirkungen auf seine geistige und körperliche Leistungsfähigkeit. So entsteht mit Anhalten der Störung fast immer eine deutliche Beeinträchtigung der Stimmung. So entwickeln Betroffene nicht selten eine depressive Symptomatik, Gereiztheit, Angst oder Ärger. Ebenso finden sich auf längere Sicht zumeist vegetative Begleitsymptome wie Palpitationen, Schweißausbrüche, thorakales Engegefühl. Eine geradezu wegweisende anamnestische Aussage liegt in der Äußerung des Patienten: „Ich kann abends einfach nicht „herunterfahren“, „abschalten“ – „meine Gedanken arbeiten immer weiter“, „kreisen um alltägliche Themen...“ Das „Nervenkostüm“ erscheint überstrapaziert durch den Mangel an

Ruhephasen, was letztendlich auch eine Verminderung der Leistungsfähigkeit nach sich zieht. In letzter Konsequenz versucht der schlafgestörte Mensch, auf der Suche nach Erholung Belastungen nach Feierabend aus dem Weg zu gehen, verringert dabei oft seine sozialen Kontakte, die auch aufgrund seiner latent stets vorhandenen Gereiztheit oft unerfreulicher als früher verlaufen. Dadurch gerät er immer weiter in Grübeleien, die erfreulichen, in gesunder Entspannung und Zufriedenheit mit sich und dem vergangenen Tag endenden Ereignisse treten mehr und mehr in den Hintergrund. Das Thema „Schlaf“ erfährt eine negative Besetzung, wird durch die unangenehmen Folgeerscheinungen konditioniert, es entwickelt sich eine regelrechte „Angst vor dem zu Bett Gehen“ sowie die Überzeugung, „ich kann bestimmt wieder nicht schlafen“. In der Hoffnung, durch ablenkende Tätigkeiten im Bett wie Lesen, Fernsehen, sich Herumwälzen letztendlich doch noch Schlaf zu finden, dehnt sich die subjektiv wahrgenommene Zeit des Nichtschlafenkönnens weiter aus. Es liegt auf der Hand, dass die beschriebenen Veränderungen auf kognitiver, emotionaler, körperlicher und verhaltensabhängiger Ebene einen „Circulus vitiosus“ in Gang setzen, der sich auch langfristig selbst unterhält.

Abbildung 1: „Circulus vitiosus“ der chronischen Insomnie



Modell zu den psychophysiologischen und psychologisch-psychosozialen Faktoren, die bei der Auslösung und Aufrechterhaltung der Primären Insomnie von Bedeutung sind (aus Riemann 2007)

3. Therapie der primären Insomnie

3.1 Verhaltensmedizinische Therapieverfahren

Unter den „verhaltensmedizinischen Verfahren“ werden heute schlafverbessernde Maßnahmen subsumiert, die primär auf Strategien der Psychoedukation, Entspannung und Verhaltenstherapie beruhen und die aktive Mitarbeit des Patienten in hohem Maß fordern. Bei ausreichender Compliance kann bei bis zu 30% der Patienten eine Besserung erzielt werden. In verschiedenen Untersuchungen wurde die gute Wirksamkeit dieser Verfahren bei chronischer, primärer Insomnie nachgewiesen, darunter auch zwei Metaanalysen (Morin et al. 1994; Murtagh und Greenwood 1995).

3.1.1 Psychoedukation und Basisverfahren

3.1.1.1 Informationsvermittlung über den Schlaf

Viele Patienten mit Schlafstörungen haben „dysfunktionale“ Annahmen darüber, wie gesunder Schlaf sein sollte, und wissen nur wenig über die große Spannweite, innerhalb derer sich der normale Schlaf bewegt, beispielsweise hinsichtlich seiner Dauer (Kurzschläfer / Langschläfer) oder seiner Lage im circadianen Verlauf (Abendtypen / Morgentypen). Es ist oft schon sehr hilfreich, durch Informationen über den Schlaf Ängste abzubauen, zu „entkatastrophisieren“ und ein unverkrampfteres Verhältnis zum Schlafen wiederaufzubauen (Wiegand et al. 2002).

3.1.1.2 Vermittlung schlafhygienischer Regeln

Schlafhygienische Regeln dienen dem Aufbau schlaffördernder Verhaltensweisen und dem Abbau von Gewohnheiten, die einem guten Schlaf abträglich sind (Pfetzing 2007). Eine Auswahl solcher Regeln findet sich in Tab. 3.

Tabelle 3

Schlafhygienische Regeln (Auswahl)

- Möglichst regelmäßige, individuell angepasste Schlafzeiten
- Möglichst kein längerer Tagschlaf
- Den Tag „ausklingen“ lassen
- Keine späten, schweren Mahlzeiten
- Mit Genussmitteln maßvoll umgehen
- Schlafmittel:
 - nur auf ärztliche Anordnung
 - entweder konsequent oder gar nicht
- Nicht zuviel über den Schlaf nachdenken

Die Patienten sind auf den ersten Blick meist einsichtig, zugänglich, interessiert und motiviert, diese Regeln auch umzusetzen, haben aber mit der konsequenten Umsetzung der erforderlichen Lebensumstellungen oft grosse Schwierigkeiten.

3.1.1.3 Entspannungsverfahren

Ausgehend von der Tatsache, daß Insomnierer eine erhöhte innere Anspannung erleben, leisten die Entspannungsverfahren einen entscheidenden Beitrag zur nicht-pharmakologischen Therapie. Nach Davis und Eshelman (1988) tragen sie zur Reduzierung der Angst und inneren Anspannung bei und erreichen durch die Herabsetzung der physiologischen Erregungsbereitschaft eine Abnahme der Vigilanz und Sensibilität gegenüber äußeren und inneren Reizen. Die Übungen sollten unter fachmännischer Anleitung routinemäßig eingeübt werden, da die Wirksamkeit in angespannten Situationen erfahrungsgemäß erst mit der Zeit eintritt. Besonders wirksam haben sich die Entspannungsverfahren bei Patienten erwiesen, die ein großes Ausmaß an muskulärer oder psychischer Anspannung aufweisen, welches insbesondere oftmals zu Einschlafstörungen führt. Die Wirkung entsteht aus einer Kombination von der Fokussierung auf die geistige Konzentration während der Entspannungsübungen und körperlicher Entspannung. Ein weiterer Vorteil liegt in der breiten und oft kostengünstigen Verfügbarkeit der Methode.

Grundvoraussetzung für die Wirksamkeit der Entspannungsverfahren ist die ausreichende Übung unter Anleitung. Da die einzelnen Methoden oberflächlich betrachtet relativ schnell erlernbar erscheinen, gerade aber erst aus der Routine wirksam werden, entsteht oftmals ein Wirkungsverlust bei zu früher Anwendung in Eigenregie. Auch zeigt die Erfahrung, dass die Gruppendynamik einen

nicht unwesentlichen Faktor für das konsequente Durchhalten darstellt. Den Patienten sollte deshalb die regelmäßige Teilnahme an einer Entspannungsgruppe nahegelegt werden

Es werden folgende Verfahren unterschieden (Überblick in Staedt und Riemann 2007):

Autogenes Training

Durch die Fokussierung der Aufmerksamkeit auf die einzelnen Körperteile soll der Patient lernen, diese mit Gefühlen der Wärme, Schwere oder Ruhe zu verbinden. Erfahrungsgemäß haben mit dieser Entspannungstechnik speziell Patienten mit Einschlafstörungen gelegentlich Schwierigkeiten. Sie geraten teilweise unter größere Anspannung und Stress, da sie durch die Übungen einem Leistungsdruck erliegen und oftmals nicht sofort die gewünschte Wirkung oder Empfindung erreichen.

Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson

Hierbei soll durch einen Wechsel von Anspannung und Entspannung der einzelnen Muskeln der jeweilige Spannungs- bzw. Entspannungszustand bewußt gemacht und wahrgenommen werden. Dies gelingt in der Regel bereits in der ersten Sitzung weitgehend, wodurch die Patienten schnell ein Erfolgserlebnis haben. Die Methode hat sich gerade bei Insomniepatienten bewährt und ist deshalb seit langem etabliert. Nach wenigen geführten Übungen sind die Betroffenen in der Lage, die Methode eigenständig durchzuführen.

Biofeedback

Der körperliche Anspannungszustand wird mit Hilfe verschiedener Sensoren elektronisch gemessen und mittels akustischer oder optischer Signale dem Patienten verdeutlicht. So erklingt z.B. bei einem entsprechenden Entspannungsgrad eine vom Patienten als angenehm empfundene Melodie, oder er kann je nach

Anspannungsstärke einen Heißluftballon auf einem Bildschirm steigen oder sinken lassen. Speziell für Patienten, die das Gespür für ihren Spannungszustand verloren haben und gerade beim autogenen Training oft unter größten Druck geraten, kann dies eine sehr hilfreiche Methode darstellen. Auch haben viele Patienten Freude an der optischen oder akustischen Umsetzung, da sie sicht- oder hörbaren Signalen oft mehr vertrauen als der eigenen Empfindung. Der Nachteil liegt in der geringen Verfügbarkeit und den relativ hohen Kosten des Verfahrens.

Zusammenfassend können die Entspannungsverfahren einen entscheidenden und kostengünstigen Beitrag zu einer Insomniebehandlung leisten, bedürfen aber einiger Übung, Routine und Konsequenz von Seiten des Patienten.

3.1.2 Allgemeine verhaltenstherapeutische Verfahren

Einen Überblick über die Vielzahl verhaltenstherapeutischer Verfahren und deren Wirksamkeit bei der primären Insomnie geben unter anderem die Arbeiten von Backhaus und Riemann (1999), Backhaus, Hohagen et al. (2001), Morin et al. (1994), Murtagh und Greenwood (1995), Riemann und Backhaus (1996).

3.1.2.1 Kognitive Umstrukturierung

Die kognitive Umstrukturierung gehört in das Methodenarsenal der kognitiven Verhaltenstherapie, deren zentraler Angriffspunkt in der Aufdeckung und Umstrukturierung dysfunktionaler Gedanken besteht. Aus der Hypothese, daß jeder Insomniker bezüglich seines Schlafverhaltens im Laufe der Störung kontraproduktive Gedankenverknüpfungen entwickelt, gilt es diese beispielsweise mit kognitiver Umstrukturierung anzugehen. Wie Meichenbaum (1977) formulierte, liegt das Ziel in dem Ersetzen der negativen Kognitionen

(mit der Konsequenz erneut gestörten Schlafs) durch entspannende, wohltuende Gedanken.

3.1.2.2 Kognitive Fokussierung

Hierbei soll das nächtliche Wachliegen entschärft werden indem eine Konzentration auf wohltuende Bilder und angenehme Gefühle und Gedanken erfolgt.

3.1.2.3 Gedankenstopp

Bei aufkommenden negativen Gedanken während des nächtlichen Wachliegens sollen die Patienten diese willentlich durchbrechen, indem sie sich z.B. einen bestimmten Satz vorsagen.

3.1.2.4 Systematische Desensibilisierung

Hier liegt der Angriffspunkt bei dysfunktionalen Verhaltensweisen während des Tages. Es wird versucht, diese mit positiven Verknüpfungen zu verbinden und gegebenenfalls bei den entsprechenden Gelegenheiten Entspannungsübungen anzuwenden.

3.1.2.5 Paradoxe Intervention

Oft verhindert allein schon die Angst vor dem „Nichteinschlafen“ den Erfolg. Mit dem vorgegebenen Ziel, die ganze Nacht wach zu bleiben, ja sogar: nicht schlafen zu dürfen, soll diese entschärft und reduziert werden.

3.1.3 Schlafspezifische verhaltenstherapeutische Verfahren

3.1.3.1 Stimuluskontrolle

Die älteste schlafspezifische Verhaltenstherapie-Methode stellt die Stimuluskontrolle dar (Bootzin 1972; Bootzin et al. 1991) Ihr Grundgedanke ist es, die durch monate- oder jahrelange

Schlaflosigkeit entstandene Konditionierung von „Bett“ und „Nicht-Schlafen“ aufzubrechen und zu ersetzen durch eine Verknüpfung von „Bett“ und „Schlafen“. Dies geschieht durch konsequente Vermeidung sämtlicher Verhaltensweisen außer Schlafen im Bett. Das Verfahren erfordert vom Patienten eine sehr hohe Compliance, die Wirkung beschränkt sich auf wenige, hochmotivierte Patienten.

3.1.3.2 Schlafrestriktion

Die Schlafrestriktion stellt ein verhaltenstherapeutisches Verfahren dar, das zuerst von Spielman et al. (1987) entwickelt und vor allem durch das Buch von Müller und Paterok (1999) im deutschsprachigen Raum bekannt wurde. Sie setzt an der negativen Konditionierung bzw. den durch länger bestehende Insomnie sich entwickelnden typischen Verhaltensformen an. Meist entsteht folgendes Verhaltensmuster:

Ziel der Betroffenen ist es verständlicherweise, eine bestimmte Anzahl von Stunden Schlaf zu erreichen. Gelingt ihnen das nicht, verbringen sie in der Hoffnung auf doch noch eintretenden Schlaf eine wachsende Zeitspanne im Bett. Dies führt unweigerlich zu exzessiven Bettliegezeiten, die wiederum den Nährboden für negative Gedankenschlaufen bilden. Dies entwickeln sich über kurz oder lang in den Wachliegezeiten mit sämtlichen negativen Folgeerscheinungen für ein gesundes Schlafverhalten.

Der Grundgedanke der Schlafrestriktion basiert auf einer drastischen Verkürzung dieser Bettliegezeit. Nach polysomnographischer Messung ergibt sich für jeden Patienten ein individueller Zeitwert, die maximale Verkürzung liegt jedoch bei einem Schlafenster von 4,5 Stunden.

Dabei erfolgt eine individuelle Anpassung, wobei den entscheidenden Faktor die Schlafeffizienz darstellt. Diese berechnet sich als der prozentuale Anteil schlafend verbrachter Zeit an der Gesamtliegedauer im Bett. Zur Ermittlung der Schlafeffizienz führt der Patient täglich ein Schlafprotokoll, in das er sämtliche Parameter nach subjektivem Empfinden einträgt. Der Berechnungszeitraum erstreckt sich dabei meist über die letzten 5 Tage der vergangenen Woche. Wird nach Berechnung der Schlafeffizienz ein Wert von $\geq 90\%$ erreicht, erhält er eine Verlängerung der Bettliegezeit um 15 Minuten. Liegt seine Schlafeffizienz hingegen $\leq 85\%$, erfolgt analog eine Verkürzung derselben um 15 Minuten. Diese Korrekturen sind wahlweise zu Beginn oder am Ende der vorgegebene Zeit möglich. Hieraus ergibt sich das mit dem Patienten individuell auf seinen Tagesrhythmus abgestimmte „Schlaffenster“, wobei sowohl Bettliegezeit als auch Aufstehzeitpunkt genau determiniert werden. Im ursprünglichen Konzept sind dabei keine Schlafzeiten tagsüber vorgesehen.

Es hat sich bewährt, die erste Woche der Schlafrestriktion vollstationär durchzuführen, da die Patienten gerade anfangs doch deutlich unter Tagesmüdigkeit und Leistungseinbuße leiden (Wimmer et al. 2005). Auch fällt das Durchhalten in einer stationären Gruppe leichter als im ambulanten Setting. Parallel zur dadurch entstehenden Erhöhung des Schafdruckes bietet die ganztägige Anwesenheit der Patienten die Möglichkeit Informationen zum Thema Schlaf, Entspannungsübungen oder verhaltenstherapeutische Sitzungen anzubieten, in denen die der Schlafstörung zugrunde liegenden Ursachen bzw. aufrechterhaltenden Verhaltensweisen fokussiert werden.

Eine vollkommen neue Erfahrung entsteht zumeist schon aus der Tatsache, nicht schlafen zu „müssen“, sondern sogar nur zu bestimmten Zeiten schlafen zu „dürfen“. Dies führt zu einer

kognitiven Umstrukturierung des Begriffes Schlaf und seiner damit verbundenen negativen Assoziationen.

Durch die oben erwähnte Erhöhung des Schlafdruckes verbessern sich in der Regel meist die entscheidenden Schlafparameter:

- Verkürzung der Einschlafzeit
- Abnahme der Anzahl nächtlicher Aufwachereignisse
- Zunahme der Tiefschlafstadien 3 und 4
- Verbesserung der Schlafkontinuität

Nach der stationären Woche sind die Teilnehmer soweit geschult, daß sie das erlernte Programm auch in Eigenregie zuhause weiter durchführen können. Hierbei sollte bei auftretenden Fragen der Therapeut telefonisch erreichbar sein. Zur weiteren Verfestigung und therapeutischen Betreuung erfolgt die Einbindung in eine schlaftherapeutische Gruppe. Diese trifft sich unter Weiterführung des Schlaftagebuchs in regelmäßigen Abständen noch ca. sechsmal. In den Sitzungen wird jeweils nach dem aktuellen Befinden des Einzelnen gefragt, aktuelle Probleme werden kurz angesprochen und das Schlafenster nach den Werten der letzten 5 Tage des Schlaftagebuchs aktualisiert.

Ein wirksamer und sehr wichtiger Nebeneffekt ist die Einregulierung eines konstanten Schlaf- Wach- Rhythmus, wie er physiologischerweise vorhanden sein sollte. Dies hat in der Konsequenz regulative Auswirkungen auf verschiedenste rhythmische Abläufe und Regelkreise im Körper und kann somit auf längere Sicht das gesamte physiologische Gleichgewicht vielschichtig positiv beeinflussen. Vor dem Hintergrund der zahlreichen tageszeitlich schwankenden Biorhythmen verdeutlicht sich die immense Bedeutung eines geregelten Schlaf- Wach-Verhaltens.

Die Vorteile diese Verfahrens sind:

- meist anhaltende langfristige Besserung durch Veränderung der Schlafgewohnheiten;
- Verbesserung sämtlicher Schlafparameter möglich;
- Erhaltung eines physiologisch gesunden Schlafmusters;
- Verbesserung der Tagesbefindlichkeit und damit der subjektiven Lebensqualität bzw. Leistungsfähigkeit
- ökonomisch;
- nicht medikamentös, daher keine pharmakologischen Nebenwirkungen.

Allerdings gibt es auch einige Nachteile, die den Einsatz bei einigen Patienten behindern:

- Anfängliche Zunahme der Tagesmüdigkeit, wird oftmals als negativ gewertet, da dies zumeist einen der tragenden Gründe zum Therapieentschluß darstellt;
- hohes Maß an erforderlicher Compliance;
- hohes Ausmaß an nötiger Konsequenz von Seiten des Patienten;
- hoher zeitlicher und logistischer Aufwand durch initialen, einwöchigen, stationären Klinikaufenthalt.

3.2 Pharmakologische Therapieverfahren

Für die medikamentöse Behandlung einer chronischen Insomnie werden verschiedene Gruppen von Psychopharmaka eingesetzt; diese haben spezifische Vor- und Nachteile, auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

3.2.1 Hypnotika (Schlafmittel im engeren Sinne)

Hypnotika haben in relativ niedrigen Dosen eine beruhigende Wirkung (im Sinne von „Sedativa“), in höheren Dosen wirken sie schlafanstoßend. Die wichtigsten Gruppen von Hypnotika sind heute die Benzodiazepine und die Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten.

3.2.2.1 Benzodiazepine

Eine ausführliche Darstellung zur Thematik des Einsatzes von Benzodiazepinen bei Schlafstörungen findet sich bei Cohrs (2007a). Typische Vertreter sind: Brotizolam, Flunitrazepam, Flurazepam, Loprazolam, Lormetazepam, Nitrazepam, Temazepam, Triazolam. Sie greifen alle an einer spezifischen Benzodiazepinbindungsstelle (vorrangig der Untereinheit alpha1) des GABA-A-Rezeptors an und führen in der Konsequenz über eine Affinitätssteigerung zu einer Frequenzsteigerung der Kanalöffnung, wodurch die zumeist inhibitorische Wirkung von GABA verstärkt wird. Medikamente aus dieser Gruppe werden sehr häufig verordnet. Da Personen mit Schlafstörungen oftmals auch tagsüber „nervös“, ängstlich und unruhig sind, kommen hier sowohl die sedierende als auch die anxiolytische Komponente diese Substanzen zum Tragen. Ihr Einsatz ist bei chronisch schlafgestörten Patienten problematisch. Hier ist häufig eine Behandlungsdauer erforderlich, die die für diese Stoffgruppe empfohlenen vier Wochen deutlich überschreitet. Einen für den Dauergebrauch entscheidenden Nachteil bildet die mögliche Toleranzentwicklung. Außerdem besteht eine Kreuztoleranz zwischen Alkohol und Benzodiazepinen. Das Abhängigkeitsrisiko steigt mit der Dosiserhöhung, der Länge des Verabreichungszeitraums und der Kürze der Halbwertszeit. So wird für Alprazolam oder Lorazepam ein höheres Risiko gegenüber länger wirksamen Vertretern wie Diazepam angenommen. Die Problematik der Wirkstoffe mit längerer Halbwertszeit wiederum besteht in ihrer Neigung zur Kumulation, die durch die oft pharmakologische aktiven Langzeitmetabolite entsteht und zu einem unerwünschten Hang-over-Effekt in den nächsten Tag hinein führen kann. Dies stellt oft einen entscheidenden Nachteil im Hinblick auf Fahruntauglichkeit oder Reaktionszeit allgemein dar. Auch kommt es zu einer deutlichen Veränderung des Schlafmusters in Form einer verkürzten Einschlafzeit bei insgesamt verlängerter

Gesamtschlafzeit. Dies erfolgt auf Kosten einer Zunahme des Schlafstadiums 2 mit vermehrtem Auftreten von Schlafspindeln bei Verminderung der Tiefschlafstadien 3 und 4. Ebenso erscheint die REM-Latenz verlängert, der REM-Schlaf supprimiert, was nach Absetzen der Medikation zum sog. „REM-Rebound-Phänomen“ mit Alpträumen führen kann.

Aus diesen Gründen stellt die Gruppe der Benzodiazepine eine gute und oft weitgehend zufriedenstellende Option für eine Krisenintervention dar, sollte aber nicht über einen Zeitraum von mehr als 4-6 Wochen verordnet werden.

Vorteile der Benzodiazepin-Hypnotika:

- große therapeutische Breite
- gute hypnotische Potenz
- jahrelanger Erfahrungsschatz bezüglich des Wirkungs-/ Nebenwirkungsprofils
- geringe Toxizität

Nachteile der Benzodiazepin-Hypnotika:

- Abhängigkeitsrisiko
- Entzugsrisiko
- Rebound-Phänomene
- Insomnie
- Beeinflussung der Schlafarchitektur mit Unterdrückung der Tiefschlafanteile
- Muskelhypotonie
- Amnesie
- Muskelrelaxation
- Atemsuppression
- Ataxie, die bei älteren Menschen bis hin zu Stürzen führen kann.

3.2.2.2 Benzodiazepinrezeptor-Agonisten

Die Substanzen Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon gehören zu den Benzodiazepinrezeptor-Agonisten. Trotz gleichem Angriffspunkt am GABA-A-Rezeptor wird ihnen gegenüber den klassischen Benzodiazepinen ein geringeres Toleranz- und Abhängigkeitsrisiko zugeschrieben. Auch die Gefahr eines Hang-over-Effekts erscheint vermindert. Die Vor- und Nachteile entsprechen weitgehend denen der Benzodiazepine, wobei sich bisher nur wenige Hinweise auf das Vorliegen von REM-Rebound-Phänomenen finden (Einzelheiten bei Cohrs 2007b).

3.2.2 Antidepressiva

Typische Vertreter der für die Behandlung chronischer Insomnien in Frage kommenden sedierenden Antidepressiva sind Doxepin, Trimipramin und Mirtazapin. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich bei Wiegand (1999; 2007a)

Doxepin besitzt mit seiner ausgeprägt antihistaminergen Wirksamkeit eine deutlich sedierende Wirkungskomponente. Ausserdem hat es alpha 1-antagonistische Effekte und hemmt die NA-Rückaufnahme. Es weist ein speziell bei älteren Menschen ein problematisches anticholinerges Nebenwirkungsprofil auf. Es handelt sich um ein trizyklisches Antidepressivum mit strukturchemischer Ähnlichkeit zum Amitriptylin und den diesbezüglich bekannten Nebenwirkungen in Form von: sexuellen Funktionsstörungen, den bereits erwähnten anticholinergen Nebenwirkungen, sowie Orthostase, Gewichtszunahme, EKG-Veränderungen (Reizleitungsstörungen). Nicht zu vernachlässigen ist das relativ hohe Intoxikationsrisiko bei Überdosierung. Gegenüber den beiden vorangegangenen Gruppen ergibt sich als klarer Vorteil eine fehlende Toleranzentwicklung ohne Abhängigkeitspotential.

Doxepin gehört zu den wenigen Antidepressiva, dessen positive Wirkung bei primärer Insomnie in einer placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen wurde (Hajak et al. 2001)

Trimipramin wirkt ebenfalls schlafinduzierend durch Blockade der Histaminrezeptoren. Im Gegensatz zu den meisten Antidepressiva bewirkt es jedoch keine REM-Schlafreduktion (Wiegand und Berger 1989). Allerdings führt es besonders bei älteren Patienten zu orthostatischen Regulationsstörungen mit dem bereits erwähnten Sturzrisiko. Auch besitzt es einen Einfluß auf das kardiale Reizleitungssystem mit der Gefahr von ernstaften Herzrhythmusstörungen. Als weitere Nebenwirkung wird Gewichtszunahme beobachtet. Die günstige Wirkung bei primärer Insomnie wurde durch eine kontrollierte Studie nachgewiesen (Riemann et al. 2002).

Der Wirkstoff **Mirtazapin** aus der Gruppe der neueren Antidepressiva wirkt als zentraler präsynaptischer alpha 1- und 2-Antagonist, wodurch indirekt die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission verstärkt wird. Der postsynaptische Angriffspunkt am 5-HT₂ und 5HT₃ Rezeptor führt letztendlich zu einer erhöhten Serotoninfreisetzung. Zusätzlich besteht ebenfalls eine potente antihistaminerge Komponente. Die oftmals stark belastenden sexuellen Funktionsstörungen sowie kardiotoxischen Nebenwirkungen treten so gut wie nicht auf. Mirtazapin bietet die Möglichkeit einer Insomniebehandlung mit geringem Intoxikationsrisiko.

Mirtazapin führt zu einer ausgeprägten Schlafverbesserung (Aslan et al. 2002; Winokur et al. 2000). Nur in Einzelfällen wurde eine Zunahme von Alpträumen und eine Verschlimmerung einer Restless-legs-Symptomatik beobachtet.

Ein klarer Vorteil der Antidepressiva liegt in der zusätzlichen stimmungsaufhellenden Komponente, die speziell bei Insomnikern oftmals wünschenswert erscheint. Ein nicht seltener Nachteil entsteht durch die teilweise stark belastende Gewichtszunahme.

Vorteile sedierender Antidepressiva:

- größere therapeutische Breite bei Antidepressiva der neueren Generation
- fehlende Toleranzentwicklung
- fehlendes Abhängigkeitsrisiko
- geringe Absetzprobleme
- keine Tiefschlafunterdrückung
- antidepressive Wirkung

Nachteile sedierender Antidepressiva:

- Teilweise Auswirkungen auf das kardiale Reizleitungssystem
- relativ hohe Toxizität der trizyklischen Antidepressiva
- teilweise kardiale Nebenwirkungen
- REM-Schlaf-Unterdrückung
- anticholinerge Nebenwirkungen

3.2.3 Neuroleptika

3.2.3.1 Allgemeines

Der Begriff „Neuroleptika“ (Antipsychotika) umfasst eine chemisch heterogene Gruppe von Medikamenten, deren Gemeinsamkeit in ihrer Wirkung auf psychotische Symptome liegt, ungeachtet deren Ätiologie. Darüber hinaus besteht ein sehr unterschiedliches Wirkungsspektrum, was zum Teil Grundlage für weitere Indikationen ist, zum Teil als unerwünschte Nebenwirkung anzusehen ist.

Neuroleptika mit sedierenden Eigenschaften werden schon seit langem in der Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen vor allem bei älteren Patienten eingesetzt, ohne dass diese klinische Praxis bislang ausreichend durch Ergebnisse von Studien gedeckt wird. Unter den klassischen Neuroleptika werden vor allem die „niederpotenten“, wenig antipsychotisch wirksamen Substanzen eingesetzt. Ihr Vorteil gegenüber Benzodiazepinrezeptoragonisten (einschließlich Benzodiazepinen) ist die neben dem schlaffördernden Effekt vorhandene, vor allem bei älteren Patienten mit organischen Hirnfunktionsstörungen oft erwünschte Wirkung auf psychomotorische Erregungszustände, Verwirrtheit und Agitiertheit. Wie bei den Antidepressiva können mangels eines Abhängigkeitspotentials auch entsprechende Risikopatienten behandelt werden, und die Behandlung kann sich über einen längeren Zeitraum erstrecken. Ihr Nachteil gegenüber Benzodiazepinrezeptoragonisten ist das breitere Spektrum an Neben- und Wechselwirkungen; es ist in der Regel auch breiter als bei den sedierenden Antidepressiva. Stets sind Kontrolluntersuchungen unter der Behandlung erforderlich.

Neuroleptika werden zunehmend in der Behandlung chronischer Schlafstörungen eingesetzt, vor allem bislang bei älteren Patienten. Allerdings gibt es bisher keinerlei kontrollierte Studien über die Verwendung von Neuroleptika in diesem Indikationsbereich; alle diesbezüglichen Empfehlungen in Lehrbüchern beruhen auf unsystematischer klinischer Erfahrung (Einzelheiten siehe Wiegand 2007b). Dies gilt sowohl für die älteren Substanzen wie Thioridazin, Pipamperon, Melperon als auch für neuere, sogenannte „atypische“ Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin und Quetiapin.

Wenig klinische Erfahrung und noch keine Studien liegen vor zur Frage, inwieweit Neuroleptika auch bei Primärer Insomnie eingesetzt werden können. Hinweise zu dieser Thematik finden sich bei Walsh et

al. (2005). Ausführliche Angaben zu Grundlagen und klinischen Aspekten der Neuroleptika geben Riederer, Laux und Pödlinger (1998); nützlich sind auch die Angaben im Kompendium von Benkert und Hippus (2005).

Die 90er Jahre standen unter dem Motto der „Decade of the Brain“. Nach jahrelanger Stagnation im Bereich der Psychopharmakologie wurden innerhalb kurzer Zeit viele neue und vor allem neuartige Psychopharmaka entwickelt, darunter auch fünf neue Neuroleptika (u.a. Quetiapin). Aus den zahlreichen Wirkungen an vielen verschiedenen Angriffspunkten des zentralen Nervensystems erklären sich die ebenso vielfältigen unerwünschten Nebenwirkungen der alten Generation von Neuroleptika. Nicht umsonst gab ein französischer Pharmakonzern dem Wirkstoff Chlorpromazin den Handelsnamen „Largactyl“, was soviel wie „large number of actions“ bedeutet. Beim Wirkmechanismus der neuen Neuroleptika strebte man eine möglichst selektive Rezeptorbindung an. Es gibt bis heute keine eindeutig klaren Definitionsregeln, welche Kriterien zutreffen müssen, um ein Neuroleptikum als „atypisch“ zu klassifizieren. In klinischen Beobachtungen haben sich jedoch in Lang- und Kurzzeitstudien die folgenden Merkmale als zutreffend für ein atypisches Neuroleptikum erwiesen:

- besitzt eine antipsychotische Wirkung ,
- erzeugt nur zu einem geringen Prozentsatz Frühdiskinesien,
- Spätdiskinesien sind aller Wahrscheinlichkeit nach nicht zu erwarten,
- der Serumprolaktinspiegel wird wenn überhaupt, nur gering angehoben.
- teilweise wird noch ein gewisser Einfluß auf die Negativsymptomatik postuliert.

Eine mögliche Erklärung für letztere Tatsache liefert folgender Tatbestand: Mit der Affinität zu D2-Rezeptoren steigt die

Wahrscheinlichkeit für extrapyramidale Effekte, während die Blockierung der 5-HT 2A Rezeptoren eine Reduzierung derselben bewirken. Ein Anstieg des Serotoninspiegels kann eine verminderte Dopaminkonzentration initiieren, was wiederum einen Rückgang der extrapyramidalen Störungen bzw des Parkinsonismus nach sich zieht. In Tierstudien konnte ein Dopaminmangel im präfrontalen Cortex in direkten kausalen Zusammenhang mit der Entstehung der Negativsymptomatik gebracht werden. 5-HT 2A Antagonisten scheinen sowohl den Dopamin- als auch Serotonin-Spiegel im limbischen System anzuheben, was die Vermutung nahe legt, der gleiche Mechanismus könne auch im präfrontalen Cortex zutreffen. Hieraus könnte sich die Wirkung auf die Negativsymptomatik erklären. Daraus leitet sich als mögliches Kriterium für den Begriff „atypisch“ die folgende Formel ab:

Logarithmus der Affinität zu HT2A dividiert durch Logarithmus der Affinität zu D2 => 1.

Mit der anticholinergen Wirkung verringert sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von EPMS. Quetiapin weist hierbei ein sehr günstiges Wirkungsprofil auf.

Die klassischen Neuroleptika bewirken einen Rückgang der Spontanaktivität dopaminerger Neurone sowohl in der Substantia nigra / Pars compacta, welche in engen Zusammenhang mit der Entstehung von EPMS gebracht werden, als auch des ventralen tegmentalaren Areals, das für die therapeutisch erwünschten Wirkungen zuständig zu sein scheint. Man erklärt sich den Rückgang der EPMS unter einer atypischen Neuroleptikamedikation aus der Tatsache, daß diese lediglich letztere Region beeinflussen. Auch dieser Gesichtspunkt stellt einen wichtigen Aspekt für die Bezeichnung „atypisch“ dar.

Für die schlaffördernde bzw. auch die sedierende Komponente der Neuroleptika werden in allen Studien übereinstimmend folgende pharmakologische Eigenschaften als verantwortlich gesehen:

- Affinität zum 5-HT₂-Rezeptor
- Affinität zum H₁-Rezeptor
- Konzentration des Medikaments am jeweiligen Rezeptor

Die zuletzt erwähnte, tatsächliche Konzentration des Pharmakons am Rezeptor scheint hierbei eine tragende Rolle zu spielen. Sie hängt unmittelbar von der verabreichten (Tagesdosis) bzw. resorbierten Menge (Darmflora) sowie der Affinität zu den jeweiligen Rezeptoren ab. Daraus erklärt sich die stärkere Wirkung von z.B. Quetiapin, welches zwar im Vergleich zu anderen atypischen Neuroleptika eine geringe Affinität zu Histamin-Rezeptoren besitzt, aber aufgrund seines niedrig potenten antipsychotischen Potentials in höheren Milligrammdosen verabreicht wird. So erreicht die Konzentration am zentralen Rezeptor letztendlich höhere Werte als bei vergleichbaren atypischen Neuroleptika wie z.B. Risperidon oder Ziprasidon, wovon trotz höherer H₁-Affinität wesentlich weniger Milligramm eingenommen werden. Richelson und Souder (2000) fanden, in der von ihnen durchgeführten Studie, daß Olanzapin, gefolgt von Clozapin die höchste Affinität zum Histamin-Rezeptor besitzt. Hieraus könnte sich der ausgeprägt sedierende Effekt von Olanzapin erklären, obwohl es als höher potentes Neuroleptikum einzustufen ist. Quetiapin und Risperdal hingegen wiesen die niedrigste Affinität unter den atypischen Antipsychotika auf.

Vorteile von Neuroleptika als Medikamente bei chronischer Insomnie:

- kein Abhängigkeitspotential
- keine REM-Schlaf-Unterdrückung
- geringe Kardiotoxizität
- antipsychotische Wirkung

Nachteile von Neuroleptika als Medikamente bei chronischer Insomnie:

- anticholinerge Nebenwirkungen
- extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen
- hämatologische Nebenwirkungen
- hypotensive Nebenwirkungen
- Risiko von Spätdyskinesien
- teilweise lange Halbwertszeit
- geringe Erfahrungswerte durch gezielte Studien

3.2.3.2 Einzelne Substanzen (ausser Quetiapin)

Die bisherigen Erfahrungen hinsichtlich der Auswirkungen von Neuroleptika auf das Schlafverhalten begründen sich zumeist auf deren Verwendung bei Schizophrenie. Der sedierende Charakter, der hierbei oft als unerwünschte, bisweilen auch gewünschte Nebenwirkung auftritt, führte in der Folge vereinzelt zu Studien, die eine therapeutische Anwendung bei Schlafstörungen untersuchten. Diesbezüglich führten wir eine nicht systematische Literaturrecherche in MEDLINE für den Zeitraum 1.1.1985 bis 1.5.2006 durch. Die Suchbegriffe waren: sleep – antipsychotics – neuroleptics – insomnia – ziprasidone – risperdal – quetiapine – clozapine – olanzapine – chlorpromazine – pimozide – haloperidol. Da die Anzahl der Studien, die sich auf die Verwendung bei Schlafstörungen beschränkten, begrenzt ist, erweiterten wir die Suche um den Begriff „schizophrenia“ bzw „psychosis“. Das Patientengut der aufgeführten Studien besteht deshalb teilweise aus schizophrenen Patienten, teilweise aus Patienten mit Insomnie. Die Mehrzahl der Studien betraf eine geringe Patientenzahl. Es handelte sich weitgehend um offene, nicht randomisierte Studien ohne Placebo- Kontrollgruppe.

Clozapin

Seit der Einführung als atypisches Neuroleptikum wurden mehrere Studien durchgeführt. Frühe polysomnographische Ergebnisse weisen eine übereinstimmende Zunahme der Schlafkontinuität und der Non-Rem-Schlafphasen auf (Blum und Girke 1973; Rütger et al. 1976). Die Effekte auf den REM-Schlaf fallen widersprüchlich aus.

Eine erste, nicht- vergleichende Studie untersuchte die Wirkung auf das Schlafverhalten an 13 an Schizophrenie erkrankten Patienten, die seit mindestens 6 Monaten keine medikamentöse Behandlung erhalten hatten (Hinze-Selch et al. 1997). Die Studiendosis von Clozapin lag zwischen 50-400 mg/Tag über einen Zeitraum von zwei Wochen. Die objektiven Schlafparameter wurden polysomnographisch als Baseline sowie nach 1 und 2 Wochen erhoben. Patienten, die mit einem Anstieg der Körpertemperatur über 37,9° C repondierten wurden ausgeschlossen. Als Ergebnisse fanden sich während des Behandlungszeitraums: ein signifikanter Anstieg der Gesamtschlafzeit, der Schlafeffizienz sowie des Schlafstadiums 2; ebenso zeigte sich ein signifikanter Rückgang des Tiefschlafanteils.

Eine zweite, nicht vergleichende Studie schloß 5 ebenfalls an chronischer Schizophrenie erkrankte Patienten ein (Lee et al. 2001). Zum Rekrutierungszeitpunkt bestand keine neuroleptische Medikation, bzw. die konventionellen Neuroleptika wurden vor Studienbeginn ausgeschlichen. Polysomnographische Messungen fanden in der Baseline zu Beginn der Studie etwa am 4. Behandlungstag sowie gegen Ende der Medikamenteneinnahme um den 46. Behandlungstag statt. Verglichen mit der Baseline zeigte sich eine Abnahme der Gesamtschlafzeit und der Schlafeffizienz neben einer Zunahme der Anzahl von Aufwachereignissen und des Auftretens von Stadium 2.

Eine vergleichende Studie schloß 22 Patienten im akuten Schub einer Schizophrenie ein, die nach 1-wöchiger Wash-out-Phase mit Clozapin n=12, Haloperidol: n=7, Flupentixol: n=3 behandelt wurden (Wetter et al. 1996). Polysomnographisch konnte nach 2-wöchiger Behandlung gegenüber den beiden anderen Gruppen in der Clozapin-Gruppe ein signifikanter Anstieg der Dauer von Schlafstadium 2, ein stabilerer Non-REM-Schlaf und eine Abnahme des Leichtschlafstadiums 1 nachgewiesen werden. Ausserdem verlängerte sich die REM-Latenz.

Olanzapin

Insgesamt fanden wir 5 Studien , die die Wirkung von Olanzapin auf den Schlaf untersuchten.

Sharpley et al. (2000) führten eine placebo-kontrollierte Doppel-Blind-Studie an 9 gesunden Freiwilligen durch. Untersucht wurden sowohl die objektiven (Polysomnographie) als auch die subjektiven Schlafparameter. Sie verabreichten 5 bzw 10 mg Olanzapin zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Bei beiden Dosierungen zeigte sich eine signifikante Zunahme des Tiefschlafanteils, der Schlafkontinuität und der subjektiven Schlafqualität. Die Ergebnisse wurden in einer zweiten Studie mit 5mg Olanzapin gegen Plazebo bestätigt (Sharpley et al. 2001).

Die gleiche Forschergruppe führte eine Studie zum Schlafverhalten von depressiven Patienten unter 2,5mg Olanzapin durch (Sharpley et al. 2005). Es wurden insgesamt 12 Patienten eingeschlossen, die polysomnographischen Messungen erfolgten zu 3 verschiedenen Zeitpunkten (Baseline, 1. Nacht unter Olanzapin, nach 3wöchiger Behandlung). Bereits nach der ersten Medikationsnacht und ebenfalls nach 3-wöchiger Behandlung fand sich eine Verbesserung der Schlafeffizienz, Schlafqualität und des Tiefschlafanteils. Auch nahmen die depressiven Symptome ab (Hamilton Depression Rating Scale).

In einer neueren placebokontrollierten Studie bestand die Probandengruppe aus 13 gesunden Männern und Frauen, deren Schlafverhalten unter 10mg Olanzapin getrennt untersucht wurde (Lindberg et al. 2002). Polysomnographische Messungen erfolgten während der Ad-aptionsnacht, der Baselinenacht und der Nacht nach der Einnahme von Olanzapin, wobei während der ersten beiden Messungen Placebo verabreicht wurde. Die Schlafarchitektur veränderte sich unter Olanzapin nicht wesentlich. Lediglich bei den Frauen fand sich ein statistisch signifikanter Anstieg des Teiefschlafanteils, eine Zunahme der Einschlaf latenz und der Gesamtschlafzeit. Auch zeigte sich eine Verlängerung der REM-Latenz und des Gesamtanteils des REM-Schlafes.

Eine weitere Studie schloß 20 an Schizophrenie erkrankte Patienten ein (Salin-Pascual et al. 1999). Sie hatten seit mindestens 2 Wochen keine Medikation erhalten. Nach einer polysomnographischen Messung als Baseline erfolgten weitere Messungen nach Verabreichung von 10mg Olanzapin an zwei aufeinanderfolgenden Nächten. Unter Medikation fand sich ein signifikanter Anstieg der Schlafkontinuität und Gesamtschlafzeit. Der Anteil des Schlafstadiums 1 reduzierte sich zu Gunsten einer Zunahme des Schlafstadiums 2 und des Tiefschlafes sowie einer höheren Dichte der REM-Phasen während der zweiten Nacht unter Olanzapin.

Risperidon

De Buck et al. (1991) führten an 10 Schizophrenen (Alter 18-45 Jahre) eine offene Studie mit Risperidon durch. Die Probanden wurden über 2 Wochen mit 5mg Risperidon tgl. und anschließend für weitere 2 Wochen mit 10mg Tagesdosis behandelt. Subjektiv verbesserte sich die Schlafqualität, die Tagesbefindlichkeit (PANSS) und der CGI. Die Ergebnisse ließen sich durch polysomnographische Messungen verifizieren, in denen sich die objektiven Schlafparameter

ebenfalls verbesserten (Zunahme der Gesamtschlafzeit und Schlafeffizienz, Abnahme der Einschlafzeit und Aufwachereignisse).

Eine weitere offene Studie (Royuela et al. 1992, 1997) verglich anhand des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) das Schlafverhalten von 11 schizophrenen Patienten unter Langzeitmedikation mit Risperidon (>6 Monate) mit dem von 11 unbehandelten gesunden Probanden. Es konnte weder in der subjektiven Schlafqualität noch in der Gesamteinschätzung ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dies spricht für ein normales subjektives Schlafverhalten bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Risperidon.

Eine als Abstract veröffentlichte Studie (Royuela et al. 1997) stellte, ebenfalls am PSQI gemessen, Risperidon den konventionellen Neuroleptika gegenüber, wobei kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden konnte.

Crosthwaite et al (2000) konnten an 30 älteren Patienten (Alter > 50 Jahre) unter Risperidon eine Verbesserung der Schlafkontinuität gegenüber konventionellen Neuroleptika nachweisen.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam eine weitere vergleichende Studie, die das Schlafverhalten von 8 Patienten unter Langzeitbehandlung mit Risperdal (> 20 Wochen) und 8 mit konventionellen Neuroleptika Behandelten verglich (Dursun et al. 1999); hier zeigte sich auch eine Verbesserung der subjektiven Schlafqualität.

Haffmans et al (2001) verglichen die Auswirkungen auf das Schlafverhalten von schizophrenen Patienten unter Behandlung mit Risperidon und Haloperidol. Die randomisierte, doppel-blinde Studie schloß Patienten (Alter 24-55 Jahre) mit einer anfänglichen Schlafeffizienz unter 85% ein. Nach einer 2-wöchigen Wash-out

Phase und einer 1-wöchigen Screening-Phase wurden die Patienten nach Risperdal (n=11) bzw Haloperidol (n=11) randomisiert und die Dosis innerhalb einer Woche bis zu einer klinisch erkennbaren Wirkung auftitriert. In den folgenden 5 Screening-Wochen wurde die Dosis nur bei Auftreten von Nebenwirkungen oder unzureichender Wirkung verändert. Die polysomnographischen Messungen erfolgten ambulant jeweils innerhalb zweier Nächte zu Beginn und am Ende der Screening-Phase. Am Morgen nach den jeweiligen Polysomnographien wurden die subjektiven Schlafparameter abgefragt. Am Ende des Meßzeitraums betrug die durchschnittliche Medikamentendosis für Risperidon 5mg, für Haloperidol 8,1mg. Die durchschnittliche Zahl der nächtlichen Aufwachereignisse reduzierte sich in der Risperidon-Gruppe von 44 auf 32, während sie in der Haloperidol-Gruppe von 35 auf 42 anstieg. Ebenso zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Tiefschlafdauer unter Risperidon (+14 min) vs. Haloperidol (-3 min).

Eine weitere vergleichende Studie (Yamashita et al. 2002) konnte mittels polysomnographischer Messungen an 10 schizophrenen Patienten (Alter: 27-65 Jahre) unter Langzeitbehandlung mit Risperidon (n=5) und Haloperidol (n=5) keinen signifikanten Unterschied der Schlafparameter zwischen den einzelnen Gruppen feststellen.

Yamashita et al. (2002) gelang es in einer Untersuchung über die Schlafgewohnheiten schizophrener Patienten einen signifikanter Unterschied des Tiefschlafanteils zwischen der Gruppe unter Risperidon Therapie und der Gruppe unter Haldol aufzuzeigen. Bei den mit Risperidon behandelten Patienten betrug der Tiefschlafanteil an der Gesamtschlafzeit 27%, während die Haldolgruppe nur 20% zeigte. Risperidon besitzt, ebenso wie Olanzapin, gegenüber Haldol eine höhere Affinität zu 5-HT₂ Rezeptoren.

3.2.3.3 Quetiapin

Allgemeines

Quetiapin ist ein Dibenzothiazepinderivat und liegt in Tablettenform als Fumarat vor. Es ist zugelassen zur Behandlung der Schizophrenie und manischer Episoden. In letzter Zeit mehren sich Studien, die auch auf eine antidepressive Wirkungskomponente der Substanz hindeuten (Calabrese et al. 2005, Sokolski et al. 2006, Todder et al. 2006, Endicott et al. 2007, Goldstein et al. 2007, Baune et al. 2007).

Für die folgenden Ausführungen wurde im wesentlichen auf die Monographie von Goldstein (1999) zurückgegriffen.

Rezeptorbindungsverhalten

Quetiapin greift als Antagonist an folgenden zentralen Rezeptoren an:

◦ *Adrenerge Rezeptoren (Alpha1 , Alpha2):*

In der Affinität zu Alpha1 und Alpha 2 Rezeptoren liegt Quetiapin im mittleren Wirkungsbereich. Hieraus leiten sich die oft unangenehmen Begleiterscheinungen: Hypotension, Orthostase, Benommenheit und Reflertachykardie ab.

◦ *Histamin-Rezeptoren:*

Der Einfluß auf die Histaminrezeptoren wird für einen Teil des Sedierungseffekts sowie die zentral dämpfende Wirkung verantwortlich gemacht. Auch hier nimmt Quetiapin eine

◦ *Dopaminrezeptoren (D1, D2):*

Hier liegt der Hauptangriffspunkt für die antipsychotische Wirkung.

◦ *Serotoninrezeptoren (5-HT-1, 5-HT-2):*

Aus dem Angriffspunkt am 5-HT-2-Rezeptor leitet sich zum Teil die speziell auf die Negativsymptomatik zielende antipsychotische Wirkung , die Sedierungskomponente und eine Zunahme der Tiefschlafphasen ab.

Neben den beschriebenen Rezeptorwirkungen besteht keine nennenswerte Affinität zu cholinergen, muscarinergen oder Benzodiazepinrezeptoren.

Quetiapin zeigt die auch für andere „atypische“ Neuroleptika charakteristische kurze Rezeptorbindung. Mit radioaktiv markierten Wirkstoffen zeigte sich bei der älteren Generation der Neuroleptika eine ca 30minütige Dissoziationsdauer vom Dopamin-Rezeptor, während die neueren dafür weniger als 60 Sekunden benötigen (=sog. „Fast-off-theory“). Diese Tatsache ermöglicht eine normale dopaminerge Transmission, eine Beibehaltung normaler Prolaktinspiegel sowie einen positiven Einfluß auf die kognitiven Leistungen und die Reduzierung von EPMS. Quetiapin weist hierbei zusammen mit Clozapin das bei weitem günstigste Wirkungsprofil auf und besetzt im Vergleich mit anderen Neuroleptika nach 24 h nur noch die geringste Anzahl der D2-Rezeptoren. Aus diesem Grund kann es selbst bei Parkinson Patienten noch zur Anwendung kommen.

Nebenwirkungen und Risiken

° *Subjektive Nebenwirkungen* des Quetiapin bestehen vor allem anfangs in Benommenheit, Müdigkeit und auf Grund der hypotensiven Wirkung Schwindel und orthostatische Beschwerden. Im Verlauf sollten bei längerer Behandlungsdauer regelmäßig folgende Laborparameter überwacht werden: Triglyzeride, TSH basal, Cholesterin, Blutbild, Transaminasen, Gamma-GT.

° Quetiapin zeichnet sich durch ein im Vergleich zu anderen Neuroleptika geringes Risiko der Entwicklung eines *metabolischen Syndroms* aus.

° *Geringes hepatisches Interaktionsrisiko*: mit dem hohen Ausmaß an Dauermedikamenten in der Bevölkerung steigt parallel das Risiko unerwünschter Arzneimittelinteraktionen. Dies ist häufig auf eine

gegenseitige Beeinflussung der hepatischen Elimination über das Cytochrom p450-System zurückzuführen. Je nach inhibitorischen bzw induktiven Effekten kommt es in der Folge zu unerwünscht veränderten Plasmaspiegeln des betreffenden Medikaments und den sich daraus ergebenden Nebenwirkungen. Quetiapin stellt hierbei ein sogenanntes „passives Substrat“ dar, d.h. dem Stoff selbst sowie seinen Metaboliten wird keine relevante Wirkung zugeschrieben.

° *Abbau über CYP 3A4 (90%) und CYP2D6 (5%):* Der Raucheranteil der Bevölkerung ist immer noch sehr hoch. Die in Zigaretten enthaltenen Benzpyrene induzieren das CYP 1A2-Isoenzym sowie die Glucuronyltransferasen des 2. hepatischen Abbauschrittes, sodaß es in der Folge zu Spiegelbeeinflussungen kommen kann. Indem Quetiapin über andere hepatische Enzyme abgebaut wird (CYP 3A4 und CYP 2D6 Isoenzym) bleibt der Spiegel vom Zigarettenkonsum unbeeinflusst. Mögliche Auswirkungen bestehen bei potenten CYP 3A4-Induktoren wie den Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin), Antimykotika vom Azoltyp, Nefadozon sowie den in der HIV-Therapie eingesetzten Proteaseinhibitoren.

° *Kardiovaskuläre Effekte:* Ein bedeutender Aspekt der Neuroleptika ist der mögliche Einfluß auf das Reizleitungssystem des Herzens. Als Parameter einer gestörten Repolarisationsphase steht der QTc-Wert zur Verfügung (Grenzwert Männer: 450msec, Frauen 470msec, bzw ein Anstieg >75msec) mit der Gefahr der Entstehung sog „Torsade de Pointes“ bzw eventuell in der Kosequenz auftretendem Kammerflimmern. Für Quetiapin konnten bisher keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko erbracht werden.

° *Pharmakokinetik:* Quetiapin unterliegt einer linearen Pharmakokinetik erster Ordnung. Es wird gut resorbiert ($t_{max} = 1,5h$). Die Eliminationsrate beträgt ca 7h. Ein steady state wird nach ca 48 h erreicht, wobei die Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen kann. Da die Metabolisierung zu einem hohen Maß auf hepatischem Wege geschieht, sollte bei Leberfunktionsstörungen eine

Verordnung nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen. Eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen ist nach derzeitigem Wissensstand erforderlich.

Quetiapin und Schlaf

Das beschriebene Rezeptor-Bindungsprofil läßt eine positive Wirkung auf das Schlafverhalten und Schlafmuster vermuten. Dies wurde in der neuroleptischen Verordnung bereits bei zahlreichen Patienten beobachtet und bezieht sich bereits auf den Niedrigdosisbereich. Unter den atypischen Antipsychotika erscheint Quetiapin als ein besonders aussichtsreicher Kandidat für die Behandlung einer chronischen Insomnie. Dieses Dibenzothiazepin-Derivat hat antagonistische Effekte auf verschiedene zentrale Neurotransmitter-Systeme: Serotonin (5-HT_{1A} und 5-HT₂), Dopamin (D₁ und D₂), Histamin (H₁) und auf adrenerge α_1 - und α_2 -Rezeptoren. Es hat praktisch keine Wirkung auf cholinerge, muscarinerge und Benzodiazepin-Rezeptoren. Dieses besondere Wirkprofil läßt einen günstigen Effekt auf den Schlaf erwarten, besonders die Kombination einer 5-HT₂-Rezeptor- und einer H₁-Rezeptor-Blockade. Einige Antidepressiva haben ein ähnliches Profil, beispielsweise Mirtazapin, Nefazodon, Trazodon und Trimipramin. All diese Substanzen werden in der Behandlung chronischer (nicht depressionsbedingter) Insomnien eingesetzt, und einige Studien haben ihre Wirksamkeit auf Schlafstörungen nachgewiesen (s.o. im Abschnitt über Antidepressiva). Eine Einzelfallstudie von Wetter et al. (2002) demonstrierte, daß ein durch Risperidon induziertes Restless-Legs-Syndrom bei einem Patienten mit schizoaffektiver Störung nach einem Wechsel auf Quetiapin zurückging, zugleich zeigte die Polysomnographie eine bessere Schlafqualität als unter Risperidon. Ein Übersichtsartikel von Vitiello und Borson (2001) resümiert Daten, die einen günstigen Effekt von Quetiapin und anderen atypischen Neuroleptika auf den Schlaf bei Patienten mit Alzheimer Krankheit

und Morbus Parkinson demonstrieren. Ähnlich positive Befunde bei Parkinsonscher Krankheit zeigten die Arbeiten von Juri et al. (2005) und Korczyn (2006).

Cohrs et al. (2004 a) demonstrierten in einer monozentrischen, doppel-blinden, placebokontrollierten Studie einen positiven Effekt von Quetiapin auf den Schlaf gesunder Versuchspersonen mit einer experimentell induzierten Störung der Schlafkontinuität. Die 14 männlichen Probanden (18-65 Jahre) wurden randomisiert. Als Studienmedikation wurden Placebo, 25mg oder 100mg Quetiapin verabreicht. Die polysomnographischen Messungen erfolgten an 3 aufeinanderfolgenden Nächten zu insgesamt 3 verschiedenen Zeitpunkten mit je einer nachfolgenden wash-out-Phase von 4 Tagen (N0 Adaption, N1 normale Schlafbedingungen, N2 akustischer Stress). Zur Evaluation der subjektiven Schlafparameter füllten die Probanden morgens ein Schlaftagebuch mit analogen visuellen Standardskalen und Fragen aus (SF-A, VIS-M). Quetiapin wurde 1 Stunde vor dem Zubettgehen in den Nächten 1 und 2 verabreicht. Als Ergebnis zeigte sich sowohl unter Normalbedingungen als auch unter akustischem Stress eine signifikante Verbesserung der Schlafinduktion und Schlafkontinuität. Auch fanden sich ein Anstieg der Gesamtschlafzeit, der Schlafeffizienz, des prozentualen Anteils von Schlafstadium 2 sowie eine Verbesserung der subjektiven Schlafqualität. Unter 100mg Quetiapin nahmen die periodischen Beinbewegungen signifikant zu. Als Teil des Wirkmechanismus vermuten die Autoren die Verringerung nächtlicher Cortisol-Aktivität (Cohrs et al. 2004 b).

Robert et al. (2005) zeigten einen günstigen Effekt auf den Schlaf von Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD). Eine Einzelfallbeobachtung verwies auf einen therapeutischen Effekt bei Insomnie durch chronischen Schmerz (Fernando & Chew 2005). Eine Empfehlung zur Verordnung von Quetiapin bei therapieresistenter

Insomnie findet sich auch in dem „Concise guide“ von Reite et al. (2002).

Eine neuere Studie untersuchte die Wirkungen verschiedener atypischer Neuroleptika (Olanzapin, Perospiron, Quetiapin, Risperidon) auf das Schlafverhalten schizophrener Patienten unter dem Aspekt des Lebensalters (Yamashita-Hidehasa et al. 2005). Die Patientengruppe rekrutierte sich aus 86 stationären schizophrenen Patienten (Durchschnittsalter: 61,4 J), die von konventionellen Antipsychotika auf eines der genannten atypischen umgestellt wurden. Zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (Baseline und 28 Wochen nach Umstellung) erfolgten Messungen der subjektiven Schlafparameter (PSQI) sowie der psychopathologischen Symptome (PANNS). Der Anteil der Patienten mit spürbarer Verbesserung der subjektiven Schlafparameter war signifikant höher unter der älteren Patientengruppe als unter der mittleren Alters. Auch fand sich ein Zusammenhang zwischen einer Verbesserung der subjektiven Schlafqualität und zunehmendem Alter, dem Ausmaß der Psychopathologie und einer größeren Schlaflatenz zum Zeitpunkt der Baseline.

D. Eigene Untersuchungen

1. Fragestellungen

Unseres Wissens wurde in dieser monozentrischen, offenen Phase II-Pilotstudie erstmals die Wirkung von Quetiapin bei primärer Insomnie untersucht.

Primäre Zielsetzung: Beobachtung der Wirkung niedrigdosierten Quetiapins (25 – 75 mg in einer Einzeldosis vor dem Schlafengehen) auf subjektive und objektive Schlafparameter von Patienten mit primärer Insomnie (ICD-10: F 51.0), beruhend auf den Ergebnissen polysomnographischer Messungen und Schlafragebögen und –tagebüchern zur Erfassung objektiver und subjektiver für die Schlafqualität relevanter Variablen.

Sekundäre Zielsetzungemn:

- Untersuchung der Wirkung von niedrigdosiertem Quetiapin auf verschiedene neuropsychologische Parameter (vor allem neuropsychologische Tests, die verschiedene Aspekte kognitivewn Funktionierens abdecken).
- Untersuchung von Sicherheit und Verträglichkeit von Qutiapin in diesem niedrigen Dosisbereich und dieser Patientengruppe (maßgebliche Variablen: Nebenwirkungen, globale Einschätzung der Verträglichkeit am Ende der Behandlung)

2. Methoden

2.1 Patienten

In die Studie wurden ausschliesslich ambulante Patienten einbezogen, die im Rahmen der Schlafambulanz des Schlafmedizinischen Zentrums an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München rekrutiert wurden. Die meisten Patienten waren von ihren Hausärzten zugewiesen worden.

2.1.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten hatten folgende Einschlusskriterien zu erfüllen:

- Primäre Insomnie nach DSM-IV 307.42 (American Psychiatric Association 1994)
- Schlafbeschwerden treten mindestens drei Mal pro Woche auf seit mindestens vier Wochen
- Alter über 18 Jahre

2.1.2 Ausschlusskriterien

Es wurden folgende Ausschlusskriterien angewendet:

- Psychiatrische Komorbidität
- Gleichzeitiges Vorliegen einer anderen Schlafstörung (z. B. Schlafapnoe mit RDI > 10), periodische Beinbewegungen im Schlaf (MAI > 10)
- Alkohol- oder Substanzabusus innerhalb des letzten Jahres
- Krampfleiden in der Vorgeschichte

- Ernsthafte Kopfverletzung oder Schlaganfall innerhalb des letzten Jahres
- Schwere sonstige akute oder chronische organische Krankheit
- Klinisch signifikante abnorme Labortestergebnisse beim Screening
- Positives Urin-Drogen-Screening (Benzodiazepine, Opiate, Kokain, Amphetamin)
- Hypertonie oder kardiovaskuläre Erkrankungen, die hierzu prädisponieren

Alle Patienten waren für mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studie frei von psychotroper Medikation. Während der Studie waren folgende Medikamente nicht gestattet: Hypnotika oder andere zentralnervös wirksame Medikamente einschliesslich Morphinderivate, Antihistaminika, Clonidin, Medikamente mit Interaktionspotential bezüglich Queitapin (z.B. CYP 3A4-Hemmstoffe (z.B. Ketoconazol), Phenytoin, Rifampicin. Ausdrücklich gestattet war die Langzeiteinnahme von Lithium im steady state.

Insgesamt wurden 20 Patienten (13 weiblich, 7 männlich) für die Studie rekrutiert und eingeschlossen, d.h. es gab während der Screening-Phase keinen Dropout. Alle Patienten wurden gemäß AMG (siehe Glossar) über die Studie informiert und erklärten schriftlich ihr Einverständnis. Eine Patientin wurde wegen mangelhafter Compliance vor der ersten Polysomnographie unter Medikation ausgeschlossen. Ein Patient wies zum Zeitpunkt der ersten Polysomnographie unter Medikation einen klinisch signifikant erhöhten Alkoholspiegel im Drogenscreening (Urin) auf; er wurde ebenfalls ausgeschlossen.

18 Patienten haben die Studie vollständig protokollgemäß durchlaufen (12 weiblich, 6 männlich). Das mittlere Lebensalter betrug $49,4 \pm 15,5$ Jahre (Spannweite 26 – 80 Jahre); der mittlere Schweregrad der Schlafstörung entsprechend dem PSQI-Gesamtscore betrug $13,1 \pm$

2,3 (Spannweite 7 – 17). Der nach dem CGI-Gesamtscore eingeschätzte Schweregrad der Erkrankung betrug im Mittel $5,1 \pm 1,0$ (Spannweite 4 – 7). Die vorliegende Auswertung beruht auf dieser Stichprobe von $n = 18$.

Die Studie wurde von der lokalen Ethik-Kommission begutachtet und gebilligt. Sie wurde durchgeführt in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki 1964. Die Patienten gaben vor Studieneinschluss ihre schriftliche Einverständniserklärung, nachdem sie ausführlich über die Studie informiert worden waren.

2.2 Medikation

Quetiapin wurde oral verabreicht in einer anfänglichen Dosierung von 25 mg, 30 Minuten vor dem Schlafengehen. Bei mangelnder Wirksamkeit konnte diese Dosis am Tag 8 auf 50 mg und am Tag 14 auf 75 mg erhöht werden.

Alle Patienten nahmen in der ersten Woche eine Dosis von 25 mg Quetiapin. Bei 2 Patienten wurde die Dosis wegen bis dahin unzureichender Wirksamkeit ab der zweiten Woche auf 50 mg erhöht; einer von diesen behielt diese Dosis bis zum Abschluss der Studie bei, der andere erhöhte ab der dritten Woche auf 75 mg. 6 Patienten, die während der ersten beiden Medikationswochen 25 mg eingenommen hatten, erhöhten ab der dritten Woche bis zum Abschluss der Studie auf 50 mg. Zum Zeitpunkt T3 (letzte Untersuchung nach 6 Wochen Medikation) wurden somit folgende Dosierungen gegeben: 25 mg (10 Patienten), 50 mg (7 Patienten), 75 mg (1 Patient).

2.3 Ablauf der Studie

Die Studie erstreckte sich für jeden Patienten über sieben Wochen und bestand aus einer „Screening-Phase“ (Tage -7 bis 2) und einer Behandlungs-Phase (Tage 3 bis 45).

In der *Screening-Phase* wurden verschiedene Basis-Untersuchungen durchgeführt. Dazu gehörten eine allgemein-medizinische, psychiatrische und schlafmedizinische Anamneseerhebung, eine körperliche Untersuchung, verschiedene klinische Laboruntersuchungen(Hämatologiem, Leber- und Nierenfunktion, Schilddrüsenparameter) sowie ein Elektrokardiogramm (EKG). Verschiedene psychiatrische und schlafmedizinische Fragebögen wurden verwendet: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSYI); Clinical Global Impressions (CGI). Ein Schlaf-Tagebuch wurde täglich geführt von Beginn der Screening-Periode bis zu Ende der Studie.

Die *Medikationsphase* erstreckte sich über sechs Wochen.

2.3.1 Screening-Phase

Tag -7

- Erhebung der allgemeinen psychiatrischen und schlafmedizinischen Anamnese
- Körperliche neurologische und psychiatrische Untersuchung
- Laboruntersuchungen: Blutbild, Leber- und Nierenfunktion, Schilddrüsenparameter
- EKG
- Psychiatrische und schlafmedizinische Fragebögen: Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI), Beck Depression Scale (BDI), Freiburger Persönlichkeitskeits-Inventar (FPI)
- Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Aufzeichnungen im Schlaftagebuch (von jetzt an täglich bis Tag 42)

Tag 1

- Erhebung der allgemeinen psychiatrischen und schlafmedizinischen Anamnese
- Körperliche neurologische und psychiatrische Untersuchung
- Laboruntersuchungen: Blutbild, Leber- und Nierenfunktion, Schilddrüsenparameter
- EKG
- Psychiatrische und schlafmedizinische Fragebögen: Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI), Beck Depression Scale (BDI), Freiburger Persönlichkeitskeits-Inventar (FPI)
- Überprüfung der Ein- und Ausschlußkriterien
- Schriftliche Einverständniserklärung

Nacht/Tag 2

- (Nacht): Erste Polysomnographie mit zusätzlicher Messung vom Atmung und Beinbewegungen
- (Morgen) Untersuchung: Puls, Blutdruck, CGI. Überprüfung, ob die erste Polysomnographie zusätzliche Ausschlußkriterien erbracht hat. Falls nein, definitiver Einschluss in die Studie

2.3.2 Behandlungsphase

Nacht/Tag 3

- (Nacht) Zweite Polysomnographie
- (Abend) Start der Studienmedikation (ab jetzt täglich eine Stunde vor dem Schlafengehen bis Tag 44)

Tag 10

- Telefonvisite

Nacht/Tag 16

- (Nacht) Dritte Polysomnographie
- (Morgen) Untersuchung: Puls, Blutdruck, Laboruntersuchungen, EKG, CGI, Begleitmedikation, Nebenwirkungen

Nacht/Tag 17

- (Nacht) Vierte Polysomnographie

Tag 24

- Telefonvisite

Tag 31

- Untersuchung: Puls, Blutdruck, Laboruntersuchungen, EKG, CGI, Begleitmedikation, Nebenwirkungen

Nacht/Tag 45

- (Nacht) Fünfte Polysomnographie
- (Morgen) Untersuchung: Puls, Blutdruck, Laboruntersuchungen, EKG, CGI, Begleitmedikation, Nebenwirkungen

2.4 Untersuchungsmethoden

2.4.1 Körperliche Untersuchungen

Körperliche Basisuntersuchung

Es erfolgte zu Beginn der Screeningphase eine allgemeine körperliche Untersuchung auf dem Niveau einer stationären Aufnahme unter Erhebung einer ausführlichen Anamnese. Zusätzlich führten wir eine psychiatrische und neurologische Untersuchung durch.

Elektrokardiogramm (EKG)

Das EKG wurde in der kardiologischen Ambulanz des Krankenhauses rechts der Isar durchgeführt und vom Studienarzt ausgewertet. Es erfolgte zu den Zeitpunkten „Screening“ und „Tag 16“.

2.4.2 Klinisch-chemische Laboruntersuchungen

Wir erhoben insgesamt zu drei verschiedenen Zeitpunkten

Laborergebnisse: „Screening“ – „Tag 16“ – „Ende der Studie = Tag 5“ wurden folgende Parameter erhoben:

Hämatologie: Leukozyten – Erythrozyten – Hämoglobin – Hämatokrit – MCH – MCV – MCHC – Thrombozyten – Neutrophile – Lymphozyten – Monozyten – Eosinophile – Basophile

Klinische Chemie: Natrium – Kalium – Kreatinin – Creatinkinase – Gamma-GT – Alkalische Phosphatase – Bilirubin gesamt – GPT – Cholesterin – Triglyzeride

Gerinnung: Quick

Schilddrüsenwerte: TSH basal – fT4

Urinanalyse: In der Screeninphase wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Desweiteren erfolgte jeweils zeitlich an die Polisomnographie gekoppelt ein Drogenscreening im Urin auf Alkohol und Benzodiazepine.

2.4.3 Nächtliche Polysomnographie (PSG): objektive Schlafuntersuchung

Während einer nächtlichen Polysomnographie (PSG) werden Elektroencephalogramm (EEG), Elektrokulogramm (EOG), Elektromyogramm der Kinnmuskulatur (EMG) sowie das Elektrokardiogramm (EKG) im Schlaf kontinuierlich aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgt nach Standardkriterien (Rechtschaffen und Kales

1968); für die Schlafqualität relevante Parameter sind hierbei: Schlafdauer (TST), Einschlaf latenz, Häufigkeit nächtlichen Erwachens, Schlaffeffizienz-Index.

Bei jedem Patienten wurden fünf Polysomnographien durchgeführt. Die erste dieser Untersuchungen diente der Anpassung an die Umgebungsbedingungen des Schlaflabors („Adaptationsnacht“) sowie der Erfassung von schlafmedizinischen Ausschlusskriterien (Schlafapnoe und periodische Beinbewegungen im Schlaf). Die dritte Polysomnographie stellte ebenfalls eine Adaptationsnacht dar. In die Auswertung gingen ein die Daten der 2., 4. und 5. PSG (Zeitpunkte T_1 , T_2 und T_3).

Die Messungen erfolgten an insgesamt fünf Nächten im Schlaflabor unserer Klinik. Dabei lagen die Nächte 1 und 2 zu Beginn der Medikamenteneinnahme, die Nächte 3 und 4 am Tag 15 und 16 und eine letzte Nacht am Ende der Studie am Tag 44. Der Grund für das Ansetzen zweier aufeinanderfolgender Messungen zu den Zeitpunkten „Beginn der Medikation“ und „Tag 15/16“ liegt in der Erfahrung, dass das Schlafverhalten oft in der ersten Schlaflabornacht durch die deutlich veränderten Umgebungsbedingungen im Vergleich zu zuhause gestört ist. Deshalb sahen wir die in der jeweils ersten Nacht einer Zweierabfolge erhobenen Daten im Sinne einer Adaptionsnacht als nicht relevant an, die Werte der zweiten Nacht flossen in die Berechnungen ein. Da wir bei dem 3. Aufenthalt im Schlaflabor von einer ausreichenden Gewöhnung an die Umgebungsbedingungen ausgingen, wurde zu diesem Zeitpunkt auf eine Adaptionsnacht verzichtet.

2.4.4 Subjektive Schlafmessung

2.4.4.1 Pittsburgher Schlafqualitäts Index (PSQI):

Der PSQI stellt eine international eingeführte Standardskala zur Erfassung von Schlafstörungen dar (Buysse et al. 1989). Im Rahmen der Studie wurde er in der Baseline, nach zweiwöchiger und nach sechswöchiger Medikation angewendet.

Er wurde entwickelt zur Erfassung der Schlafqualität bei Schlafstörungen im Besonderen der Insomnie und eignet sich hierbei zur Verlaufs- bzw. Erfolgskontrolle. Inhaltlich erfragt er retrospektiv für einen Zeitraum von vier Wochen folgende subjektive Schlafkomponenten: die Häufigkeit schlafstörender Ereignisse – Einschätzung der Schlafqualität – gewöhnliche Schlafzeiten – Einschlafzeit und Schlafdauer – Einnahme von Schlafmedikation – Tagesmüdigkeit . Insgesamt umfaßt er neben 19 Fragen zur Selbstbeurteilung fünf Fragen zur Fremdbeurteilung durch einen Partner oder Mitbewohner. Letztere, ebenso wie die 19. Frage nach einem Partner gehen nicht in die quantitative Auswertung ein. Die verbleibenden 18 Items werden 7 Komponenten zugeordnet: Subjektive Schlafqualität (1 Item) – Schlafzeit (2 Items) – Schlafdauer (1 Item) – Schlafeffizienz (3 Items) – Schlafstörungen (9 Items) – Schlafmittelkonsum (1 Item) – Tagesmüdigkeit (2 Items). Diese können jeweils einen Wertebereich von 1 bis 3 annehmen. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summation der Komponentenscores

und variiert von 0 bis 21. Eine höhere Ausprägung entspricht dabei einer verringerten Schlafqualität.

2.4.4.2 Schlaftagebuch

Das Schlaftagebuch wurde von den Patienten jeweils morgens während der gesamten Dauer der Studie ausgefüllt. In Hinblick auf die subjektive Schlafqualität relevante Parameter sind dabei:

Einschlaflatenz, Häufigkeit intermittierenden Erwachens (als Maß für die Schlafkontinuität), Gesamtschlafzeit, Gesamtbeurteilung der letzten Nacht auf einer visuellen Analogskala, Leistungsfähigkeit am

~~Das~~ Schlaftagebuch wurde zur Erfassung der individuellen Schlafgewohnheiten des einzelnen konzipiert und im Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar entwickelt. Die Patienten beginnen mit dem Führen des Tagebuchs bereits am ersten Tag der Screening-Periode und beenden es am letzten Tag der Studie bzw. der Verabreichung des Studienmedikaments. Dadurch wird eine genauere Beurteilung besonderer Begleitumstände des einzelnen Tages ermöglicht. Das Schlaftagebuch beinhaltet folgende Einzelparameter:

◦ Dosierung: Der Patient dokumentiert eigenhändig die am jeweiligen Tag eingenommene Dosierung des Studienmedikaments auf die Frage „In welcher Dosierung haben Sie das Studienmedikament eingenommen?“.

◦ Einnahmezeitpunkt: „ Um wie viel Uhr haben Sie das Studienmedikament eingenommen?“. Laut Studienprotokoll läge dieser ca 30 Minuten vor dem Zubettgehen. Eine unregelmäßige Einnahme mit unterschiedlichen zeitlichen Abständen wäre damit dokumentiert.

◦ Begleitmedikation: Die Patienten sind angehalten jegliche anderweitig eingenommenen Medikamente einzutragen. Die

Fragestellung lautet: „Haben Sie sonstige Medikamente eingenommen?“

◦ Einschlaflatenz: Diese wird nach subjektivem Empfinden ohne zeitliche Kontrolle durch die Uhr auf die Frage „Wieviel Zeit verging bis Sie gestern einschlafen konnten“ am darauffolgenden Morgen benannt.

◦ Häufigkeit nächtlichen Erwachens: Der Eintrag erfolgt ebenfalls aus der subjektiven Erinnerung am darauffolgenden Tag mit der Fragestellung „Wie häufig sind Sie letzte Nacht aufgewacht“.

◦ Gesamtschlafzeit: „Wieviele Stunden haben Sie insgesamt geschlafen?“. Wird ebenfalls am darauffolgenden Morgen nach subjektivem Eindruck beantwortet.

◦ Subjektive Schlafqualität: Die Frage: „Wie würden Sie Ihren Schlaf letzte Nacht beurteilen“ wurde mit einer senkrechten Markierung beim entsprechenden Wert auf einer offenen linearen Skala von „sehr schlecht“ bis „sehr gut“ markiert.

◦ Tagesleistungsfähigkeit: „Wie beurteilen Sie Ihre Leistungsfähigkeit am gestrigen Tag?“ Wurde ebenso skaliert.

Mögliche Störfaktoren für schlechten Schlaf wurden auf die Frage „Falls Sie nicht schlafen konnten, woran lag es?“ am betreffenden Tag benannt.

2.4.5 Neuropsychologische Untersuchungen

Eine neuropsychologische Untersuchung erfolgte vor Beginn der Medikation (Baseline) sowie nach sechswöchiger Medikation. Dabei wurden folgende Testverfahren durchgeführt:

- Drei Subtests – Tonische und phasische Alertness, geteilte Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis) aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann & Fimm 1993). Dabei wird die basale (phasische vs. tonische) und die komplexe Aufmerksamkeitsleistung mittels einer computer-basierten Reaktionszeitmessung bestimmt.

- Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR, Moosbrugger & Oehlschlägel 1996): Messung andauernder visueller Aufmerksamkeit

- California Verbal Learning Test (CVLT; deutsche Version: Niemann et al. 1999), erfasst verbales Lernen und Gedächtnis mit Aquisition, freier und gestützter kurz und lang verzögerter Wiedergabe, Rekognition

- Zwei Subtests (Zahlenspanne vorwärts / Zahlenspanne rückwärts sowie Blockdesign vorwärts/rückwärts) aus der Wechsler -Memory-Scale Revised (WMS-R; deutsche Version: Härting et al. 2000); zielt ab auf unmittelbare Erinnerung und Arbeitsgedächtnis

- Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B): Schätzung des prämorbidem verbalen Global-IQ (nur zu T1)

- Farb-Wort-Interferenz-Test (FWIT; Stroop-Test, deutsche Version: Bäumlner 1985): Lesegeschwindigkeit, Objektbenennung, Reaktions-Inhibition bzw. Selektivität

- Zwei Subtests aus dem Regensburger-Wortflüssigkeits-Test (RWT, Aschenbrenner et al. 2000): Erfassung lexikalischer Wortflüssigkeit und lexikalischen Kategorienwechsels

◦ Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT, Oswald und Roth 1997): erweiterte deutsche Version des Trail Making Tests (TMT-A) mit vier Matrizen, die jeweils Zahlen von 0 bis 90 enthalten. Messung der kognitiven und psychomotorischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit während einer sensorimotorischen Auge-Hand-Koordinationsaufgabe-

Die Testbatterie umfasste somit wichtige kognitive Bereiche (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive und motorische Funktionen). Zusätzlich wurde das globale verbale Intelligenzniveau geschätzt durch einen standardisierten Vokabular-Test (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-B; Lehrl 1992).

2.4.6 Telefonvisite

Die Patienten wurden während der gesamten Studiendauer insgesamt zweimal telefonisch kontaktiert: das erste mal an Tag 10 nach Beginn der Medikation und das zweite Mal an Tag 24. Hierbei wurde auf folgende Fragestellungen eingegangen:

◦ Veränderung der Schlafqualität mit der Einteilung. „keine“ – „wenig“ – „leicht“ – „ziemlich besser“ – „deutlich besser“.

◦ Bei der Einschlafzeit unterschieden wir nach: „keine Veränderung“ – „wenig“ – „leicht“ – „ziemlich besser“ – „deutlich besser“

◦ Dosierung der bis dahin vergangenen Wochen der Medikamenteneinnahme

◦ Begleitmedikation

◦ Nebenwirkungen

◦ Besondere Vorkommnisse: Hierbei hatten die Patienten neben dem Schlaftagebuch eine weitere Möglichkeit individuelle bzw punktuelle Begleitumstände zu dokumentieren.

Subjektives Befinden: Wir unterschieden zwischen
physisch: „besser“ – „gleich“ – „schlechter“ und
psychisch: „besser“ – „gleich“ – „schlechter“

2.4.7 Globale Erfassung der Wirkung: Clinical Global Impressions (CGI)

◦ Schweregrad der Krankheit: Wir unterschieden zwischen den Abstufungen: „nicht beurteilbar“ – „überhaupt nicht krank“ – „Grenzfall einer Erkrankung“ – „leicht krank“ – „mäßig krank“ – „deutlich krank“ – „schwer krank“ – extrem schwer krank“ –

◦ Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung wurde unterteilt in :
„nicht beurteilbar“ – „sehr viel besser“ – „viel besser“ – „wenig besser“ – „unverändert“ – „etwas schlechter“ – „viel schlechter“ – „sehr viel schlechter“

◦ Therapeutische Wirksamkeit: hierbei unterscheiden wir: „nicht beurteilbar“ – „sehr gut“ mit umfassender Besserung, vollständiger oder fast vollständiger Remission aller Symptome“ – „mäßig besser“: deutliche Besserung mit teilweiser Remission der Symptome- „gering besser“ mit leichter Besserung, eine weitere Behandlung des Patienten ist nötig – und letztendlich „unverändert“ oder „verschlechtert“.

◦ Nebenwirkungen: Zu drei Zeitpunkten erfragten wir eventuell aufgetretene Nebenwirkungen: Tag 16 – Tag 32 – Tag 45. Dabei unterschieden wir die Intensitätsgrade: „mild“ – „moderat“ – „schwerwiegend“ – „anhaltend“. Ebenso wurden die Patienten zu ihrer

Meinung nach einem möglichen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation befragt mit: „nein“ – „ja“ – „wahrscheinlich“. Auch die Konsequenz einer möglichen Therapieänderung „ja“ – nein“ bzw., wenn „ja“ – „welche“ wurde hierbei abgeklärt.

2.4.8 Statistische Analysen

Mangels geeigneter Daten konnte eine daten-gestützte Fallzahlanalyse nicht durchgeführt werden. Unter Praktikabilitätsaspekten erschien eine Stichprobengröße von $n = 20$ sinnvoll. Statistische Analysen beruhten auf Student's T-Test (zweiseitig) für abhängige Stichproben, ausser den Analysen der objektiven und subjektiven Schlafdaten (Tabellen 1 bis 3), in denen wir Wilcoxon's Test (zweiseitig) verwendeten aufgrund der teilweise hohen Varianzwerte. Signifikanztests beziehen sich stets auf die Baseline Messungen (T1 oder P 1). Die Rohwerte der neuropsychologischen Tests wurden transformiert in alters-korrigierte IQ-, T- oder Perzentil-Scores, wobei die Normstichproben jedes Texts herangezogen wurden. Alle Scores wurden dann in T-Scores transformiert (mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10), mit dem Ziel einer gemeinsamen Metrik für die statistischen Analysen.

In der Datendarstellung wurden für *zeitpunktbezogene* Messungen folgende Zeitpunkte benutzt:

- T 1: Baseline vor Medikationsbeginn
- T 2: nach zweiwöchiger Medikation
- T 3: nach sechswöchiger Medikation

Für alle auf *Zeitperioden* bezogenen Daten, werden folgende Bezeichnungen verwendet:

- P 1: Baseline-Woche 1, vor Medikationsbeginn
- P 2: erste und zweite Woche unter Medikation

- P 3: dritte bis sechste Woche unter Medikation

3. Ergebnisse

3.1 Polysomnographie

In Tab. 4 sind die wichtigsten objektiven Schlafparameter und ihre Veränderung im Verlauf der Studie dargestellt.

Tabelle 4
Polysomnographie

	T ₁ (Baseline)	T ₂ (nach 2 Wo. Medikation)	p	T ₃ (nach 6 Wo. Medikation)	p
Schlafdauer (TST) (min)	358.0 ± 61.4	406.3 ± 31.8	.00	395.6 ± 62.3	.03
Schlaflatenz (SOL) (min)	22.1 ± 17.0	20.0 ± 20.2	.31	24.2 ± 19.0	.83
REM-Schlaf-Latenz (min)	93.9 ± 77,6	91.7 ± 35.5	.35	101.0 ± 52.9	.18
Tiefschlaf-Latenz (min)	35.6 ± 26.5	36.4 ± 35.6	.78	39.1 ± 25.3	.45
Schlafeffizienz/SPT (%)	82.6 ± 13.6	90.9 ± 7.0	.01	89.9 ± 8.2	.02
Häufigkeit intermittierenden Erwachens (n)	29.6 ± 15.3	23.6 ± 10.3	.19	24.8 ± 10.6	.17
REM-Schlaf-Dauer (min)	68.3 ± 17.6	77.8 ± 17.8	.07	78.3 ± 21.2	.09
Tiefschlaf-Dauer (min)	42.4 ± 34.4	50.1 ± 37.7	.23	43.7 ± 36.9	.98

Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen; die p-Werte beziehen sich auf die Differenz zur Baseline (T₁) (Wilcoxon's test, zweiseitig). Signifikante p-Werte sind in **Fettdruck** dargestellt.

Die Schlafdauer (TST) verbesserte sich bereits nach zwei Wochen hochsignifikant und blieb danach etwa auf gleichem Niveau. Die Schlafeffizienz blieb nach initialer hochsignifikanter Zunahme etwa auf dem gleichen Niveau (um 90%). Eine lediglich tendenzielle Reduktion zeigt sich bei der Häufigkeit intermittierenden Erwachens. Keine signifikanten Veränderungen ergaben sich in der Einschlafatenz, der REM-Latenz, der Tiefschlafatenz sowie in der Dauer von REM-Schlaf und Tiefschlaf.

3.2 Subjektive Schlafqualität

Die subjektive Schlafqualität wurde mittels der Pittsburgher Schlafqualitätsskala (PSQI, Tab.5) sowie mittels täglich geführter Schlaftagebücher (Tab.6) erfasst. Schon nach zwei Wochen zeigte der Gesamtscore im PSQI eine hochsignifikante Verbesserung, ebenso die Subskalen „Schlafqualität“, „Schlafdauer“ und „Schlafeffizienz“. Alle vier Skalen zeigten eine weitere Verbesserung nach sechswöchiger Medikation; zusätzlich ergab sich zu diesem Zeitpunkt eine signifikante Verbesserung der Schlaflatenz im Vergleich zur Baseline. Eine lediglich tendenzielle Verbesserung zeigte sich im Ausmaß der Tagesschläfrigkeit.

Tabelle 5

Subjektive Schlafqualität entsprechend dem Pittsburgh Sleep Quality Index (**PSQI**).

	T ₁ (Baseline)	T ₂ (nach 2 Wo. Medikation)	p	T ₃ (nach 6 Wo. Medikation)	p
Gesamtscore	13.1 ± 2.3	9.1 ± 3.3	.00	6.8 ± 3.3	.00
Skala: Schlafqualität	2.3 ± 0.7	1.6 ± 0.6	.00	1.1 ± 0.7	.00
Skala: Einschlafzeit	1.9 ± 1.1	1.7 ± 0.9	.16	1.4 ± 1.1	.03
Skala: Schlafdauer	2.4 ± 2.7	1.4 ± 1.1	.00	0.9 ± 0.9	.00
Skala: Schlafeffizienz	2.7 ± 0.6	1.6 ± 1.4	.00	1.1 ± 1.1	.00
Skala: Tagesmüdigkeit	1.7 ± 0.9	1.5 ± 0.9	.38	1.3 ± 0.8	.10

Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen; die p-Werte beziehen sich auch die Differenz zur Baseline (T₁) (Wilcoxon's test, zweiseitig). Signifikante p-Werte sind in **Fettdruck** dargestellt.

3.2.2 Schlaftagebücher

Die Schlaftagebücher wurden von den Patienten täglich geführt; zur Auswertung wurden die Daten folgendermaßen gemittelt: für die Periode P₁

(Baseline) über die medikationsfreie Woche 1; für die Periode P₂ über die Wochen 2 und 3; für die Periode P₃ über die Wochen 4 bis 7.

Tabelle 6

Subjektive Schlafqualität entsprechend den **Schlaftagebüchern**

	T ₁ (Baseline)	T ₂ (nach 2 Wo. Medikation)	p	T ₃ (nach 6 Wo. Medikation)	p
Schlaflatenz (min)	60.9 ± 75.8	39.2 ± 32.6	.06	38.5 ± 32.6	.11
Häufigkeit intermittierender Schlafphasen (h)	2.8 ± 1.7	2.4 ± 1.3	.05	2.1 ± 1.3	.00
Schlafeffizienz (%)	5.1 ± 1.4	6.3 ± 1.2	.00	6.4 ± 0.9	.00
Qualität der vorhergehenden Nacht (VAS)	4.1 ± 1.7	6.0 ± 2.0	.00	6.1 ± 1.8	.00
Leistungsfähigkeit am Tage (VAS)	4.8 ± 1.6	5.5 ± 1.6	.03	6.0 ± 1.8	.01

Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen; die p-Werte beziehen sich auch die Differenz zur Baseline (T₁) (Wilcoxon's Test, zweiseitig). Signifikante p-Werte sind in **Fettdruck** dargestellt.

Die Schlaftagebücher ergaben ein ähnliches Bild wie die vorstehend geschilderten, mittels PSQI erhobenen Daten. Nach zweiwöchiger Medikation waren Gesamtschlafzeit, globale Schlafqualitäts-Einschätzung (bezogen auf die jeweils letzte Nacht) sowie die Beurteilung der Leistungsfähigkeit am Tage signifikant verbessert; nach weiteren vier Wochen Medikation verbesserte sich die letztere weiter, während die ersteren gleichblieben. Die Verbesserung der Schlafkontinuität war schon nach zwei Wochen erkennbar, wurde jedoch erst nach sechswöchiger Behandlung signifikant. Die Einschlafatenz wurde tendenziell kürzer; wegen der erheblichen Streuung der Werte erreichte diese Verkürzung jedoch keine statistische Signifikanz.

3.3 Neuropsychologische Untersuchungen

Das geschätzte prämorbid verbale Intelligenzniveau lag für unsere Stichprobe (N=18) durchschnittlich bei IQ = 109,1 (SD = 19,6; Spannbreite 80 – 135; MWT-B, korrigiert nach Satzger et al. 2002), also etwas höher als in der Allgemeinbevölkerung. Tab.7 gibt einen Überblick über die wichtigsten neuropsychologischen Testresultate.

Fast alle erhobenen neuropsychologischen Leistungsparameter zeigten eine Verbesserungstendenz von den Baseline-Messungen bis zum Zeitpunkt T3; in einzelnen Fällen war die Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit ausgeprägt. Wie man sieht, ergaben sich bei gruppenstatistischer Auswertung (t-Tests für verbundene Stichproben) einige signifikante prä/post-Unterschiede im Sinne einer Leistungssteigerung.

Tab.7**Veränderungen in neuropsychologischen Testvariablen**

zwischen T1 und T3

	T ₁ (Baseline)	T ₃ (nach 6 Wo. Medikation)	p
Tonische Aufmerksamkeit (TAP-Subtest mittlere Reaktionszeit)	47.8 ± 8.9	48.9 ± 8.2	.48
Geteilte Aufmerksamkeit (TAP-Subtest mittlere Reaktionszeit)	47.7 ± 7.3	49.4 ± 10.5	.32
Arbeitsgedächtnis (TAP-Subtest mittlere Reaktionszeit)	52.2 ± 7.1	49.9 ± 8.0	.26
Andauernde visuelle Aufmerksamkeit (FAIR)	55.5 ± 10.6	57.7 ± 8.8	.09
Gedächtnis (Gesamtscore) und Gedächtnis (CVLT, Gesamtscore Versuche 1-5)	45.4 ± 11.6	48.3 ± 14.9	.22
Unmittelbare Erinnerung mit Arbeitsgedächtnis (WMS-R Zahlenspanne rückwärts)	51.6 ± 10.0	54.4 ± 8.2	.02
Reaktionsinterferenz (Stroop-Test Farbe-Wort-Interferenz)	54.2 ± 5.3	57.1 ± 4.9	.01
Komplexe lexikalische Wortflüssigkeit (RWT-Subtests G/R und H/T Kategorienwechsel)	51.5 ± 10.9	55.1 ± 7.8	.04
Kognitive und psychomotorische Geschwindigkeit (ZVT Gesamtscore)	55.6 ± 7,3	59.7 ± 8.1	.00

Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen der alterskorrigierten T-Werte sowie die aus Student's T-Test (zweiseitig) resultierenden Irrtumswahrscheinlichkeiten

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu bedenken, daß möglicherweise auch Testwiederholungseffekte eine Rolle spielten. Eindeutig ist aber festzuhalten, daß über den Therapiezeitraum in keinem der kognitiven Leistungsparameter eine Verschlechterung zu finden war. Detailliertere Ergebnisse zu neuropsychologischen

Veränderungen werden den in Vorbereitung befindlichen Publikationen zu entnehmen sein.

3.4 Einfluss der Quetiapin-Dosierung

Nach sechswöchiger Medikation nahmen 10 Patienten weiterhin die initiale Dosis von 25mg Quetiapin, 7 Patienten hatten auf 50mg gesteigert, ein Patient nahm 75mg. Angesichts der kleinen Stichprobe überprüften wir etwaige Dosiseffekte nicht korrelativ, sondern führten Vergleiche durch zwischen der „Niedrigdosis-Gruppe“ (25 mg, n = 10) und der „Hochdosis-Gruppe“ (50 oder 75 mg, n = 8).

Es ergaben sich zwischen beiden Gruppen keinerlei Unterschiede hinsichtlich

- Geschlechtsverteilung, Lebensalter
- Parametern der subjektiven und polysomnographisch gemessenen Schlafqualität zum Zeitpunkt T1 und T3 sowie des Ausmaßes der Veränderung zwischen diesen Zeitpunkten
- globalen Einschätzungen der Wirksamkeit (CGI)

3.5 Verträglichkeit

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) sind im Zusammenhang mit der Medikation nicht aufgetreten.

8 Patienten gaben keinerlei Nebenwirkungen an. Bei den übrigen 10 Patienten traten folgende Nebenwirkungen auf:

- Mundtrockenheit: n = 4, in 3 Fällen mild, in einem Fall moderat, Zusammenhang mit Medikation in zwei Fällen möglich, in zwei Fällen wahrscheinlich; Dauer 8, 18, 20 und 30 Tage

- Morgenmüdigkeit: n = 6, in 4 Fällen mild, in 2 Fällen moderat, Zusammenhang mit Medikation in zwei Fällen möglich, in vier Fällen wahrscheinlich. Dauer: 8, 10, 12, 22, 25, 30 Tage.
- Blutdrucksenkung: n = 1, mild, Zusammenhang mit Medikation wahrscheinlich, Dauer 26 Tage
- Parästhesien: n = 1, mild, Zusammenhang mit Medikation möglich, Dauer 11 Tage
- Erhöhung der Blutfette: n = 2, beide mild, Zusammenhang mit Medikation in beiden Fällen möglich, Dauer jeweils 30 Tage

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Art und Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen und der Quetiapin-Dosis zum Zeitpunkt T3 (im Vergleich zwischen „Niedrigdosis-Gruppe“ und „Hochdosis-Gruppe“). In keinem Falle führte das Auftreten einer Nebenwirkung zum Studienabbruch.

Bei der globalen Abschlussbewertung auf einer dreistufigen Skala wurde die Verträglichkeit folgendermaßen bewertet:

- positiv: n = 13 (davon 7 mit 25 mg, 6 mit höherer Dosis)
- positiv mit Einschränkung: n = 5 (davon 3 mit 25 mg, 2 mit höherer Dosis)
- negativ: n = 0

3.6 Globale Bewertung der Therapie

Tab.8 zeigt die globale Bewertung der Therapie mittels CGI.

Tabelle 8
Globale Therapiebeurteilung

	T ₁	T ₂	T ₃
CGI Gesamtscore (Schweregrad der Erkrankung)	5.1 ± 1,0	3.9 ± 1.1 (p = .00)	2.6 ± 1.2 (p = .00)
CGI: Zustandsänderung im Vergleich zur Baseline (T ₁)			
1: sehr viel besser		n = 1	n = 5
2: viel besser		n = 7	n = 9
3: etwas besser		n = 8	n = 4
4: unverändert		n = 2	n = 0
5 - 7: schlechter		n = 0	n = 0
CGI: Therapieeffekt			
1: sehr gut		n = 2	n = 11
2: mittel		n = 7	n = 3
3: gering		n = 9	n = 4
4: fehlend /Verschlechterung		n = 0	n = 0

CGI Clinical Global Impressions Scale. "p" bezieht sich auf die Veränderung gegenüber der Baseline (Student's T-Test, zweiseitig)

Im CGI-Gesamtscore spiegelt sich eine hochsignifikante Verbesserung bereits nach zweiwöchiger Medikation; nach sechs Wochen ergibt sich eine weitere deutliche Verbesserung. Die Beurteilung der Zustandsänderung sowie die globale Einschätzung der therapeutischen Wirksamkeit zeigt ebenfalls eine weitere Zunahme der „zufriedenen“ Patienten zwischen T2 und T3.

Bei der globalen Abschlussbewertung auf einer dreistufigen Skala wurde die Wirksamkeit folgendermaßen beurteilt:

° positiv: n = 16 (davon 9 mit 25 mg, 7 mit höherer Dosis)

° neutral: n = 2 (davon 1 mit 25 mg, 1 mit höherer Dosis)

° negativ: n = 0

4. Diskussion

In dieser offenen Pilotstudie konnte demonstriert werden, daß Quetiapin in vergleichsweise niedriger Dosierung bei Patienten mit primärer Insomnie zu einer deutlichen Verbesserung objektiver und subjektiver Schlafparameter führt. Diese Verbesserung wird bereits nach zweiwöchiger Medikation erkennbar, sie nimmt danach weiterhin zu und ist nach insgesamt sechswöchiger Medikation noch ausgeprägter. Besonders deutlich spiegelt sich der positive Effekt in den subjektiven Schlafvariablen (PSQI, Schlaftagebücher). Bei den objektiven, polysomnographisch erfassten Parametern zeigen lediglich Gesamtschlafdauer und Schlafeffizienz deutliche, statistisch hochsignifikante Verbesserungen. Die Einschlaf latenz wird (subjektiv wie objektiv) nicht deutlich verkürzt; das bedeutet, dass bei primären Insomnien mit prädominanter Einschlafstörung ein weniger günstiger Effekt von Quetiapin zu erwarten ist.

Die meisten Patienten waren über die gesamte Dauer der Studie mit einer Dosis von 25 mg zufrieden und verlangten keine Dosiserhöhung. Lediglich ein Patient hatte bei Beendigung der Studie eine Dosis von 75 mg. Dies zeigt, dass die anti-insomnische oder schlaffördernde Wirkung dieser Substanz bereits in Dosisbereichen wirksam ist, die weit unter den antipsychotischen Dosen liegt. Darin lässt sich eine Parallele erkennen zu hypnotisch wirkenden Antidepressiva, z.B. Mirtazapin, das ebenfalls in Dosen hypnotisch wirksam ist, die eine Zehnerpotenz unter den antidepressiven Dosen liegen. Zwangsläufig ist in diesen Dosisbereichen mit weniger Neben-

und Wechselwirkungen zu rechnen, was auch durch die Verträglichkeitsuntersuchungen, die im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgt sind, bestätigt wird.

Hervorzuheben ist, dass die nach zwei Wochen subjektiv wie objektiv erkennbare Verbesserung der Schlafqualität vier Wochen später entweder weiterbesteht oder sich sogar noch steigert. Es zeigt sich somit kein Wirkungsverlust, wie er bei anderen Hypnotika oft schon nach kurzer Einnahmedauer zu beobachten ist.

In den neuropsychologischen Parametern zeigten sich teilweise deutliche Verbesserungen, die über die zu erwartenden Übungseffekte bei Messwiederholung hinausgingen. Kein Parameter liess eine Verschlechterung über den Einnahmezeitraum erkennen.

Die Verträglichkeit erwies sich als insgesamt sehr gut. Es traten keine schweren unerwünschten Wirkungen auf. Unter den Nebenwirkungen standen Mundtrockenheit und morgendliche Müdigkeit an erster Stelle; letztere war meist nur ein vorübergehendes Phänomen.

Zur definitiven Bestätigung des in dieser offenen Pilotstudie gewonnenen Eindrucks wäre zweifellos eine placebo-, ggf. auch referenzsubstanz-kontrollierte Studie erforderlich. Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei mehrmonatiger Einnahme, wie sie bei chronischen Insomnien gelegentlich erforderlich ist, wären ebenfalls wünschenswert.

Bei einem Einsatz von Quetiapin bei primärer Insomnie bedarf es in jedem Falle einer Nutzen-Risiko-Abwägung, insbesondere gegenüber den hinsichtlich ihrer Wirkung und Verträglichkeit bei dieser Erkrankung bereits gründlicher untersuchten sedierenden Antidepressiva (z.B. Trimipramin, Doxepin, Mirtazapin). Insgesamt

erscheint Quetiapin als bereits in geringen Dosen wirksame und gut verträgliche Medikation, die bei Patienten mit primärer Insomnie bei ansonsten fehlender psychiatrischer Comorbidität künftig eine Alternative zu herkömmlichen pharmakologischen Strategien bilden könnte.

E. Zusammenfassung

Die primäre Insomnie ist eine Ein- und/oder Durchschlafstörung, der keine körperliche oder psychische Erkrankung zugrundeliegt; vielmehr ist sie das Resultat einer durch beliebige Auslöser angestoßenen Dysregulation des Schlafes, die durch psychologische und physiologische „circuli vitiosi“ aufrechterhalten wird. Grundsatz jeder Behandlung ist es, durch psychoedukativ/psychotherapeutische oder pharmakologische Interventionen diese aufrechterhaltenden Mechanismen zu unterbrechen.

Die medikamentöse Behandlung dieser Störung ist mit den bisher verwendeten Substanzen (Benzodiazepine, Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten, sedierende Antidepressiva) nur eingeschränkt möglich. Vor diesem Hintergrund werden in der Behandlung chronischer Schlafstörungen zunehmend andere Substanzen, beispielsweise Neuroleptika, im Sinne eines innovativen therapeutischen Ansatzes eingesetzt.

Die vorliegende Arbeit stellt eine der ersten Pilot-Studien zur Verwendung eines Neuroleptikums in dem genannten Indikationsbereich dar. Als aussichtsreicher Kandidat unter den atypischen Neuroleptika wurde Quetiapin ausgewählt, ein Dibenzothiazepin-Derivat, welches ant-agonistische Effekte auf verschiedene Serotonin-, Dopamin-, Histamin- und Noradrenalin-

Rezeptoren hat. 20 Patienten mit einer primären Insomnie (Alter: 26 bis 80 Jahre) wurden nach einer einwöchigen Baseline-Phase sechs Wochen lang mit niedrig dosiertem Quetiapin (Dosisbereich 25 bis 75 mg) behandelt. Dabei wurden regelmäßig objektive (polysomnographische) und subjektive (Schlafstagebücher, spezifische Fragebögen) Schlafparameter erfasst. Es zeigte sich unter Quetiapin eine deutliche Verbesserung des Schlafes, die sich vor allem in den subjektiven Erfolgsmaßen ausdrückte. Zusätzlich wurden ausführliche neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt; unter der Quetiapin-Behandlung trat insgesamt eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit ein. Die Verträglichkeit erwies sich als insgesamt sehr gut. Es traten keine schweren unerwünschten Wirkungen auf.

Zur definitiven Bestätigung des in dieser offenen Pilotstudie gewonnenen Eindrucks wäre zweifellos eine placebo-, ggf. auch Referenzsubstanz-kontrollierte Studie erforderlich. Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei mehrmonatiger Einnahme, wie sie bei chronischen Insomnien gelegentlich erforderlich ist, wären ebenfalls wünschenswert.

Bei einem Einsatz von Quetiapin bei primärer Insomnie bedarf es in jedem Falle einer Nutzen-Risiko-Abwägung, insbesondere gegenüber den hinsichtlich ihrer Wirkung und Verträglichkeit bei dieser Erkrankung bereits gründlicher untersuchten sedierenden Antidepressiva. Insgesamt erscheint Quetiapin als bereits in geringen Dosen wirksame Medikation, die bei Patienten mit primärer Insomnie bei ansonsten fehlender psychiatrischer Comorbidität künftig eine Alternative zu herkömmlichen pharmakologischen Optionen bilden könnte.

F. Anhang

1. Literatur

American Academy of Sleep Medicine (AASM) (2005) International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd edition. Westchester, Illinois

American Psychiatric Association (APA) (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV). American Psychiatric Association., Washington D.C.

Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000) Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT). Hogrefe: Göttingen

Aslan S, Isik E, Cosar B (2002) The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. Sleep 25:677-679

Backhaus J, Riemann D (1999). Schlafstörungen. Fortschritte der Psychotherapie Bd. VII. Hogrefe: Göttingen

Backhaus J, Hohagen F, Voderholzer U, Riemann D (2001) Long-term effectiveness of a short-term cognitive-behavioral group treatment for primary insomnia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251:35-41

Bäumler G (1985) Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Handanweisung. Hogrefe: Göttingen

Baune BT, Caliskan S, Todder D (2007) Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep

and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Human Psychopharmacol* 22:1-9 (DOI 10.1002/hup.817)

Becker-Carus C (1997) Subjektive versus objektive Einschätzung der Schlafqualität. In: Schulz H (Hrsg.) *Kompandium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis* (Kap. II-1.1; S.:1-3); Ecomed: Landsberg

Benkert O, Hippus H (2005) *Kompandium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*; 5. Auflage. Springer: Heidelberg

Blum A, Girke W (1973) Marked increase in REM sleep produced by a new antipsychotic compound. *Clin Electroencephalogr* 1973:4:80-84

Bootzin RR (1972) A stimulus control treatment for insomnia. *Proceedings of the 80th Annual Convention of the American Psychological Association*: 395-396

Bootzin RR, Epstein D, Wood JM (1991) Stimulus control instructions. In: Hauri PJ (ed) *Case studies in insomnia*. Plenum Medical Book Company: New York, pp. 19-28

Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28:193-213

Calabrese JR, Keck PE, MacFadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson W, Mullen J, The BOLDER Study Group (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162:1351-1360

Cohrs S (2007a) Benzodiazepine. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (Hrsg.) Enzyklopädie der Schlafmedizin. Heidelberg: Springer, pp.152-158

Cohrs S (2007b) Non-Benzodiazepin-Hypnotika. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (Hrsg.) Enzyklopädie der Schlafmedizin. Heidelberg: Springer, pp.842-845

Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, Pohlmann K, Jordan W, Meier A, Rüter E (2004a) Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology* 174:421-429

Cohrs S, Pohlmann K, Guan Z, Jordan W, Meier A, Huether G, Rüter E, Rodenbeck A (2004 b) Quetiapine reduces nocturnal urinary cortisol excretion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 174:414-420

Crosthwaite CG, Reveley MA (2000) Improved sleep with risperidone compared with conventional antipsychotic drugs in older patients with psychosis. *Schizophr Res* 41:202

Davis und Eshelman (1988) The relaxation and stress reduction workbook. New Harbinger: Oakland, CA

De Buck R, Hoffmann G, De Smet S et al (1991) Risperidone in young chronic schizophrenic patients; a polysomnographic study. *Biol Psychiatry* 29 (11S) 419S

Dursun SM, Patel JKM, Burke JG et al (1999) Effects of typical antipsychotic drugs and risperidone on the quality of sleep in patients with schizophrenia: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci* 24:333-337

Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M, MacFadden W, BOLDER Study Group (2007) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression: improvements in quality of life. *Int Clin Psychopharmacol* 22:29-37

Fernando A, Chew G (2005) Chronic insomnia secondary to chronic pain responding to quetiapine. *Australasian Psychiatry* 13:86

Goldstein J (1999) Quetiapine fumarate (Seroquel): a new atypical antipsychotic. *Drugs Today* 35:193-210

Goldstein JM, Christoph G, Grimm S, Liu JW, Widzowski D, Brecher M (2007) Unique mechanism of action for the antidepressant properties of the atypical antipsychotic quetiapine. Poster presentation, American Psychiatric association 160th Annual Meeting, May 19-24, 2007, San Diego, Cal.

Haffmans PMJ, Oolders H, Hoencamp E et al (2001) The effect of risperidone versus haloperidol on sleep patterns of schizophrenic patients: results of a double blind randomised pilot trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 11:S260

Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, Riemann D, Cohrs S, Hohagen F, Berger M, Rütther E (2001) Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J. Clin. Psychiatry* 62, 453-463

Hajak G, Rütther E (1995) *Insomnie – Schlaflosigkeit; Ursachen, Diagnostik und Therapie*; Berlin, Heidelberg: Springer

Härting Ch, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. (Eds.) (2000) *WMS-R Wechsler Gedächtnistest – Revidierte*

Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. Manual. Huber: Bern

Hinze-Selch D, Mullington J, Orth A et al (1997) Effects of clozapine on sleep: a longitudinal study. *Biol Psychiatry* 42:260-266

Hohagen F, Kappler C, Schramm E et al. (1994) Prevalence of insomnia in the elderly general practice attenders and the current treatment modalities. *Acta Psychiatr Scand* 90:102-108

Juri C, Chana P, Tapia J, Kunstmann C, Parrao T (2005) Quetiapine for insomnia in Parkinson disease: results from an open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 28:185-187

Korczyn AD (2006) Management of sleep problems in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 248:183-166

Lee JH, Woo JI, Meltzer HY (2001). Effects of clozapine on sleep measures and sleep-associated changes in growth hormone and cortisol in patients with schizophrenia. *Psychiatr Res* 103:157-166

Lehrl S (1992) Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B (2. Aufl.). PERIMED-spitta: Nürnberg

Lindberg N, Virkkunen M, Tani P et al (2002) Effect of a single-dose of olanzapine on sleep in healthy females and males. *Int Clin Psychopharmacol* 17:177-184

Meichenbaum D (1977) cognitive behaviour modification, an integrative approach Plenum: New York

Moosbrugger H, Oehlschlägel J (1996) Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR). Huber: Bern

Morin M, Culbert JP, Schwartz SM (1994) Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 151:1172-1180

Müller T, Paterok B (1999) Schlaftraining. Ein Therapiemanual für die Behandlung bei Schlafstörungen. Hogrefe: Göttingen

Murtagh DR, Greenwood KM (1995) Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J Clin Consult Psychol* 63(1):79-89

Niemann H, Köhler S, Sturm S, Willmes K, Gottland S, Saß C (1999) Der California Verbal Learning Test (CVLT): Daten zu einer autorisierten deutschen Version. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 10:220-221

Oswald WD, Roth E (1987) Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT) (2. Aufl.). Hogrefe: Göttingen

Pfetzinger A (2007) Schlafhygiene. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (Hrsg.) *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Heidelberg: Springer, pp.1090 - 1093

Rechtschaffen A, Kales A. (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. US Government Printing Office, Public Health Service, Washington D.C.

Reite M, Ruddy J, Nagel K (2002) Concise guide to evaluation and management of sleep disorders. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc., S.211

Richelson E., Souder T (2000) Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: focus on newer generation antipsychotics. Life Sci 68:29-39

Riederer P, Laux G, Pödlinger W (Hrsg) (1998) Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch. Band 4: Neuroleptika. Springer: Wien

Riemann D (2007) Primäre Insomnien. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (Hrsg.) Enzyklopädie der Schlafmedizin. Heidelberg: Springer, pp.941-949

Riemann D, Backhaus J (1996) Behandlungen von Schlafstörungen. Beltz: Weinheim

Riemann D, Voderholzer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Hajak G, Rütger E, Wiegand MH, Laakmann G, Baghai T, Fischer W, Hoffmann M, Hohagen F, Mayer G, Berger M (2002) Trimipramine in primary insomnia: results of a polysomnographic double-blind controlled study. Pharmacopsychiatry 35:165-174

Robert S, Hammer MB, Kose S, Ulmer HG, Deitsch SE, Lorberbaum JP (2005) Quetiapine improves sleep disturbances in combat veterans with PTSD: sleep data from a prospective, open-label study. J Clin Psychopharmacol 25:387-388

Royuela A, Macias JA, Aguado JA (1992) Effect of chronic use of risperidone on sleep quality. Int J Neuropsychopharmacol 2:102-103

Royuela A, Macias JA (1997) Effects of risperidone and other antipsychotic agents on sleep quality. *Eur Neuropsychopharmacol* 7: S210

Rüther E, Davis L, Papousek M et al (1976) Pharmakologische Beeinflussung zentraler serotonerger Mechanismen am Menschen und Auswirkung auf den Schlaf. *Drug Res* 26:1071-1073

Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L et al (1999) Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 46:141-143

Satzger W, Fessmann H, Engel RR (2002) Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 23:159-170

Sharpley A, Attenburrow MEJ, Seper H, Cowen PJ (2005) Olanzapine increases slow wave sleep and sleep continuity in SSRI-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 66:4:450-454

Sharpley AL, Vassallo CM, Cowen PJ (2000) Olanzapine increases slow-wave sleep: evidence for blockade of central 5-HT_{2c} receptors in vivo. *Biol Psychiatry* 47:468-470

Sharpley AL, Vassallo CM, Pooley EC, Harrison PJ, Cowen PJ (2001) Allelic variation in the 5-HT_{2c} receptor (HT_{2c}RC) and the increase in slow wave sleep produced by olanzapine. *Psychopharmacology* 153: 271-272

Sokolski KN, Brown BJ (2006) Quetiapine for insomnia associated with refractory depression exacerbated by phenelzine. *Ann Pharmacother* 40:567-570

Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ (1987) Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep* 10(1):45-56

Staedt J, Riemann D (2007) Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen. Stuttgart: Kohlhammer

Thase ME, MacFadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese J (2006) Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression. *J Clin Psychopharmacol* 26:600-609

Todder D, Caliskan S, Baune BT (2006) Night locomotor activity and quality of sleep in quetiapine-treated patients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 26:638-642

Vitiello MV, Borson S (2001) Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 15:777-796

Walsh JK, Erman M, Erwin CE (1998) Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol* 13:191-198

Walsh JK, Roehrs T, Roth T (2005) Pharmacologic treatment of primary insomnia. IN: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) *Principles and practice of sleep medicine*. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp.749-760

Wetter TC, Brunner J, Bronisch T (2002) Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 35:109-111

Wetter TC, Lauer CJ, Gillich G et al (1996) The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res* 30:411-419

Weyerer S, Dilling H (1991) Prevalence and treatment of insomnia in the community: Results from upper Bavarian field study. *Sleep* 14: 392-398

Wiegand MH (1999) Antidepressants in the treatment of insomnia. *Pharmacopsychiatry* 32:219

Wiegand MH (2005) Schnellübersicht Hypnotika: Pharmakotherapie der Insomnie. *Neurotransmitter* 16 (7-8), 64-72

Wiegand MH (2007a) Antidepressiva. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (Hrsg.) *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Heidelberg: Springer, pp.56-57

Wiegand MH (2007b) Neuroleptika. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (Hrsg.) *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Heidelberg: Springer, pp.812-813

Wiegand MH, Berger M (1989) Action of trimipramine on sleep and pituitary hormone secretion. *Drugs* 38:35-42

Wiegand MH, Hiltner C, Scheer-Zaccaria G, Grigelat A (2002) Psychoeducative seminar for patients with psychophysiological insomnia. *J Sleep Res* 11 (Suppl.1) 251

Wimmer S, Wiegand MH, Kraiker C, Horst E, Reichert M (2005) Long-term effects of a multicomponent sleep restriction therapy with initial

inpatient treatment for psychophysiological insomnia. *Somnologie* 9 (Suppl.1) 44

Winokur A, Saeia MJ, Hayer JB, Bayles-Dazet W, MacDonald MM, Gary KA (2000) Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study. *Biol Psychiatry* 48:75-78

World Health Organization (WHO) (1992) The ICD-10 criteria classification of mental and behavioural disorders; diagnostic criteria for research (DCR). Geneva

Yamashita H, Morinobu S, Yamawaki S, Horiguchi J, Nagao M (2002) Effect of risperidone on sleep in schizophrenia: a comparison with haloperidol. *Psychiatry Res* 109:137-142

Yamashita H, Mori K, Nagao M, Okamoto Y, Morinobu-S, Yamawaki S (2005) Influence of aging on the improvement of subjective sleep quality by atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia; comparison of middle-aged and older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 13:377-384

Zimmermann P, Fimm, B (1993) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 1.02c. PSYTEST - Psychologische Testsysteme: Herzogenrath

2. Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Professor Dr.med. Dipl.-Psych. Michael H.Wiegand für die Überlassung des Themas und Betreuung der Arbeit. Die Arbeit an unserer gemeinsamen Studie zusammen mit ihm und Frau Inge Schlenker, der ich ganz herzlich für die Studienassistentz und Einführung in die Abgründe des SPSS danke, hat uns allen viel Freude bereitet und die Arbeit an meiner Doktorarbeit für mich zu einem Ereignis werden lassen, das ich in meinem Leben nicht missen möchte. Ohne die große Unterstützung und Hilfe, die mir beide Personen zukommen ließen, wäre vieles in einer nicht so erfreulichen Atmosphäre abgelaufen bzw. nicht möglich gewesen. Sie haben es mir ermöglicht die Zeit meiner Promotionsarbeit positiv erleben zu können.

Ebenso bedanke ich mich bei Prof.Dr.phil. Dipl.-Psych. Thomas Jahn und Dipl.-Psych. Corina Pohl, die ebenfalls immer ein offenes und verständnisvolles Ohr für meine Probleme hatten, für Konzeption und Durchführung der neuropsychologischen Untersuchungen im Rahmen der Studie. Herrn Zdenko Veselý danke ich für Organisation Durchführung und Auswertung der polysomnographischen Untersuchungen sowie seine zahlreichen und unermüdlichen Einsätze, wenn mich wieder einmal der Computer oder mein technisches Verständnis im Stich ließen.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meinem Ehemann und meinen drei Kindern Christopher, Robin und Jennifer bedanken, die meine nervlichen Schwankungen während der Zeit der Dissertation und zuvor schon des ganzen Medizinstudiums bzw. der Assistentenzeit in der Klinik ertragen haben und mir immer wieder neue Kraft gaben. Ohne Euch hätte ich vielleicht nie den Dokortitel bekommen und wäre sicher nicht an dem Punkt wo ich heute bin.

Deshalb widme ich diese Arbeit auch meiner ganzen Familie:
meinem über alles geliebten Ehemann Dr. Wilfred Landry und
meinen Kindern Christopher, Robin und Jennifer.

3. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Florentina Landry
Geburtsdatum:	23.03.1960
Geburtsort:	München
Religion:	römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Anschrift:	Eichenweg 13 85232 Günding
Geschwister:	zwei Brüder
Familienstand:	verheiratet mit Dr. Wilfred Landry seit 8.10.1983
Kinder:	10.3.1985 Geburt des Sohnes Christopher 1.10.1986 Geburt des Sohnes Robin 22.5.1989 Geburt der Tochter Jennifer

Schulbildung

1966-1970:	Grundschule Dachau-Süd
1970-1979:	Josef-Effner-Gymnasium Dachau
Abschluß:	Abitur im Juli 1979

Berufausbildung:

1983-1986: Lehre als Goldschmied
Februar 1987: Gesellenprüfung

Studium:

seit WS 1997/98: Studium der Humanmedizin an der LMU bzw.
TU München
SS 1999: Physikum
SS 2000: 1. Staatsexamen
SS 2002: 2. Staatsexamen
10/2002-2/2003 1.PJ Tertial Chirurgie KH der Barmherzigen
Brüder
2/2003-5/2003 2.PJ Tertial Psychiatrie Klinikum Rechts der
Isar
6/2003-9/2003 3.PJ Tertial Innere Klinikum Bogenhausen
30.10.03 3.Staatsexamen
seit 15.12.03 Assistenzärztin an der Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie am Klinikum rechts der
Isar

Günding, den 1.10.2007