

Einfluss von Tiaprid im Vergleich zu Lormetazepam und Plazebo auf subjektive Schlafwahrnehmung, polysomnographische Parameter und kognitive Funktionen bei älteren Menschen mit einer Schlafstörung

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Christine Eßlinger
aus Stuttgart

Gießen, 2006

Aus dem Medizinischen Zentrum für Psychiatrie

Direktor: Professor Dr. med. B. Gallhofer

des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. B. Gallhofer

Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. R. Schulz

Tag der Disputation: 7.11.2006

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Der gesunde Schlaf	1
1.1.1.	Physiologie des Schlafs	1
1.1.2.	Neurochemie des Schlafs	3
1.1.3.	Schlaf und kognitive Funktionen	5
1.2.	Schlaf und Alter	6
1.2.1.	Physiologische Veränderungen des Schlafs im Alter	6
1.2.2.	Ursachen für die Veränderungen des Schlafs im Alter	7
1.3.	Schlafstörungen im Alter	8
1.3.1.	Epidemiologie von Schlafstörungen im Alter	8
1.3.2.	Diagnostik von Schlafstörungen	9
1.3.3.	Primäre Insomnien	11
1.3.4.	Organische Schlafstörungen	13
1.3.5.	Sekundäre Schlafstörungen	13
1.3.5.1.	Psychiatrische Ursachen sekundärer Schlafstörungen	13
1.3.5.2.	Somatische Störungen als Ursache sekundärer Schlafstörungen	15
1.3.5.3.	Substanzbedingte Schlafstörungen	16
1.4.	Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Menschen	17
1.4.1.	Behandlung der Grunderkrankung	17
1.4.2.	Nichtmedikamentöse Behandlungsmethoden	17
1.4.3.	Medikamentöse Behandlung von Schlafstörungen	19
1.4.3.1.	Phytopharmaka	19
1.4.3.2.	Antihistaminika	19
1.4.3.3.	Sedierende Antidepressiva	20
1.4.3.4.	Benzodiazepine	20
1.4.3.5.	Zopiclon und Zolpidem	22
1.4.3.6.	Neuroleptika	23
1.5.	Einschränkung kognitiver Leistungsfähigkeit durch Schlafmedikamente	24
2.	Fragestellung	26
3.	Methode	31
3.1.	Stichprobe	31

3.1.1.	Einschlusskriterien	31
3.1.2.	Ausschlusskriterien	32
3.1.3.	Beschreibung der Stichprobe	32
3.2.	Versuchsplan	36
3.3.	Unabhängige Variable	37
3.4.	Abhängige Variablen	37
3.4.1.	Parameter der subjektiven Schlafwahrnehmung	37
3.4.2.	Objektive Schlafparameter	38
3.4.2.1.	Durchführung der Polysomnographie	38
3.4.2.2.	Auswertung der Polysomnographie	39
3.4.2.3.	Darstellung der einzelnen objektiven Schlafparameter	39
3.4.3.	Parameter der allgemeinen Befindlichkeit und Nebenwirkungen	40
3.4.4.	Kognitive Teilprozesse und Arbeitsgedächtnis	42
3.4.4.1.	Substichprobe der Patienten, die die Reaktionszeitaufgaben bearbeiteten	42
3.4.4.2.	Durchführung der Reaktionszeitaufgaben	43
3.4.4.3.	Leistungsparameter der Reaktionszeitaufgaben	44
3.4.5.	Lernen	45
3.4.5.1.	Substichprobe der Patienten, die die Labyrinthaufgaben bearbeiteten	45
3.4.5.2.	Durchführung der Labyrinthaufgaben	45
3.4.5.3.	Leistungsparameter der Labyrinthaufgaben	46
3.5.	Versuchsablauf	47
3.6.	Statistische Methode	48
4.	Ergebnisse	49
4.1.	Medikamenteneffekte	49
4.1.1.	Subjektive Schlafparameter	49
4.1.2.	Objektive Schlafparameter	51
4.1.3.	Parameter der allgemeinen Befindlichkeit und Nebenwirkungen	53
4.1.3.1.	Subjektive Befindlichkeit	53
4.1.3.2.	Vitalwerte	55
4.1.4.	Kognitive Leistungen	57
4.1.4.1.	Elementare kognitive Subprozesse und Arbeitsgedächtnis	57
4.1.4.2.	Lernen	59
4.2.	Korrelationen zwischen objektiven und subjektiven Schlafparametern	62
4.3.	Zusätzliche Analysen	65

4.3.1.	Substichprobe mit einer höheren Dosierung der Substanzen	65
4.3.1.1.	Subjektive Schlafparameter	66
4.3.1.2.	Objektive Schlafparameter	68
4.3.2.	Dosiseffekte	69
4.3.2.1.	Subjektive Schlafparameter	70
4.3.2.2.	Objektive Schlafparameter	72
4.3.3.	Substichprobe von Patienten mit einer subjektiv schweren Schlafstörung	74
4.3.3.1.	Subjektive Schlafparameter	75
4.3.3.2.	Objektive Schlafparameter	77
4.3.4.	Substichprobe akut depressiver Patienten	79
4.3.4.1.	Subjektive Schlafparameter	79
4.3.4.2.	Objektive Schlafparameter	81
5.	Diskussion	85
5.1.	Wirksamkeit der Prüfsubstanzen	85
5.1.1.	Wirksamkeit von Tiaprid als Schlafmedikament	85
5.1.2.	Wirksamkeit von Lormetazepam als Schlafmedikament	86
5.2.	Mögliche Ursachen für das Fehlen eines Wirksamkeitsnachweises für Tiaprid als Schlafmedikament	88
5.2.1.	Ungenügende Ausbalancierung der Substanzen über die Messnächte	88
5.2.2.	Unzureichende Dosierung von Tiaprid	90
5.2.3.	Inhomogenität der Stichprobe	92
5.3.	Wirkung beider Substanzen auf die subjektive Befindlichkeit und Neben- wirkungen	95
5.4.	Wirkung beider Substanzen auf kognitive Leistungen	96
5.5.	Korrelationen zwischen objektiven und subjektiven Schlafparametern	99
6.	Zusammenfassung / Abstract	101
7.	Literaturverzeichnis	105
	Anhang	119

1. Einleitung

1.1. Der gesunde Schlaf

1.1.1. Physiologie des Schlafs

Der Schlaf ist ein lebensnotwendiger aktiver physiologischer Prozess, der beim gesunden Erwachsenen mit durchschnittlich etwa sieben Stunden pro Tag fast ein Drittel der Lebenszeit in Anspruch nimmt. Seit Blake und Gerard (1937) zum ersten Mal die Elektroenzephalographie (EEG) bei schlafenden Menschen anwendeten, ist bekannt, dass der Schlaf kein homogener Zustand ist, sondern dass verschiedene Phasen abgegrenzt werden können. Diese Phasen lassen sich zunächst grob in den Schlaf mit und ohne rasche Augenbewegungen (REM=rapid eye movements) unterteilen (Aserinsky und Kleitmann, 1953). Der Schlaf ohne rasche Augenbewegungen, der Non-REM-Schlaf oder orthodoxer Schlaf genannt wird, wird wiederum nach elektroenzephalographischen Kriterien in vier unterschiedlich tiefe, das heißt unterschiedlich schwer unterbrechbare Stadien eingeteilt. Um die Messung des Schlafs international zu vereinheitlichen, wurden von Rechtschaffen und Kales 1968 polysomnographische Kriterien zur Stadieneinteilung des Schlafs festgelegt. Dabei werden zusätzlich zu den elektroenzephalographischen Daten das Elektrookulogramm (EOG) und das submentale Elektromyogramm (EMG) zur Bewertung des Schlafstadiums herangezogen.

Das Non-REM-Schlafstadium eins ist ein Zwischenstadium zwischen Wachen und Schlafen, das gekennzeichnet ist durch ein enzephalographisches Spektrum von gemischter Frequenz und niedriger Amplitude. Vereinzelt können sogenannte Vertexzacken in den zentralen EEG-Ableitungen auftreten, das sind scharfe negative EEG-Zacken mit einer Amplitude um 200 Mikrovolt. Es treten langsame Augenbewegungen auf und der Muskeltonus ist gegenüber dem Wachzustand etwas vermindert. Stadium zwei wird durch das Auftreten von sogenannten Schlafspindeln (spindelförmige EEG-Synchronisationen im Bereich von 12 bis 14 Hertz und einer Dauer von mindestens 0,5 Sekunden) und K-Komplexen gekennzeichnet. K-Komplexe (K für knock = Klopf) sind scharfe negative EEG-Zacken, gefolgt von einer langsameren positiven Welle. K-Komplexe haben eine Gesamtdauer von mindestens 0,5 Sekunden. Sie weisen auf die Reaktivität des Gehirns auf sensorische Reize in diesem

Schlafstadium hin, da sie experimentell durch Stimuli auf verschiedenen Sinnesebenen ausgelöst werden können (Davis et al., 1939). Allerdings treten sie auch spontan ohne äußeren Auslöser auf. K-Komplexe können von einer kurzen Weckreaktion mit Beschleunigung des Grundrhythmus im EEG gefolgt sein.

Die Schlafstadien drei und vier werden zusammen als Tiefschlafstadien bezeichnet. Das Non-REM-Schlafstadium drei wird durch einen Anteil langsamer (Delta-)EEG-Aktivität von 20 bis 50 Prozent definiert. Die Frequenz der Delta-Aktivität beträgt höchstens zwei Hertz und hat eine Amplitude von mindestens 75 Mikrovolt. Das Schlafstadium vier ist schließlich durch einen Anteil von mehr als 50 Prozent Delta-EEG-Aktivität definiert. Schlafspindeln können auch im Stadium drei und vier auftreten. Insgesamt ist der Non-REM-Schlaf über die vier Stadien hinweg durch eine zunehmende Synchronisierung der EEG-Aktivität gekennzeichnet.

Dem gegenüber steht das Schlafstadium REM. Die Grundaktivität in diesem Stadium ist von geringer Amplitude und gemischter Frequenz, es treten aber auch periodenartig synchronisierte sägezahnähnliche Wellen auf. Die Aktivität der peripheren Muskulatur und somit die EMG-Amplitude ist gegenüber den anderen Schlafstadien deutlich reduziert. Charakteristisch für dieses Schlafstadium sind die raschen Augenbewegungen im EOG.

Zusätzlich zu den beschriebenen polysomnographischen Parametern unterscheidet sich der REM-Schlaf vom Non-REM-Schlaf durch eine Zunahme der Herz- und Atemfrequenz. REM- und Non-REM-Schlaf unterscheiden sich außerdem bezüglich der Traumhalte. Während man zunächst davon ausging, dass nur im REM-Schlaf Träume auftreten (Dement und Kleitman, 1957), weiß man heute, dass in allen Schlafstadien geträumt wird. Die Träume im REM-Schlaf sind jedoch lebendiger, haben mehr motorische Aktivität zum Inhalt, sind emotionaler und oft auch bizarrer als Träume im Non-REM-Schlaf (Hobson et al., 2000). Probanden, die aus dem Non-REM-Schlaf geweckt werden, berichten dem hingegen häufiger über abstrakte Traumhalte oder tagesrelevante Gedanken und Sorgen im Traum (Baylor und Cavallero, 2001).

Der normale Schlaf eines gesunden jungen Erwachsenen beginnt innerhalb von zehn bis 20 Minuten nach der Einnahme einer Ruheposition mit dem Schlafstadium eins, welches nach etwa einer bis sieben Minuten vom Schlafstadium zwei abgelöst wird. Durch das vermehrte Auftauchen von langsamen, hochamplitudigen Deltawellen geht das Schlafstadium zwei in das Schlafstadium drei und schließlich vier über.

Über eine kurze Phase von Stadium drei und zwei wird schließlich der REM-Schlaf erreicht. Insgesamt wechseln während eines Schlafzyklus Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf etwa vier- bis sechsmal ab. Die Non-REM-REM-Zyklen haben eine Dauer von etwa 90 Minuten. Zu Beginn des Schlafs sind Non-REM-Phasen länger und beinhalten mehr Tiefschlaf, zum Ende der Schlafperiode hin nimmt der Anteil an Schlafstadium zwei in den Non-REM-Phasen zu. Die REM-Phasen werden länger und der Anteil an raschen Augenbewegungen während des REM-Schlafs nimmt zu. Die Prozentanteile an Zeit, die in den verschiedenen Schlafstadien verbracht wird, zeigt Tabelle 1.1

Tabelle 1.1: Anteil der verschiedenen Schlafstadien am Gesamtschlaf eines jungen Erwachsenen (nach Carskadon und Dement, 1998)

Schlafstadium	Anteil (in Prozent) an der Schlafperiode
Wach	< 5
Stadium 1	2 – 5
Stadium 2	45 – 55
Stadium 3	3 – 8
Stadium 4	10 – 15
REM	20 – 25

1.1.2. Neurochemie des Schlafs

Für die Generierung des Schlaf-Wach-Zyklus, sowie auch des Non-REM-REM-Zyklus ist das Zusammenspiel mehrerer aktivierender und schlaffördernder Neuronensysteme notwendig (Jones, 1998). Die Formatio reticularis im Mesenzephalon ist das wichtigste aktivierende Neuronensystem, das Afferenzen aus verschiedenen sensorischen Systemen erhält und über den Thalamus und Hypothalamus zu kortikalen Hirngebieten zieht. Cholinerge, noradrenerge und dopaminerge Neuronensysteme sind an den aktivierenden Prozessen beteiligt, letztere aktivieren die Basalganglien und den frontalen Kortex.

Dem aktivierenden System steht ein schlafförderndes Neuronensystem gegenüber. Dies sind vor allem serotonerge Neuronen des Raphe-Kernes im Hirnstamm und GABA-erge (GABA= Gamma-Amino-Buttersäure) Neurone im Hypothalamus, im basalen Vorderhirn und im Kortex. Insgesamt ist GABA der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter. Über den GABA-A-Rezeptor werden die allgemeine Vigilanz, Muskeltonus und Gedächtnisfunktionen reguliert (Davies et al., 1996). Er kommt im Gehirn ubiquitär vor und hat seine höchste Dichte im Kortex (Breastrop et al., 1977).

Der Non-REM-REM-Zyklus wird vor allem durch zwei Neurotransmittersysteme im Hirnstamm gesteuert: Cholinerge Neurone im Tegmentum der Pons sind im REM-Schlaf aktiviert, während im Non-REM-Schlaf die Aktivität serotonerger Neurone im Raphe-Kern und noradrenerger Neurone im Locus coeruleus überwiegt (Bellingham und Funk, 2000).

Der Einfluss verschiedener Neurotransmitter auf den Schlaf-Wach- und den Non-REM-REM-Zyklus lässt sich auch anhand der Wirkung verschiedener Medikamente nachvollziehen: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer verringern durch eine vermehrte Bereitstellung von Serotonin den Anteil an REM-Schlaf. Eine Verbesserung der Verfügbarkeit von Acetylcholin durch Cholinesterasehemmer bewirkt eine Beschleunigung des Auftauchens von REM-Schlaf. Im REM-Schlaf selbst bewirkt Acetylcholin ein Erwachen. Eine vermehrte Bereitstellung von Noradrenalin, zum Beispiel nach Gabe von Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern oder Monoaminoxidasehemmern, reduziert den Anteil an REM-Schlaf, während der Non-REM-Schlaf unbeeinflusst bleibt. α 1-Adrenozeptoren vermitteln hierbei wahrscheinlich eine Steigerung des REM-Anteils, während α 2-Rezeptoragonisten REM-Schlaf unterdrückend wirken, auch die Blockade von β -Adrenozeptoren bewirkt eine Reduktion von REM-Schlaf (Gaillard et al., 1998).

Dopamin spielt für die Kontrolle des Wachzustandes ebenfalls eine große Rolle: Untersuchungen bei Ratten zeigten, dass dieser Einfluss wahrscheinlich dosisabhängig ist. Geringe Dosen von Dopaminagonisten, die vor allem präsynaptisch wirksam werden, führten dabei zu einer Sedierung und hohe Dosen mit postsynaptischer Wirksamkeit zu einer Schlafunterdrückung. Entsprechend bewirkten geringe Dosen von Dopaminantagonisten eine Schlafreduktion und hohe Dosen eine Vermehrung des Non-REM-Schlafs (Monti et al., 1988 und 1989, Ongini et al., 1993). Einige Studien berichten jedoch über eine Reduktion von REM-Schlaf unter Dopaminantagonisten (Kafi und Gaillard, 1976 und Monti et al., 1989), während ein reiner D1-Antagonist den REM-Schlaf ebenso wie den Non-REM-Schlaf fördern soll (Ongini et al., 1992).

Auch histaminerge Neurone spielen für die Regulation von Schlaf und Wachen eine Rolle. Dabei fördert Histamin eine Desynchronisierung der kortikalen Aktivität und wirkt so hemmend auf den Non-REM-Schlaf (Lin, 2000).

1.1.3. Schlaf und kognitive Funktionen

Eine wichtige Funktion des Schlafs ist die Wiederherstellung der vollen kognitiven Leistungsfähigkeit (Belenky et al., 2003). Dabei kommt es zum einen zu einer unspezifischen Erholung, wodurch die Vigilanz, Aufmerksamkeitsspanne und Konzentrationsfähigkeit wiederhergestellt werden, was sich experimentell durch eine Verschlechterung dieser Funktionen durch Schlafentzug zeigen lässt (Pilcher und Huffcutt, 1996). Die Geschwindigkeit bei Reaktionszeitaufgaben am Morgen scheint zumindest bei jungen gesunden Probanden positiv mit der Menge an Tiefschlaf in der Nacht zuvor zusammenzuhängen (Jurado et al., 1989). Des Weiteren ist der Schlaf auch maßgeblich an der Fähigkeit zu lernen beteiligt (Gais und Born, 2004). Im Schlaf werden Gedächtnisinhalte konsolidiert. Dies scheint jedoch in den verschiedenen Schlafphasen in unterschiedlichem Ausmaß und möglicherweise auch für unterschiedliche Gedächtnisfunktionen stattzufinden.

Ähnlich wie beim Träumen ließ sich die zunächst aufgestellte Hypothese, dass vor allem der REM-Schlaf für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten notwendig sei, nicht halten. Heute geht man davon aus, dass die Festigung von Inhalten des deklarativen Gedächtnisses vor allem in den Tiefschlafstadien drei und vier stattfindet und nicht-deklaratives Gedächtnis, wie beim prozeduralen Lernen, und auch emotional getönte Gedächtnisinhalte vor allem im REM-Schlaf konsolidiert werden (Gais und Born, 2004). Als Mechanismus für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten während des Schlafs wird eine Reaktivierung der während des Lernvorgangs aktiven Hirnareale angenommen. So zeigte sich bei Ratten während des Tiefschlafs eine Reaktivierung von Nervenzellverbänden im Hippocampus, nachdem vor dem Schlafen räumliche Lernaufgaben durchgeführt wurden, die vor allem eine Aktivierung dieses Hirnareals hervorriefen (Wilson und McNaughton, 1994). Beim Menschen wurde vor allem eine erhöhte Spindelaktivität in den ersten Stunden nach dem Einsetzen des Schlafs mit einer besseren Behaltensleistung in einer verbalen Lernaufgabe und einer Labyrinth-Lernaufgabe in Zusammenhang gebracht (Meier-Koll et al., 1999, Gais und Born, 2004). Neurochemisch wird die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten im Schlaf vor allem mit Acetylcholin in Verbindung gebracht. Während dieser Neurotransmitter in der ersten Phase des Lernens, dem Aufnehmen neuer Gedächtnisinhalte, das Lernen fördert, verhindert es die spätere Konsolidierung dieser Gedächtnisinhalte, wenn es vermehrt im Tiefschlaf auftritt, wahrscheinlich durch

Inhibition von neuronalen Feedback-Schleifen im Hippocampus und zwischen Hippocampus und Kortex (Hasselmo, 1999).

1.2. Schlaf und Alter

1.2.1. Physiologische Veränderungen des Schlafs im Alter

Der Schlaf verändert sich, wie andere Körperfunktionen auch, über die Lebensspanne des Menschen. Neugeborene haben einen sehr stark fraktionierten Schlaf-Wach-Rhythmus, der im Kindesalter in den biphasischen Schlaf-Wach Rhythmus des Erwachsenen übergeht. Im Alter wird der Schlaf wieder zunehmend fraktioniert, indem sowohl der Nachtschlaf durch Wachphasen unterbrochen wird, als auch zunehmend tagsüber kurze Schlafphasen hinzukommen können (Pollmächer und Lauer, 1992). Die erhöhte Einschlaf tendenz am Tag zeigt sich in einer verkürzten Schlaf latenz im Multiplen Schlaf latenztest (MSLT). Allerdings kann die Zeit, die am Tag geschlafen wird, die Reduktion der Nachtschlafzeit nicht kompensieren. Tages schläfchen machen auch bei älteren Menschen maximal zwei bis zehn Prozent der Gesamtschlafzeit aus (Bliwise, 2000). Während die Schlafperiode, das heißt die Zeit vom ersten Einschlafen bis zum letzten Erwachen während einer Nacht, konstant bleibt, steigt der Prozentsatz an Wachzeit während der Schlafperiode im Verlauf des Lebens an (Danker-Hopfe et al., 2005). Dadurch vermindert sich die Gesamtschlafzeit mit zunehmendem Alter ebenso wie die Schlaf effizienz, die definiert ist als der Anteil der Schlafzeit an der Bettzeit. In einer aktuellen deutschen Multizenterstudie betrug die Gesamtschlafzeit im Median bei 20-Jährigen sieben Stunden 20 Minuten und bei 80-Jährigen sechs Stunden. Die Schlaf effizienz betrug 94 beziehungsweise 77 Prozent. Die Zeit bis zum ersten Einschlafen (Einschlaf latenz) ist für junge und ältere Erwachsene in etwa gleich (Bliwise, 2000 und Danker-Hopfe et al., 2005).

Bezüglich der Schlafarchitektur, das heißt der Aufteilung des Schlafs in bestimmte Schlafstadien, gibt es widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur. Wahrscheinlich nimmt der Anteil an Schlafstadium eins an der Schlafperiode mit zunehmendem Alter zu, während der Anteil an Schlafstadium zwei im Verlauf des Lebens etwa gleich bleibt. Die Tiefschlafstadien drei und vier werden mit zunehmendem Alter seltener erreicht (Williams et al, 1974; Bliwise, 2000 und Danker-Hopfe et al., 2005). Dies ist jedoch zumindest teilweise ein Messartefakt, da die international gebräuchliche

Methode der Schlafstadieneinteilung nach Rechtschaffen und Kales (1968) die Schlafstadien drei und vier nach dem Anteil an Delta-Aktivität mit einer Amplitude von mehr als 75 Mikrovolt definiert. Bei älteren Menschen kommt es jedoch physiologischerweise zu einer Abnahme der EEG-Amplitude. Aus diesem Grund wurde vorgeschlagen, das Amplitudenkriterium für die Tiefschlafphasen zu reduzieren (Webb und Dreblow, 1982). Diese Methode bleibt jedoch umstritten und konnte sich bislang nicht durchsetzen.

Der Anteil an REM-Schlaf an der Schlafperiode bleibt während des Erwachsenenalters entweder in etwa gleich (Bliwise, 2000) oder nimmt gering ab (Williams et al., 1974 und Danker-Hopfe et al., 2005). Klar scheint jedoch zu sein, dass die Zeit bis zum ersten Auftreten von REM-Schlaf (REM-Latenz) im höheren Lebensalter abnimmt.

1.2.2. Ursachen für die Veränderungen des Schlafs im Alter

Es gibt unterschiedliche Ursachen für die Veränderungen des Schlafs im Alter. Zum einen nimmt die Amplitude zirkadianer Rhythmen, wie der Ruhe-Aktivitäts-Rhythmus, die Temperaturregulation und endokrine Rhythmen (insbesondere Kortisol, Thyroidea-stimulierendes Hormon, Sexualhormone und Melatonin) im Alter allgemein ab und sind untereinander schlechter synchronisiert (Webb und Dreblow, 1982 und Bliwise, 2000), woraus eine Destabilisierung dieser Rhythmen folgt. Einige zirkadiane Rhythmen (Kortisol, Temperatur, Thyroidea-stimulierendes Hormon und Lymphozyten) zeigen außerdem eine Phasen-Vorverschiebung, die zusätzlich die Verschiebung der Schlafphase nach vorn erklären könnte, die bei einigen älteren Menschen beobachtet wird (Bliwise, 2000). Außerdem fallen soziale Zeitgeber, wie die tägliche Arbeit oder die Familie im höheren Lebensalter zunehmend aus oder werden unwichtiger.

Eine weitere Ursache für einen weniger tiefen und fragmentierteren Schlaf im Alter sind schlafbezogene respiratorische Veränderungen, die in pathologischer Ausprägung zum Schlafapnoe-Syndrom werden können. Schlafbezogene Atemstörungen, wie kurze Apnoen und Hypopnoen, zeigten in einer Frequenz von mehr als 20 pro Stunde Prävalenzraten von 70 Prozent für gesunde Männer und 56 Prozent für Frauen über 65 Jahren (Ancoli-Israel et al., 1991), so dass eine Zunahme unregelmäßiger Atmung im Alter als physiologisch angesehen werden kann.

Ähnliches gilt für das Auftreten periodischer Beinbewegungen im Schlaf bei älteren Menschen. Periodische Beinbewegungen sind gleichzeitige Extensionen der Großzehe und des Sprunggelenkes, meist mit Flexion im Knie und manchmal in der Hüfte. Diese treten einseitig oder beidseitig auf. Die Dauer der Muskelkontraktionen beträgt 0,5 bis fünf Sekunden. Das diagnostische Kriterium ist ein Auftreten von mindestens vier Kontraktionen im Abstand von 20 bis 40 Sekunden. Bis zu 40 Prozent der über 65-Jährigen haben mehr als fünf periodische Beinbewegungen pro Stunde. Meistens sind periodische Beinbewegungen asymptomatisch, sie treten aber auch in bis zu 85 Prozent der Fälle beim Restless-legs-Syndrom auf (Milligan und Chesson, 2002). Periodische Beinbewegungen können gemeinsam mit minimalen Wachreaktionen, sogenannten Mikroarousals, auftreten. Außerdem sind sie mit Veränderungen der Herzfrequenz verbunden. Wahrscheinlich geht die autonome Aktivierung der Beinbewegung voraus (Gosselin et al., 2003). Die physiologische Zunahme periodischer Beinbewegungen trägt also zu einer Reduktion der Schlaftiefe im Alter bei.

Die Veränderungen endokriner Funktionen, die an der Schlafregulation beteiligt sind, können bei älteren Frauen nach der Menopause zu einer Reduktion der Schlaftiefe führen. Diese kann eine Folge von vasomotorischen Symptomen der Postmenopause oder depressiver Symptome sein. Außerdem treten schlafbezogene Atemstörungen nach der Menopause vermehrt auf, was möglicherweise durch die Abnahme der protektiven Wirkung des atemstimulierenden Hormons Progesteron verursacht wird (Polo-Kantola et al., 2001).

1.3. Schlafstörungen im Alter

1.3.1. Epidemiologie von Schlafstörungen im Alter

Schlafstörungen sind eine der häufigsten Beschwerden, die zur Konsultation eines Hausarztes führen (Wittchen et al., 2001). Etwa 20 Prozent der Patienten in einer Hausarztpraxis leiden unter Schlafstörungen (Bunke, 2001), bei etwa 70 Prozent von diesen sind die Beschwerden chronisch (Wittchen et al., 2001). Allerdings sind die Zahlen zur Prävalenz von Schlafstörungen in der Literatur unterschiedlich. Je nachdem, welche Kriterien für das Bestehen einer Schlafstörung angegeben werden und wie die Probanden rekrutiert wurden, schwankt die Prävalenz bei Erwachsenen aller Altersklassen von 10 bis 50 Prozent (Hajak, 2001). Eine Zusammenfassung von 80

internationalen Studien ergab eine durchschnittliche Insomnie-Prävalenz von 24,5 Prozent (Bunke, 2001). Bei älteren Menschen werden Prävalenzraten von 12 Prozent (Spiegel, 1992) bis 45,5 Prozent (Kamenski et al., 2004) angegeben.

Nicht alle Studien, die die Prävalenz von Insomnien in verschiedenen Altersgruppen untersuchen, fanden eine Zunahme von Schlafstörungen im Alter (Seppala et al., 1997). Eine schwere Schlafstörung, die die Kriterien der schweren Insomnie nach DSM-IV (Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, American Psychiatric Association, 1994) erfüllt, kommt in Deutschland mit einer Prävalenz von etwa 4 Prozent vor, wobei kein Unterschied zwischen den Altersklassen gefunden wurde (Hajak, 2001). In den meisten Studien wird jedoch über eine Zunahme von Schlafstörungen im Alter berichtet, wobei diese auf das Vorliegen somatischer und psychiatrischer Begleiterkrankungen (Morgan, 2003), sowie belastender Lebensumstände wie zum Beispiel Verwitwung (Foley et al., 1999) zurückgeführt werden konnte. Außerdem wird in vielen Studien eine höhere Prävalenz der subjektiven Insomnien bei Frauen angegeben, was ebenfalls zu einer Zunahme der Prävalenz dieser Störung in höheren Alterskohorten führt (Livingston et al., 1993 und Bunke, 2001). Anders als bei der Prävalenz von Schlafstörungen zeigt sich bei dem Schlafmittelgebrauch ein deutlicher Alterseffekt (Ohayon und Caulet, 1996 und Seppala et al., 1997). 14 Prozent der über 65-Jährigen benutzen regelmäßig Schlafmittel gegenüber nur 7,4 Prozent der gesamten erwachsenen Bevölkerung (Spiegel, 1992). Auch der Schlafmittelkonsum ist bei Frauen höher als bei Männern (Ohayon und Caulet, 1996 und Seppala et al., 1997).

1.3.2. Diagnostik von Schlafstörungen

Schlafstörungen treten in Form von Insomnien, also einer Verringerung der Schlafzeit, sowie als Parasomnien mit qualitativen Veränderungen des Schlafs und als Hypersomnien mit einer Vermehrung der Schlafzeit auf. Insomnien sind dabei mit Abstand die häufigste Form der Schlafstörungen.

In der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (International classification of sleep disorders, revised, ICSD-R, Diagnostic Classification Steering Committee, 1997) ist die Insomnie als "Beschwerde ungenügenden Schlafs oder sich nicht erholt zu fühlen nach der üblichen Schlafzeit" definiert. Dabei kann ein ungenügender Schlaf durch eine Einschlaf-, eine Durchschlafstörung oder eine Störung des

morgendlichen Schlafs, sowie auch durch eine Kombination dieser Störungen bedingt sein. Eine Insomnie wird also zunächst als eine subjektive Schlafstörung definiert. Subjektive Schlafmesswerte werden zu diagnostischen Zwecken meist über 14 Tage hinweg durch Führen eines Schlaftagebuchs (zum Beispiel Schlaftagebuch der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM) erfasst. Darin werden von dem von einer Schlafstörung Betroffenen abends und morgens Selbsteinschätzungen zu verschiedenen Schlafparametern, wie zum Beispiel der Zeit bis zum Einschlafen, der Schlafzeit und der Anzahl und Länge der Unterbrechungen des Schlafs, aber auch Einschätzungen zur Schlafqualität und zum psychischen Befinden nach dem Schlaf vorgenommen. Außerdem sollen Angaben zu schlafstörenden und schlaffördernden Faktoren und zum Medikamentengebrauch vermerkt werden. Zur Messung von subjektiven Schlafparametern im Rahmen von Studien werden meist standardisierte Fragebögen, wie zum Beispiel der Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI, Buysse et al., 1989) und der Schlafragebogen-A von Görtelmeyer (1985) verwendet.

Zur diagnostischen Differenzierung der Schlafstörungen und zur Objektivierung der Schwere einer Schlafstörung werden apparative Messungen des Schlafs durchgeführt. Die klassische polysomnographische Ableitung umfasst die Messung des Elektroenzephalogramms, des Elektrookulogramms, des submentalen und tibialen Elektromyogramms und des Elektrokardiogramms. Bezüglich der Atmung werden die Atemexkursionen des Thorax und Abdomens, sowie der nasale Atemstrom, die Blutoxygenierung und Schnarchgeräusche gemessen. Außerdem beinhaltet die Polysomnographie die kontinuierliche visuelle Überwachung des Probanden. Die Untersuchung kann während des Nachtschlafs oder als Multipler Schlaflatenztest tagsüber durchgeführt werden. Anstelle der stationären, ausschließlich in Schlaflaboren durchgeführten Polysomnographie werden in den letzten Jahren vermehrt auch ambulante Diagnoseverfahren, wie die Aktigraphie und die Polygraphie, durchgeführt. Die Aktigraphie wird mittels eines Gerätes am Handgelenk durchgeführt, das mit einem piezoelektrischen Beschleunigungssensor die Körperbewegungen, meist während 24 Stunden, aufzeichnet und Rückschlüsse auf den Schlaf-Wach-Zyklus zulässt, wodurch eine gewisse Objektivierung von Schlafbeschwerden möglich ist. Die respiratorische Polygraphie wird als Screeningverfahren zur Diagnose von atembedingten Schlafstörungen eingesetzt und umfasst die Messung zumindest der Blutoxygenierung und der Atmung, kann aber zusätzlich auch ein Elektrokardio-

gramm, die Messung der Körperposition, von Schnarchgeräuschen und des Beatmungsdrucks beinhalten.

Bei Personen ohne Schlafstörung stimmen die subjektiven Angaben zum Schlaf meist mit den entsprechenden polysomnographisch gemessenen Parametern überein (Perlis et al., 1997 und Tang und Harvey, 2004). Dem hingegen unterschätzen viele Patienten mit einer chronischen Schlafstörung ihre Gesamtschlafzeit und überschätzen die Zeit bis zum Einschlafen. Außerdem berichten sie öfters als Gesunde, wach gelegen zu haben, wenn sie aus dem Schlafstadium zwei erweckt wurden (Carskadon et al., 1976 und Perlis et al., 1997). Auch Voderholzer et al. (2003) fanden eine Diskrepanz zwischen objektiver und subjektiver Schlafzeit nur bei Patienten mit einer Schlafstörung, wobei die Diskrepanz bei männlichen Patienten deutlicher ausgeprägt war, als bei weiblichen. Diese geschlechtsspezifische Fehlwahrnehmung des Schlafs konnte von Vitiello et al. (2004) jedoch nicht repliziert werden, die bei älteren Probanden nur bei männlichen Versuchspersonen ohne subjektive Schlafstörung eine gute Korrelation zwischen subjektiven (Pittsburgher Schlafqualitätsindex) und polysomnographischen Parametern fanden. Weibliche Probanden und schlafgestörte Versuchspersonen konnten ihren Schlaf subjektiv schlechter einschätzen. Allerdings wurde in dieser Studie für die Bestimmung der subjektiven Schlafqualität nur ein Globalmaß eingesetzt.

Als Ursache für die subjektive Überschätzung der Schlafstörung durch Insomnie-Patienten wird eine erhöhte Weckbereitschaft diskutiert, die sich in einer vermehrten Aktivität in hochfrequenten Frequenzbändern (Beta-Aktivität = 14 bis 35 Hertz, und Gamma-Aktivität = 35 bis 45 Hertz) im Elektroenzephalogramm um den Zeitpunkt des Einschlafens herum ausdrückt (Perlis et al., 2001). Diese Aktivität wiederum wird als Korrelat einer erhöhten kognitiven Erregung (Tang und Harvey, 2004) angesehen, die durch angstbesetzte negative Kognitionen bezüglich der Schlafstörung verursacht wird.

1.3.3. Primäre Insomnien

Primäre Insomnien sind Schlafstörungen, die nicht auf eine andere Erkrankung als Ursache zurückgeführt werden können. Diese Störungen sind bei älteren Menschen nicht häufiger als bei jungen Erwachsenen (Vitiello et al., 2002 und Morgan, 2003). Die häufigste Form der primären Insomnie ist die psychophysiologische Insomnie,

die auch als erlernte Insomnie oder Verhaltensinsomnie bezeichnet wird (Hauri, 1998). Man geht davon aus, dass von dieser Störung betroffene Personen eine angeborene Neigung zu einer erhöhten Weckbereitschaft im Schlaf haben (sogenanntes Hyperarousal). Eine Schlafstörung entsteht dann, wenn ein durch äußere Umstände, wie zum Beispiel ungünstige Schlafhygiene oder Stress, angestoßener schlechter Schlaf durch negative Kognitionen verstärkt wird und chronifiziert. Die psychophysiologische Schlafstörung persistiert dann auch ohne die schlafstörende Einwirkung. Im Vordergrund steht bei dieser Insomnie die subjektive Schlafstörung. Dabei können Störungen des Einschlafens, des Durchschlafens und ein zu frühes Erwachen am Morgen auftreten. Auch kann der Schlaf insgesamt als zu wenig erholend erlebt werden. Polysomnographische Kennzeichen einer psychophysiologischen Schlafstörung sind eine Zunahme von Stadium eins und Wachphasen während der Bettzeit mit einer Abnahme der Tiefschlafstadien und der Gesamtschlafzeit. Ansonsten ist die Schlafarchitektur weitgehend ungestört (Reite et al., 1995).

Die idiopathische Schlafstörung ist eine Erkrankung, die im Kindesalter beginnt (childhood-onset insomnia) und auf eine nicht genauer lokalisierbare organische Störung der zentralnervösen Schlaf-Wach-Steuerung zurückgeführt wird. Patienten mit einer idiopathischen Insomnie zeigen daher manchmal auch andere geringe neurologische Auffälligkeiten (Hauri und Olmstead, 1980). Insgesamt handelt es sich aber um eine heterogene Krankheitsgruppe, die je nach Lokalisation und Art der zentralnervösen Schädigung eine unterschiedliche Symptomatik zeigen kann (Hauri, 1998). Das diagnostische Merkmal ist daher der frühe Beginn der Erkrankung.

Die dritte Form der primären Insomnien nach der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-R, Diagnostic Classification Steering Committee, 1997) ist die Fehlbeurteilung des Schlafzustandes, früher auch Pseudoinsomie genannt. Diese Störung ist durch subjektive Schlafbeschwerden gekennzeichnet, die wiederum das Einschlafen, Durchschlafen oder den frühmorgendlichen Schlaf betreffen können, aber polysomnographisch nicht nachgewiesen werden können. Dabei geht man jedoch davon aus, dass zumindest bei einem Teil der Patienten mit dieser Störung eine objektive Veränderung des Schlafs besteht, die mit den derzeit verwendeten Maßen der Polysomnographie nicht erfasst wird. (Edinger und Krystal, 2003). So besserten sich die subjektiven Schlafmaße bei Patienten mit einer Fehlwahrnehmung des Schlafzustandes zum Beispiel durch ein richtig durchgeführtes Entspannungstraining, aber nicht durch eine unwirksame Plazeboform (Borkovec, 1979).

1.3.4. Organische Schlafstörungen

Die häufigste Ursache einer organischen Insomnie im Alter ist das Schlafapnoe-Syndrom. Dieser Störung liegen zwei verschiedene Pathomechanismen zugrunde. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom wird durch eine ungünstige Anatomie des Pharynx und des weichen Gaumens verursacht. Mit zunehmendem Alter verändern sich die anatomischen Strukturen in diesem Bereich: Es kommt zu einer Zunahme pharyngealer Fettpolster, knöcherne Strukturen in der Umgebung des Pharynx verändern sich und der Tonus des Musculus genioglossus nimmt ab (Malhotra et al., 2000). Außerdem tritt eine obstruktive Schlafapnoe bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie häufiger auf und das Risiko für diese Erkrankung steigt im Alter. Zumindest ein Teil der Zunahme des Schlafapnoe-Syndroms im Alter kann auf eine Zunahme des Body-Mass-Index (BMI) zurückgeführt werden, der ebenfalls altersabhängig ist (Ancoli-Israel et al., 2001).

Eine sehr viel seltenere Störung ist das zentrale Schlafapnoe-Syndrom. Eine Sonderform, die Cheyne-Stokes-Atmung, kommt vor allem bei Herzinsuffizienz vor und ist prognostisch als ungünstig einzuschätzen (Naughton und Bradley, 1998).

Ebenfalls häufig im höheren Lebensalter tritt das Restless-legs-Syndrom auf. Hierbei kommt es zu einer Unruhe und unangenehmen Sensationen der Beine, die nur in Ruhe auftreten und dadurch zu Schlafstörungen führen. Bei Patienten mit Restless-legs-Syndrom treten vermehrt periodische Beinbewegungen im Schlaf auf, die zusätzlich zu einer Fragmentierung des Schlafs führen können. Während jüngere Erwachsene nur zu 1,2 bis drei Prozent unter unruhigen Beinen leiden, liegt die Prävalenz des Restless-legs-Syndroms bei älteren Menschen um 8,7 bis 19 Prozent (Hornyak und Trenkwalder, 2004).

1.3.5. Sekundäre Schlafstörungen

1.3.5.1. Psychiatrische Ursachen sekundärer Schlafstörungen

Sekundäre Schlafstörungen nehmen mit zunehmendem Alter durch das erhöhte Risiko, an einer der verursachenden Erkrankungen zu leiden, zu. Obwohl es im Alter vor allem zu einer Zunahme von Schlafstörungen aufgrund körperlicher Erkrankungen kommt (Spiegel, 1992), sind mit psychischen Krankheiten assoziierte Schlafstö-

rungen wie in anderen Altersgruppen auch im höheren Lebensalter am häufigsten. Ohayon und Roth (2003) fanden in einer internationalen Telefonbefragung nur 2,4 Prozent von Patienten mit einer Insomnie, die nach DSM-IV-Kriterien (American Psychiatric Association, 1994) diagnostiziert wurde, bei denen nicht zusätzlich eine psychiatrische Erkrankung aktuell oder in der Anamnese vorlag.

Die häufigste einer Schlafstörung zugrunde liegende psychische Erkrankung ist die Depression. Obwohl die unipolare Depression (major depression) im Alter eher seltener auftritt, nehmen allgemein depressive Symptome mit höherem Lebensalter zu (Beekman et al., 1999). Allerdings wird auch diskutiert, dass die Schlafstörung, die in vielen Fällen der Depression lange vorausgeht und nicht immer mit erfolgreicher Behandlung der Depression remittiert, in vielen Fällen eine eigenständige, mit der Depression möglicherweise über einen gemeinsamen Pathomechanismus gekoppelte Erkrankung ist (Drake et al., 2003 und Oyahona und Roth, 2003). Kennzeichen der Schlafstörung im Rahmen einer Depression sind eine erhöhte Einschlaf latenz, Schlaf fragmentierung, frühmorgendliches Erwachen und dadurch eine reduzierte Schlaffeffizienz und Gesamtschlafzeit. Die Schlafarchitektur ist bei der Depression ebenfalls gestört. Es kommt zu einer Vermehrung von Stadium eins und zu einer Reduktion der Tiefschlafanteile. Der Anteil an REM-Schlaf nimmt zu: Die Zeit bis zur ersten REM-Schlafphase ist typischerweise verkürzt und die erste REM-Schlafphase verlängert, was zu einer Zunahme des REM-Schlafs insbesondere in der ersten Schlafhälfte führt (Brunello et al., 2000). Die REM-Dichte, das heißt der Anteil an schnellen Augenbewegungen während des REM-Schlafs, ist typischerweise erhöht (Lauer et al., 1990).

Eine weitere, im Alter häufige psychiatrische Krankheitsgruppe, die zu sekundären Schlafstörungen führen kann, ist die der Demenzerkrankungen. In einer Studie wurden bei einer in einer Stichprobe von Alzheimer-Patienten bei 53,8 Prozent der Patienten Schlafstörungen gefunden (Mirakhor et al., 2004). Insbesondere bei der Demenz vom Alzheimer-Typ kommt es zu einer Störung des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus mit Verwirrtheit am Abend, einer Zunahme des Tagesschlafs und Unterbrechungen des Nachtschlafs, die teilweise mit einer zeitlichen Desorientiertheit einher gehen (Grace et al., 2000 und Tractenberg et al., 2003). Die Schlafstörungen nehmen mit der Schwere der Erkrankung zu (Mishima et al., 1997). Polysomnographisch finden sich bei der Alzheimer-Erkrankung eine Reduktion des Anteils an Tiefschlafphasen, eine Zunahme des Anteils an Stadium eins und der Wachphasen

im Schlaf und eine Abnahme des Anteils an REM-Schlaf im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden (Petit et al., 2004). Die REM-Latenz und die Dichte der schnellen Augenbewegungen während der REM-Phasen bleiben im wesentlichen unverändert. Die geschilderten Veränderungen werden auf die Degeneration des Nucleus basalis Meynert zurückgeführt, der den Nucleus reticularis thalami inhibiert, welcher für die Steuerung des Non-REM-Schlafs zuständig ist (Reynolds III et al., 1985). Außerdem besteht eine allgemeine EEG-Verlangsamung während des REM-Schlafs bei Alzheimer-Patienten, die ebenfalls auf eine geringere cholinerge kortikale Aktivierung zurückzuführen ist (Whitehouse et al., 1982).

Noch ausgeprägter als bei der Alzheimer-Demenz sind die Schlafstörungen bei der Lewy-Körperchen-Demenz. Zusätzlich zu den geschilderten Symptomen treten REM-Schlaf-Verhaltensstörungen auf, die durch eine fehlende Inhibition der Skelettmuskelaktivität im REM-Schlaf gekennzeichnet sind und mit oft gefährlichen Bewegungen im Schlaf einhergehen (Schenk et al., 1986). Auch das Restless-legs-Syndrom und periodische Beinbewegungen treten bei der Lewy-Körperchen-Demenz häufiger auf als bei Gesunden (Petit et al., 2004).

Bei der vaskulären Demenz findet sich ebenfalls eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Ausprägung der Schlafstörung ist hierbei abhängig von der Lokalisation der vaskulären Läsionen (Mishima et al., 1997).

1.3.5.2. Somatische Störungen als Ursache sekundärer Schlafstörungen

Der größte Teil der Zunahme von Schlafstörungen im Alter kann durch die Zunahme organischer Erkrankungen erklärt werden. Dabei handelt es sich einerseits um Symptome verschiedener Erkrankungen, wie zum Beispiel chronische Schmerzen, Störung vitaler Funktionen durch Atem- und Herzinsuffizienz, Nykturie, Übelkeit und Juckreiz. Über diese Symptome vermittelt treten Schlafstörungen zum Beispiel bei Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Asthma, renaler Insuffizienz und Krebserkrankungen gehäuft auf.

Andererseits gehen viele Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die ebenfalls im Alter gehäuft auftreten, mit Schlafstörungen einher. Dies trifft vor allem für die Parkinson-Erkrankung zu. Parkinson-Patienten klagen besonders häufig über eine Schlafragmentierung und frühmorgendliches Erwachen (Larsen und Tandberg, 2001). Außerdem treten vermehrt Alpträume, nächtliche Halluzinationen, Schlafwan-

deln und Reden im Schlaf auf, was jedoch zum Teil auf die Medikation mit Levodopa und Dopamin-Rezeptoragonisten zurückgeführt werden muss (Askenays, 2002). Wie bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen kommt es auch beim Morbus Parkinson vermehrt zu REM-Schlaf-Verhaltensstörungen und einer Tagesschläfrigkeit (Happe, 2003).

Zerebrovaskuläre Störungen können je nach Ort der Läsion zu verschiedenen Schlafstörungen führen. Hier sind insbesondere auch atembezogene Schlafstörungen zu nennen, die nicht nur zu zerebrovaskulären Störungen führen können und die Risikofaktoren mit diesen Störungen teilen, sondern auch durch diese verursacht werden können (Autret et al., 2001).

Weitere neurologische Ursachen für Schlafstörungen, die jedoch nicht altersbezogen häufiger auftreten, sind Dystonien, Chorea Huntington, hereditäre Ataxien, fatale familiäre Insomnie, entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems und Hirntumoren (Happe, 2003).

1.3.5.3. Substanzbedingte Schlafstörungen

Mit zunehmender Morbidität im Alter nimmt auch der Arzneimittelgebrauch im Laufe des Lebens und somit die Prävalenz medikamentös bedingter Schlafstörungen zu. Außerdem werden die meisten pharmakokinetischen Parameter, wie Absorption, Verteilungsvolumen und renale und hepatische Elimination im Alter verändert, was insgesamt zu einer Verstärkung der Arzneimittelwirkungen führt (Vestal, 1997). Zusätzlich kann es bei Multimorbidität durch Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten zu einer Zunahme des Auftretens von Nebenwirkungen im Alter kommen.

Medikamente, die Schlafstörungen auslösen können, sind unter anderen Beta-blocker, Alpha-Sympathomimetika, Appetitzügler und andere zentralnervöse Stimulantien wie auch Nikotin oder Koffein, stimulierende Antidepressiva, Schilddrüsenhormone, Kortikosteroide, die meisten Antiasthmatica, insbesondere Theophyllin, und alle Parkinson-Medikamente, außer Amantadin (Novak und Shapiro, 1997).

Suchtmittelmissbrauch ist eine weitere Ursache für Schlafstörungen. In Bezug auf die ältere Population spielen vor allem Alkohol- und Hypnotikaabusus eine Rolle, die trotz der schlafanstoßenden Wirkung bei chronischem Gebrauch über Toleranzentwicklung und Spiegelschwankungen ebenfalls zu Schlafstörungen führen.

1.4. Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Menschen

1.4.1. Behandlung der Grunderkrankung

Bei Bestehen einer sekundären Schlafstörung muss vor der symptomatischen Behandlung eine bestmögliche Therapie der Grunderkrankung oder der der Schlafstörung zugrundeliegenden Symptome, wie zum Beispiel chronischer Schmerzen, erfolgen.

Auch organische Schlafstörungen können spezifisch behandelt werden. Bei der Schlafapnoe-Erkrankung soll zunächst eine Gewichtsreduktion versucht werden. Bleibt diese erfolglos, ist eine nächtliche Beatmung mit kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure, CPAP) indiziert. In einigen Fällen kann auch eine chirurgische Änderung der anatomischen Verhältnisse im Bereich des weichen Gaumens erforderlich sein (Martin, 2000).

Zur Behandlung des Restless-legs-Syndroms kann bei Patienten mit niedrigem Serum Eisen eine Eisensubstitution versucht werden. Ansonsten sind Levodopa oder Dopamin-Rezeptoragonisten indiziert (Milligan und Chesson, 2002).

1.4.2. Nichtmedikamentöse Behandlungsmethoden

Da bis heute keine Schlafmedikation ohne relevante Nebenwirkungen oder die Gefahr einer Toleranzentwicklung verfügbar ist, sollten nichtmedikamentöse Behandlungsmethoden am Anfang jeder Therapie einer primären Schlafstörung oder einer Schlafstörung aufgrund nicht behandelbarer Ursachen stehen.

Zunächst sollte auch bei älteren Personen sichergestellt werden, dass schlafstörende Verhaltensweisen und Umwelteinflüsse vermieden werden. Dies wird durch eine Vermittlung der Regeln zur Schlafhygiene erreicht. Diese umfassen die Optimierung solcher Umgebungsfaktoren wie Temperatur, Licht und Geräuschen im Schlafzimmer und der Kissen, Decken und Matratze. Des Weiteren werden Verhaltensregeln bezüglich der Vermeidung von schwerem Essen, Alkohol, Nikotin, Koffein und zu großer Flüssigkeitsaufnahme und körperlicher Anstrengung am Abend, sowie Einschränkung der schlaflosen Zeiten im Bett vermittelt. Allerdings reicht eine Unterweisung in den Regeln der Schlafhygiene als alleinige Therapie einer Schlafstörung meist nicht aus, einerseits wegen der oft eingeschränkten Compliance (Lacks und

Rotert, 1986) und andererseits, weil einer Schlafstörung selten ausschließlich eine ungünstige Schlafhygiene zugrunde liegt (Schoiket et al., 1988).

Die Stimulus-Kontroll-Therapie soll sicherstellen, dass der örtliche (das Bett) und der zeitliche Stimulus (die Einschlafzeit) durch verhaltenstherapeutische Maßnahmen zum schlafinduzierenden Stimulus wird. Deshalb darf das Bett nur zum Schlafen und zu sexuellen Aktivitäten genutzt werden. Wenn der Patient nach 15 bis 20 Minuten nicht einschläft, soll er aufstehen und das Schlafzimmer verlassen, dasselbe gilt für Wachphasen während der Nacht. Unabhängig von der Schlafzeit bleibt die Zeit des Aufstehens am Morgen gleich. Tagesschlaf soll vermieden werden (Morin et al., 1999). Diese Therapieform ist für Einschlaf- und Durchschlafstörungen auch bei älteren Personen wirksam.

Die Schlafrestriktionstherapie hat ebenfalls eine Reduktion der wach im Bett verbrachten Zeit zum Ziel, da diese zu negativen, schlafstörenden Kognitionen führen kann. Bei älteren Personen wird empfohlen, zunächst eine Bettzeit von der Länge der berichteten Schlafzeit einzuhalten. Jede Woche wird die Bettzeit der Schlafzeit neu angepasst: wenn die Schlafeffizienz über 85 Prozent steigt, wird die Bettzeit um 15 bis 20 Minuten verlängert, wenn sie unter 75 Prozent sinkt, wird die Bettzeit um dieselbe Zeitspanne verkürzt (Glovinski und Spielmann, 1991). Diese Therapieform wirkt alleine und gemeinsam mit kognitiven Therapien auf Schlafeffizienz und subjektiven Schlaf (Friedman et al., 1991).

Kognitive Therapien sollen durch Restrukturierung von Gedankengängen den Teufelskreis aus Wachliegen, emotionalem Stress, Angst vor dem Wachliegen und dadurch Verschlimmerung der Schlaflosigkeit unterbrechen. Dazu müssen schlafstörende Kognitionen aufgedeckt und schlaffördernde Denkstrukturen gefördert werden. Diese Therapie ist für ältere Menschen gut geeignet und wird in Kombination mit verschiedenen anderen Therapieformen angeboten, insbesondere zusammen mit medikamentöser Therapie, die in der Initialphase gegeben werden soll (Morin et al., 1996).

Bei älteren Menschen besteht ein Zusammenhang zwischen schlechtem Schlaf und wenig physischer Bewegung (Morgan, 2003). Moderate physische Bewegung führt daher bei älteren Menschen zu einer Verbesserung des subjektiven Schlafs und der Schlafeffizienz (King et al., 1997, Montgomery und Dennis, 2002 und Tanaka et al., 2002).

Entspannungstherapien wie progressive Muskelrelaxation, autogenes Training oder Traumreisen scheinen bei älteren Menschen mit einer Schlafstörung weniger wirksam zu sein als bei jüngeren, weshalb sie nur in Kombination mit einer anderen Therapieform empfohlen werden (Friedman et al., 1991).

Zur Verbesserung von Störungen zirkadianer Rhythmik bei älteren Menschen wurde der Einsatz von Lichttherapie vorgeschlagen (Martin, 2000). Allerdings ergaben sich zumindest bei Alzheimer-Patienten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Verbesserung von Schlafstörungen unter einer solchen Therapie (Campbell et al., 1988 und Okawa et al., 1991).

1.4.3. Medikamentöse Behandlung von Schlafstörungen

1.4.3.1. Phytopharmaka

Unter den Phytopharmaka werden vor allem Baldrian (*Valeriana officinalis*), Melisse (*Melissa officinalis*), Hopfen (*Humus lupulus*), Passionsblume (*Passiflora*) und Hafer (*Avena officinalis*), sowie Kombinationen aus verschiedenen Pflanzen zur Behandlung von Schlafstörungen verwendet (Wiegand, 2003). Obwohl Daten zur Effektivität auf subjektive und objektive Schlafparameter für Baldrian widersprüchlich sind (Stevinson und Ernst, 2000 und Diaper und Hindmarch, 2004) und für die anderen genannten Pflanzen als Einzelstoffe nicht vorliegen, scheint im klinischen Gebrauch eine Wirksamkeit von Pflanzenpräparaten auf leichte Schlafstörungen vorzuliegen, so dass in diesen Fällen angesichts der geringen Nebenwirkungen ein Therapieversuch mit Phytopharmaka angebracht sein kann (Wiegand, 2003).

1.4.3.2. Antihistaminika

Unter den Antihistaminika werden Diphenhydramin und Doxylamin als Schlafmedikamente eingesetzt. Sie werden wegen der fehlenden Rezeptpflicht in Deutschland vor allem von Patienten zur Selbstmedikation verwendet. Wegen des relativ rasch auftretenden Toleranzeffektes und der ausgeprägten anticholinergen Nebenwirkungen haben sie jedoch in der Therapie von Schlafstörungen bei älteren Menschen keine große Bedeutung (Richardson et al., 2002).

1.4.3.3. Sedierende Antidepressiva

Aus der Gruppe der sedierenden Antidepressiva werden vor allem Doxepin, Amitriptylin und Trimipramin zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt. Die schlaffördernde Wirkung wird vor allem durch die antihistaminische Komponente vermittelt. Wegen der nicht unerheblichen Nebenwirkungen finden diese Medikamente jedoch fast nur bei gleichzeitig bestehenden depressiven Symptomen Verwendung. Das polysomnographische Profil unter trizyklischen Antidepressiva zeigt eine Verbesserung der Schlaffeffizienz, Verlängerung der Schlafzeit und des Anteils an Stadium zwei auf Kosten der Schlafstadien eins und der Wachzeit (Hohagen et al., 1994). Nach Absetzen von Trimipramin wurde keine Rebound-Insomnie oder Entzugerscheinungen beobachtet. Der serotonerge Effekt bewirkt bei allen Antidepressiva außer Trimipramin eine Reduktion des REM-Schlafs, was zum Teil auch die antidepressive Wirkung erklären soll.

Alle sedierenden Antidepressiva haben ausgeprägte anticholinerge Nebenwirkungen. Dazu zählen Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Mundtrockenheit, Schwitzen, Miktionsstörungen und Obstipation. Eine weitere anticholinerge Wirkung ist die Verschlechterung kognitiver Funktionen, vor allem des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit (siehe Kapitel 1.5). Die Beeinträchtigung kann bis zum Auftreten deliranter Syndrome gehen. Außer den genannten anticholinergen Nebenwirkungen treten vor allem unter trizyklischen Antidepressiva auch hemmende Wirkungen auf das Reizleitungssystem des Herzens auf. Selten können extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen wie Rigor und Tremor entstehen. Eine weitere seltene, aber gefährliche Nebenwirkung ist das Syndrom der inadäquaten ADH (antidiuretisches Hormon)-Sekretion (Benkert und Hippus, 2000). Die genannten Nebenwirkungen betreffen bei bestehenden Vorerkrankungen oder Einschränkung der Organfunktionen vor allem ältere Menschen. Intoxikationen mit trizyklischen Antidepressiva können zu lebensgefährlichen Arrhythmien führen.

1.4.3.4. Benzodiazepine

Benzodiazepine sind weiterhin häufig verordnete Hypnotika, auch wenn die Verordnungszahlen in den letzten Jahren zugunsten der neueren benzodiazepinartigen Hypnotica Zolpidem und Zopiclon etwas zurückgegangen sind (Hajak et al., 2003).

Sie wirken an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA-A-Rezeptors als GABA-Agonisten, indem sie die Wirkung des Neurotransmitters verstärken. Zur Bildung des Benzodiazepinrezeptors sind die Untereinheiten $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, oder $\alpha 5$ zusammen mit $\gamma 1$ des pentamerischen GABA-A Rezeptorkomplexes notwendig. Die verschiedenen Untereinheiten scheinen dabei die unterschiedlichen Wirkungen der Benzodiazepine zu vermitteln. Die bei weitem häufigste Untereinheit, $\alpha 1$, die fast ubiquitär im gesamten Gehirn vorkommt, vermittelt hierbei die sedierende und muskelrelaxierende Wirkung (Dawson et al., 2005). Die Untereinheiten $\alpha 2$ und $\alpha 3$, die vor allem in der Amygdala und im Kortex vorkommen, sollen die anxiolytische Wirkung vermitteln, während der vor allem hippocampal vorkommende $\alpha 5$ -Subtyp möglicherweise für die kognitiven Nebenwirkungen der Benzodiazepine verantwortlich gemacht werden kann (Maubach, 2003 und Chambers et al., 2004).

Bezüglich der subjektiven Schlafwahrnehmung verbessern Benzodiazepine die Schlafzeit, Schlafqualität (Franz et al., 1995) und Schlaflatenz (Ramesh und Roberts, 2002). Patienten unter Benzodiazepinen berichten seltener nach dem Erwecken, wach gelegen zu haben und über Alpträume, was auch mit der Amnesie-induzierenden Wirkung von Benzodiazepinen zusammenhängen könnte (Mendelson, 1993). Polysomnographisch nachgewiesene Wirkungen von Benzodiazepinen sind eine Verbesserung der Schlafkontinuität, das heißt es treten weniger Wachphasen während der Schlafperiode auf (Hemmeter et al., 2000), außerdem kommt es zu einer Verlängerung der Schlafzeit und einer Verbesserung der Schlaffeffizienz, sowie einer Verkürzung der Schlaflatenz. Die Schlafarchitektur wird dahingehend verändert, dass das Stadium zwei vermehrt auftritt. Die Spindelaktivität nimmt unter Benzodiazepin-Gabe zu und die Anzahl der K-Komplexe nimmt ab. Stadium eins und die Tiefschlafstadien, sowie der Anteil an REM-Schlaf werden unter Benzodiazepinen reduziert. Bezüglich des REM-Schlafs nehmen sowohl die REM-Latenz zu als auch die Länge der REM-Phasen und die REM-Dichte ab (Uchida et al., 1996; Misaki et al., 1998; Lancel, 1999 und Gottesmann, 2002).

Diese Effekte treten allerdings nur zu Beginn einer Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen auf. Nach einer bis vier Wochen ist kein hypnotischer Effekt mehr im Polysomnogramm nachweisbar. Ein Absetzen von Benzodiazepinen nach Langzeittherapie kann jedoch zu einer sogenannten Rebound-Insomnie führen, die regelmäßig stärker ausgeprägt ist als die ursprüngliche Schlafstörung. Durch ein vermehrtes Auftreten von REM-Schlaf in der Rebound-Insomnie kann es zu Alpträumen

kommen. Außer einer Schlafstörung können beim Absetzen von Benzodiazepinen nach Langzeitbehandlung Entzugserscheinungen mit Craving, Angst, Unruhe, Photophobie, Hyperakusis, Kopfschmerzen, Depressionen, Schlafstörungen, Muskelschmerzen, Übelkeit, Schwitzen und vegetativen Entzugserscheinungen bis hin zum Delir auftreten (Kales et al., 1983).

Nebenwirkungen von Benzodiazepinen im Alter sind besonders zu beachten, da bei verwirrten und dementen Patienten paradoxe Wirkungen auftreten können. Es kann zu einer Euphorisierung, Agitiertheit und Schlaflosigkeit bei diesen Patienten kommen. Außerdem können sich depressive Verstimmungen und Verschlechterungen von vorbestehenden Depressionen einstellen. Bei älteren Patienten kann die Muskelrelaxation in der Nacht und am Morgen zu Stürzen führen. Bei vorbestehender kardialer oder Ateminsuffizienz kann sich die atemdepressive Wirkung der Benzodiazepine verstärken.

1.4.3.5. Zopiclon und Zolpidem

Diese Hypnotika der neueren Generation gehören strukturell nicht zu den Benzodiazepinen, binden jedoch ebenfalls an die Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA-Rezeptorkomplexes. Zolpidem, ein Imidazopyridin, bindet selektiv an die $\alpha 1$, $\beta 1$ und $\gamma 2$ Untereinheiten mit einer Präferenz für $\gamma 2L$ (Duncan et al., 1995). Dies scheint der Grund für seine sehr geringe anxiolytische Wirkung zu sein (Drover, 2004). Das Zyklopyrrolon Zopiclon wirkt als partieller Agonist am Benzodiazepinrezeptor und weist keine besondere Spezifität für eine bestimmte Untereinheit auf.

Die Wirkungen auf das Kurzzeitgedächtnis und psychomotorische Funktionen scheinen ähnlich der bei Benzodiazepinen gefundenen Wirkungen zu sein, jedoch halten sie wegen der kürzeren Eliminationshalbwertszeiten von fünf Stunden im Fall von Zopiclon und einer bis 3,5 Stunden bei Zolpidem nicht so lange an. Retrograde Amnesien wurden nicht beobachtet (Drover, 2004).

Es scheint die Möglichkeit zur Entwicklung eines Abhängigkeitssyndroms von Zolpidem und Zopiclon zu geben, wobei auch das Abhängigkeitspotential niedriger ist als bei Benzodiazepinen (Hajak et al., 2003). Rebound-Insomnien treten auch nach dem Absetzen von Zopiclon (Mann et al., 1996) und eventuell weniger von Zolpidem auf. Polysomnographisch kann unter diesen Medikamenten eine Verkürzung der Schlaflatenz und eine Verlängerung der Schlafzeit nachgewiesen werden. Das Schlaf-

stadium eins und der REM-Schlaf nehmen ab und das Stadium zwei nimmt zu. Die Tiefschlafstadien werden unter Zolpidem und Zopiclon im Gegensatz zu den Benzodiazepinen wahrscheinlich nicht verändert (Gottesmann, 2002).

1.4.3.6. Neuroleptika

Niederpotente, sedierende Neuroleptika werden wegen der unerwünschten Wirkungen der Benzodiazepine auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei älteren Menschen, insbesondere beim gleichzeitigen Vorliegen einer Demenz oder einer kognitiven Beeinträchtigung, auch als Schlafmedikamente verordnet (Alexopoulos et al., 2004). Sie wirken auf verschiedene zentralnervöse Rezeptoren. Ihr Hauptwirkmechanismus besteht in einem Dopamin-Antagonismus, wobei der Einfluss von reinen Dopaminantagonisten auf den Schlaf nicht vollständig geklärt ist (siehe Kapitel 1.1.2). Über einen Serotonin-Antagonismus wirken Neuroleptika tiefschlaffördernd (Idzikowski et al., 1986). Der anticholinerge Effekt bewirkt außerdem eine Reduktion der REM-Schlaf-Anteile: Die REM-Latenz nimmt zu und die REM-Dichte und der Anteil des REM-Schlafs an der Schlafperiode nehmen ab. Auch über eine Blockade der α 1-adrenergen Rezeptoren wird der REM-Schlaf inhibiert. Außerdem wirkt auch der antihistaminische Anteil schlaffördernd.

Das Nebenwirkungsspektrum der Neuroleptika ist entsprechend der Wirksamkeit auf verschiedene zentralnervöse Rezeptoren breit: bei niederpotenten Neuroleptika stehen die vegetativen, anticholinergen Nebenwirkungen im Vordergrund. Weniger häufig treten bei niederpotenten Neuroleptika extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auf. Sie können in Form von Frühdyskinesien, vor allem von Blickkrämpfen und Hyperkinesien der mimischen Muskulatur, Akathisien, Parkinsonoiden, Spätdyskinesien (hyperkinetische Störungen der orofazialen, aber auch der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur) und in Form eines malignen neuroleptischen Syndroms auftreten. Auch die Schwelle für epileptische Anfälle sinkt unter Neuroleptikagabe (Benkert und Hippus, 2000).

1.5. Einschränkung kognitiver Leistungsfähigkeit durch Schlafmedikamente

Die kognitive Leistungsfähigkeit verändert sich mit zunehmendem Alter. Auch beim gesunden Altern kommt es zu einer Abnahme vor allem der Verarbeitungsgeschwindigkeit bei verschiedenen kognitiven Aufgaben, wie auch der Merkfähigkeit. Kristalline kognitive Fähigkeiten hingegen bleiben auch im hohen Alter erhalten (Christensen, 2001). Park et al. (2002) fanden in einer Querschnittstudie mit 345 gesunden Versuchspersonen aus sieben Altersdekaden eine kontinuierliche Abnahme der Leistungen bezüglich des Arbeitsgedächtnisses, Lang- und Kurzzeitgedächtnisses und der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, die schon von der zweiten zur dritten Lebensdekade nachweisbar war. Dem hingegen nahm die Leistung in Aufgaben zum Wortwissen bis zur siebten Lebensdekade hin mit zunehmendem Alter zu. Zusätzlich zu diesen kognitiven Leistungseinbußen im Alter steigt außerdem die Wahrscheinlichkeit, an einer pathologische Einschränkung kognitiver Funktionen wie einer Demenz oder einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI = Mild Cognitive Impairment) zu erkranken, mit zunehmendem Alter. Schon bei Personen zwischen 60 und 64 Jahren fand sich eine Prävalenz von 23,5 Prozent für eine MCI (Schröder et al., 1998). Aus diesen Gründen ist vor allem bei der Behandlung älterer Menschen mit Psychopharmaka die besondere Beachtung unerwünschter negativer Wirkungen dieser Medikamente auf die kognitive Leistungsfähigkeit notwendig.

Schlafmedikamente bewirken aufgrund ihrer erwünschten schlafanstoßenden Wirkung akut eine Reduktion der Vigilanz und somit eine generalisierte Einschränkung kognitiver Funktionen. Unerwünschte Wirkungen auf die Kognition werden deshalb bei Schlafmedikamenten meist am Morgen nach einer abendlichen Gabe beurteilt oder es werden Langzeitwirkungen bei chronischer Einnahme untersucht.

Die negativen Wirkungen der meisten Antidepressiva und Neuroleptika auf kognitive Funktionen sind vor allem durch deren anticholinerge Wirkung bedingt (Krieger et al., 2003). Experimentell bewirken anticholinerge Substanzen, zum Beispiel Scopolamin, eine Beeinträchtigung von Gedächtnisfunktionen, sowie eine reduzierte Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Reaktionsfähigkeit. Kristalline kognitive Funktionen wie verbale Fähigkeiten und logisches Denken bleiben weitgehend unbeeinträchtigt. (Flicker et al., 1990). Die negativen Auswirkungen von Scopolamin auf Gedächtnisfunktionen konnten auch funktions-kernspintomographisch in einer Abnahme der hippocampalen Aktivität unter einer Gesichter-

Zuordnungsaufgabe nachgewiesen werden (Sperling et al., 2002). Dass die Behandlung mit anticholinergen Medikamenten gerade bei älteren Menschen zu relevanten kognitiven Einbußen führt, zeigten Ancelin et al. (2006), die fanden, dass 80 Prozent von über 60-Jährigen, die mindestens ein Jahr lang anticholinerge Substanzen einnahmen, die diagnostischen Kriterien für eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) erfüllten.

Die negativen Effekte der Benzodiazepine auf die Kognition bei älteren Menschen äußern sich zunächst einmal wegen der relativ langen Halbwertszeiten dieser Medikamente in Überhang-Effekten am nächsten Morgen. Diese bestehen außer in einer Reduktion von Aufmerksamkeit und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit auch in einer Verschlechterung der motorischen Koordination. Die Folge hiervon sind Stürze, was im Extremfall zu Knochenfrakturen, vor allem Schenkelhalsbrüchen, führen kann (Herings et al., 1995). Hierbei scheint eine Überdosierung dieser Medikamente bei älteren Menschen eine besondere Rolle zu spielen. Eine weitere gravierende Nebenwirkung von Benzodiazepinen ist die Zunahme des Verkehrsunfallsrisikos durch die allgemeine kognitive Einschränkung bei Überhangsymptomen nach Benzodiazepin-Einnahme (Neutel, 1995). Diese ist ebenfalls eher von der Dosis abhängig als von der Halbwertszeit des Benzodiazepins. Allerdings scheinen die unspezifischen kognitiven Beeinträchtigungen durch Benzodiazepine ebenso wie ihre erwünschten Wirkungen einer Toleranzentwicklung zu unterliegen, so dass die geschilderten Risiken nach Langzeiteinnahme abnehmen (Roth et al., 1990).

Eine weitere kognitive Nebenwirkung der Benzodiazepine sind Gedächtnisstörungen. Dabei handelt es sich um anterograde Gedächtnisstörungen, das heißt nach der Einnahme des Medikaments gelernte Gedächtnisinhalte können schwerer behalten werden. Der sofortige Abruf von Gedächtnisinhalten scheint besser erhalten zu sein, während das Gedächtnis im Sekunden- bis Stundenbereich schwerer gestört ist (Krieger et al., 2003). Allerdings gibt es auch Hinweise auf eine Störung des Arbeitsgedächtnisses unter Benzodiazepinen (Duka et al., 1996). Anders als die unspezifischen kognitiven Beeinträchtigungen scheinen diese Gedächtnisstörungen bei Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen keiner Toleranzentwicklung zu unterliegen (Salzman, 2000).

2. Fragestellung

Schlafstörungen bei älteren Menschen sind mit einer Prävalenz von 12 bis 45,5 Prozent (Spiegel et al., 1992 und Kamenski et al., 2004) ein sehr häufiges Gesundheitsproblem. Sie gehen mit einer beträchtlichen Störung des Allgemeinbefindens und der körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit einher (Zammit et al., 1999 und Cricco et al., 2001).

Die Mehrzahl der Schlafstörungen im Alter sind organisch bedingt oder treten als ein Symptom einer somatischen oder psychiatrischen Krankheit auf oder sind mit einer solchen Krankheit zumindest assoziiert. Solche Schlafstörungen sollten zunächst durch eine Behandlung der Grunderkrankung therapiert werden. Dennoch ist es oft notwendig, adjuvant Schlafmedikamente zu verabreichen. Auch zur Behandlung primärer Insomnien ist es meist notwendig, begleitend zu verhaltenstherapeutischen Maßnahmen zumindest zum Beginn der Behandlung eine Schlafmedikation einzusetzen.

Obwohl Schlafmedikamente und insbesondere Benzodiazepine wegen ihres bekannten Suchtrisikos nicht als Dauermedikation verordnet werden sollten, zeigte eine empirische Studie, dass 50 Prozent der mit Hypnotika behandelten Patienten ihre Schlafmedikation bereits länger als ein Jahr einnahmen (Hohagen et al., 1993). Außer Benzodiazepinen werden besonders bei älteren Menschen auch Antidepressiva und Neuroleptika als Schlafmedikamente verordnet. In den letzten Jahren nahm außerdem die Verordnung der benzodiazepinähnlichen Schlafmedikamente Zolpidem und Zopiclon zu (Hajak et al., 2003). Auch unter diesen Medikamenten treten jedoch Abhängigkeitssyndrome und kognitive Einschränkungen auf. Der Einsatz von Antidepressiva ist wegen ihrer kardiotoxischen Nebenwirkungen bei älteren Menschen nicht unproblematisch. Außerdem ist die Einsatzmöglichkeit der meisten Antidepressiva und Neuroleptika wegen der anticholinergen Nebenwirkungen auf vegetative Funktionen bei älteren Menschen eingeschränkt. Die negativen Wirkungen anticholinerg wirksamer Medikamente und der Benzodiazepine auf kognitive Funktionen sind bei älteren Menschen besonders problematisch, da viele ältere Menschen bereits unter leichten kognitiven Einschränkungen leiden. Der Einsatz von Phytopharmaka ist wegen der meist nur geringen Wirkung auf leichte Insomnien beschränkt.

Ein Schlafmedikament für ältere Menschen sollte deshalb keine anticholinergen Nebenwirkungen und keine negativen Auswirkungen auf kognitive Funktionen haben, sowie kein Abhängigkeitssyndrom verursachen.

In einer Pilotstudie (Franz et al., 1995) konnte eine positive Wirkung bezüglich subjektiver Schlafmaße der Selbst- und Fremdeinschätzung für Tiaprid nachgewiesen werden. Diese Substanz könnte dem oben charakterisierten Anforderungsprofil für ein Schlafmedikament für ältere Patienten entsprechen. Es wird als Benzamid-Derivat zu den Neuroleptika gerechnet, ist aber nicht antipsychotisch wirksam (Eggers et al., 1988). Die Ursache für die fehlende antipsychotische Wirksamkeit ist dabei unklar. Möglicherweise spielt die fehlende Wirkung auf das GABA-System eine Rolle (Kornhuber et al., 1984). Tiaprid hemmt spezifisch und selektiv D2- und D3-Dopaminrezeptoren (Jenner et al., 1978). Dabei bindet es bevorzugt an Rezeptoren im limbischen System (Bischoff et al., 1982) und hat nur eine geringe Affinität zu striatalen und hypophysären Rezeptoren (Apud et al., 1987). Eine Bindung an D1- und D4- Dopaminrezeptoren, H1-Histaminrezeptoren und α 1- und α 2-adrenerge Rezeptoren ist nicht nachgewiesen (Scatton et al., 2001). Außerdem wird eine Acetylcholinesterase-hemmende Wirkung postuliert (Fontaine und Reuse, 1980), zumindest hat Tiaprid aber keine anticholinergen Wirkungen. Tiaprid ist ein kurzwirksames Medikament. Maximale Plasmaspiegel werden nach einer Stunde erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa drei Stunden.

Tiaprid ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von Dyskinesien, zum Beispiel der Chorea, Torsionsdystonien und iatrogenen Dystonien. Zusätzlich wird es zur Behandlung von Agitiertheit und Aggressivität bei geriatrischen und oligophrenen Patienten (Steele et al., 1993, Gutzmann et al., 1997 und Robert und Allain, 2001) eingesetzt. Hierbei zeigte es eine vergleichbare Wirkung auf diese Symptome wie andere Neuroleptika. Auch zur Behandlung und Prophylaxe von vegetativen Entzugserscheinungen und Agitiertheit beim Alkoholentzug wird Tiaprid eingesetzt (Franz et al., 2001). Außerdem scheint es einen günstigen Einfluss auf die Rezidivrate in der Langzeitbehandlung von Alkoholikern zu haben (Shaw et al., 1994).

Im Tierexperiment konnte bei Ratten keine Verschlechterung im Labyrinthlernen unter Tiaprid nachgewiesen werden (Scatton et al., 2001). Dies deckt sich mit der Beobachtung fehlender kognitiver und psychomotorischer Nebenwirkungen von Tiaprid beim Menschen, zumindest in der Kurzzeitbehandlung mit relativ geringen

Dosen (Franz et al., 1995, Patat et al., 1999 und Allain et al., 2001). Extrapiramidal-motorische Nebenwirkungen, wie Akathisie, Parkinsonoid und malignes neuroleptisches Syndrom treten unter Tiaprid extrem selten auf (Rote Liste, 2005). Im Gegenteil wird das Medikament zur Behandlung von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen anderer Neuroleptika eingesetzt. Spätdyskinesien sind noch nicht beobachtet worden, jedoch nicht gänzlich auszuschließen (Dose und Lange, 2000). Auch eine geringe Erhöhung des Prolaktinspiegels unter Tiaprid wurde beobachtet (Eggers et al., 1988), außerdem kann eine orthostatische Blutdrucksenkung vorkommen (Rote Liste, 2005).

Zur Wirkung von Tiaprid auf den Schlaf liegt bislang nur eine Studie vor: Franz et al. (1995) untersuchten in einer pseudorandomisierten, doppelblinden Studie bei geriatrischen Patienten die Wirkung von Tiaprid gegenüber Lormetazepam und Plazebo auf den Schlaf. Die mittels VIS-M-Skala (visuelle Analogskala zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität am Morgen, Ott et al., 1986) gemessene Schlafqualität war unter Tiaprid und unter Lormetazepam besser als unter Plazebo. Die subjektive Schlaflatenz war unter beiden Medikamenten kürzer und die Gesamtschlafzeit länger als unter Plazebo, letztere sowohl in der Selbsteinschätzung durch die Patienten als auch in der Fremdbeobachtung durch das Pflegepersonal. Die Einschätzung der Schwere der Schlafstörung durch den Studienarzt nach der Gabe von Tiaprid und Lormetazepam war jeweils besser als nach der Gabe von Plazebo. Es konnte somit eine vergleichbare günstige Wirkung von Tiaprid und Lormetazepam auf den Schlaf von geriatrischen Patienten nachgewiesen werden. Diese Verbesserung subjektiver Schlafparameter unter Tiaprid ist jedoch bislang noch nicht durch polysomnographische Untersuchungen objektiviert worden.

Als Vergleichsmedikation zu Tiaprid wurde in der Studie von Franz et al. (1995) ein Medikament gewählt, das zu den derzeit noch häufig gegen Schlafstörungen verordneten Benzodiazepinen gehört und dessen schlaffördernde Wirkung gut nachgewiesen ist. Lormetazepam wird mit einer Halbwertszeit von acht bis 15 Stunden zu den kurz- bis mittellang wirksamen Benzodiazepinen gezählt (Fossen et al., 1983). Es zeigt daher relativ wenig Kumulation bei einmal täglicher Gabe. Eine Wirkung auf das EEG zeigt sich nach etwa einer Stunde, maximale Plasmaspiegel werden nach zwei Stunden erreicht. Die polysomnographischen Veränderungen des Schlafs unter Lormetazepam sind dieselben wie allgemein unter Benzodiazepinen. Es kommt zu

einer Verlängerung der Schlafzeit, einer Verkürzung der Schlaflatenz und einer Reduktion der Wachzeit während der Schlafphase. Auch die Rebound-Insomnie tritt unter Lormetazepam auf (Kales et al., 1982, Adam und Oswald, 1984 und Vogel, 1984). Die typischen Veränderungen der Schlafarchitektur mit Reduktion des REM-Schlafs und einer Verschiebung des Verhältnisses zwischen Spindelaktivität und K-Komplexen zugunsten der Spindelaktivität scheint unter Lormetazepam gegenüber anderen Benzodiazepinen weniger ausgeprägt zu sein (Kubicki et al., 1987a und b). Das Nebenwirkungsspektrum ist dasselbe wie allgemein bei den Benzodiazepinen beschrieben. Während negative Auswirkungen auf die psychomotorische Funktionsfähigkeit am Morgen nach abendlicher Gabe im Allgemeinen erst ab einer Dosis von 2 mg Lormetazepam gefunden wurden (Vermeeren, 2004) oder sogar bei einer Dosis von 2 mg noch nicht nachweisbar waren (Dye et al., 1989), fanden letztere Autoren Einbußen beim Lernen von Wortlisten ab 1 mg Lormetazepam, wobei geringere Dosen nicht untersucht wurden. Deijen et al. (1991) untersuchten ältere Probanden und fanden bereits nach Gabe von 0,5 mg Lormetazepam Gedächtnisdefizite. Auch resultierte bei den älteren Probanden die mehrmalige Gabe von geringen Dosen ab 0,5 mg in einer Verschlechterung von Wahrnehmungsfunktionen.

In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung von Tiaprid im Vergleich zu Lormetazepam und Plazebo untersucht werden. Neben einer Replikation der in der Studie von Franz et al. (1995) beschriebenen subjektiven Verbesserungen des Schlafs interessieren dabei vor allem die Auswirkung auf objektive Schlafmaße und kognitive Funktionen.

Die Arbeit soll dabei folgende Fragen beantworten:

1. Welchen Einfluss hat Tiaprid im Vergleich zu Lormetazepam und Plazebo auf die subjektive Schlafwahrnehmung und polysomnographisch bestimmte objektive Schlafparameter bei älteren Menschen mit einer Schlafstörung?

Aufgrund der Ergebnisse der Pilotstudie von Franz et al. (1995) wird eine Verbesserung der subjektiven Schlafwahrnehmung, etwa vergleichbar mit der Wirkung des Lormetazepam, und demnach auch eine Verbesserung der objektiven polysomnographischen Schlafparameter erwartet.

2. Welchen Einfluss hat Tiaprid im Vergleich zu Lormetazepam und Plazebo auf die subjektive Befindlichkeit und auf basale Vitalwerte der genannten Patientengruppe?

Wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils des Tiaprid werden außer einer geringen blutdrucksenkenden Wirkung keine negativen Effekte auf die allgemeine subjektive Befindlichkeit durch Tiaprid erwartet. Durch die bekannten Überhangssymptome der Benzodiazepine werden bezüglich der allgemeinen Befindlichkeit unter Tiaprid eher bessere Werte als unter Lormetazepam erwartet.

3. Welchen Einfluss hat Tiaprid im Vergleich zu Lormetazepam und Plazebo auf die kognitive Leistungsfähigkeit der genannten Patientengruppe?

Aufgrund des bisher fehlenden Nachweises negativer Wirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit wird keine Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit unter Tiaprid erwartet. Durch die bekannten negativen Wirkungen der Benzodiazepine auf allgemeine kognitive Funktionen und besonders auch die Lernfähigkeit wird erwartet, dass Tiaprid im Vergleich zu diesem Medikament eine Verbesserung der kognitiven Leistungen bewirkt.

4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der subjektiven Schlafwahrnehmung und den polysomnographisch gemessenen Schlafparametern und ist dieser Zusammenhang für die beiden Medikamente unterschiedlich?

Angesichts der Datenlage zur Schlafwahrnehmung älterer Personen mit einer Schlafstörung wird nur ein schwacher Zusammenhang zwischen subjektiven und objektiven Schlafparametern erwartet. Aufgrund der bekannten amnestischen Nebenwirkungen der Benzodiazepine wird erwartet, dass dieser Zusammenhang unter Lormetazepam zusätzlich abgeschwächt würde. Für Tiaprid wird eine solche Wirkung nicht erwartet.

3. Methode

3.1. Stichprobe

Die Versuchspersonen waren zum Zeitpunkt ihrer Teilnahme an der Studie entweder in stationärer oder in ambulanter Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Gießen. Die Urteilsfähigkeit der Patienten war soweit erhalten, dass sie den Inhalt der Studienbeschreibung und Einwilligung verstehen und die Folgen ihrer Entscheidung übersehen konnten. Dies wurde von einem an der Studie nicht beteiligten Facharzt für Psychiatrie beurteilt und bescheinigt. Die Patienten wurden schriftlich und mündlich über den Ablauf und die Ziele der Studie aufgeklärt. Sie erhielten für die Teilnahme an der Studie keine finanzielle Vergütung.

Es wurden insgesamt 39 Patienten in die Studie eingeschlossen. Da nicht alle Patienten die gesamte Studie durchliefen, und es außerdem zu nachträglichen Studienausschlüssen zweier Patienten wegen Screeningfehlern und einer Patientin wegen technischer Probleme während einer Polysomnographie kam, konnten nur die Ergebnisse von 29 Patienten in die Auswertung eingehen. Die Merkmale der Patienten, die aus der Auswertung ausgeschlossen wurden, sind in Tabelle A1 im Anhang dargestellt.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zur Forschung am Menschen durchgeführt und war von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt worden.

3.1.1. Einschlusskriterien

Es handelt sich um eine Stichprobe älterer Menschen, wobei die untere Altersgrenze 55 Jahre betrug. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war das Vorliegen einer subjektiven Insomnie zum Untersuchungszeitpunkt, das heißt, die Patienten klagten über eine Einschlaf- oder Durchschlafstörung oder über morgendliches Früherwachen. Die Schlafstörung trat entweder eigenständige Erkrankung oder im Rahmen einer depressiven oder neurotischen Symptomatik und/oder einer leichten

kognitiven Beeinträchtigung oder beginnender Demenz auf. Einschlusskriterium war ein Mindestpunktwert von 24 im Mini-Mental-Status-Test (Folstein et al., 1975).

3.1.2. Ausschlusskriterien

Patienten mit einer schizophrenen oder schizoaffektiven Psychose wurden nicht in die Studie aufgenommen. Weiterhin waren Patienten mit einer Substanzabhängigkeit (ausgenommen Nikotin und Koffein) ausgeschlossen. Es durfte keine schwerwiegende internistische oder neurologische Erkrankung und keine Überempfindlichkeit gegen Lormetazepam oder Tiaprid vorliegen. Insbesondere das Vorhandensein einer Atemregulationsstörung im Schlaf war ein Ausschlusskriterium.

Psychotrope Komedikation außer Antidepressiva und Nootropika musste mindestens fünf Halbwertszeiten vor Beginn der Studie abgesetzt worden sein. Schließlich wurde nicht zur Studie zugelassen, wer im Zeitraum des letzten Monats vor Studieneinschluss bereits an einer klinischen Prüfung anderer Substanzen teilgenommen hatte.

3.1.3. Beschreibung der Stichprobe

Die Eingangsuntersuchung in die Studie beinhaltete eine Anamneseerhebung bezüglich aktueller und vorheriger somatischer und psychiatrischer Erkrankungen, die Erhebung der soziodemographischen Daten und eine körperliche Untersuchung mit Erhebung der extrapyramidalmotorischen Störungen nach der Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS, Chouinard et al., 1980). Es mussten eine laborchemische Blutuntersuchung, die Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Transaminasen, Gamma-Glutamyl-Transferase, Thyroidea-stimulierendes Hormon und kleines Blutbild umfasste, ein Elektrokardiogramm und ein Enzephalogramm vorliegen, die nicht länger als drei Monate zurücklagen und keine gefährlich von der Norm abweichenden Befunde aufwiesen.

Zusätzlich wurden mit den folgenden Tests und Fragebögen weitere Merkmale zur Stichprobenbeschreibung erhoben (siehe Tabelle 3.1):

Tab. 3.1: Zur Stichprobenbeschreibung verwendete Skalen und Tests

Bezeichnung des Tests	Abkürzung	Selbst / Fremdrating
allgemeine Psychopathologie		
Clinical Global Impression	CGI	fremd
Brief Psychiatric Rating Scale	BPRS	fremd
Depressivität		
Hamilton Depressionsskala	HAMD	fremd
Depressionsskala	DS'	selbst
Schwere der Schlafstörung		
Pittsburgher Schlafqualitätsindex	PSQI	selbst
Clinical Global Impression - Schlafstörung	CGI-Schlafstörung	fremd
kognitive Leistungsfähigkeit		
Strukturiertes Interview	SIDAM	-
Mini-Mental-Status-Test	MMS	-
prämorbid Intelligenz		
Mehrfach-Wortschatz-Test	MWT-B	-
Händigkeit		
Händigkeits-Fragebogen	-	selbst

Clinical Global Impression (CGI und CGI-Schlafstörung, National Institute of Mental Health, 1970)

Der Schweregrad der psychiatrischen Grunderkrankung und unabhängig davon der Schweregrad der Schlafstörung (CGI-Schlafstörung) wurden durch Fremdeinschätzung vom untersuchenden Arzt bewertet. Bei der CGI handelt es sich um eine Skala mit einem siebenfach gestuften Item (von 1=nicht krank/keine Schlafstörung bis 7=extrem schwer krank/extrem schwere Schlafstörung).

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS, Overall und Gorham, 1962)

Es handelt sich um eine Fremdeinschätzungs-Skala zur allgemeinen Psychopathologie, die in Form eines freien Interviews 18 siebenstufige Items abfragt. Zur Einschätzung der Schwere der Psychopathologie werden einzelne Werte für fünf Symptomenkomplexe gebildet: Angst/Depression, Anergie, Denkstörung, Aktivierung und Feindseligkeit/Misstrauen. Der Gesamt-Summenwert kann die Werte von 18 bis 126 annehmen. Höhere Werte zeigen eine ausgeprägtere Psychopathologie an.

Hamilton Depressionsskala (HAMD, Hamilton, 1960)

Diese Fremdeinschätzungsskala zur Schwere der Depressivität besteht aus 21 Items zu körperlichen und psychischen Symptomen der Depression, die unterschiedlich skaliert sind. Es wird ein Summenwert gebildet, der Werte von null bis 63 annehmen kann. Höhere Werte stehen für eine ausgeprägtere Depressivität. Ein Schwellenwert zum Vorhandensein einer klinischen Depression ist nicht definiert.

Depressionsskala (DS', Von Zerssen und Köller, 1976)

Es handelt sich um die Parallelfarm (DS') einer Selbstbeurteilungsskala, die die psychische Beeinträchtigung depressiver Art misst. Sie besteht aus 16 vierstufigen Items. Es wird ein Summenscore gebildet, der null bis 48 Punkte annehmen kann. Eine klinisch relevante Depression ist bei einem Gesamtwert von zehn Punkten oder mehr zu erwarten.

Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI, Buysse et al., 1989)

Dieser Fragebogen besteht aus einem Selbstbeurteilungsteil mit 19 Fragen und fünf Fremdbeurteilungsfragen, die von dem Schlafpartner beantwortet werden sollen und nicht in die Auswertung eingehen. Aus den Selbstbeurteilungsfragen werden die sieben folgenden Komponenten errechnet: Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit. Jede Komponente kann einen Wert zwischen null und drei annehmen, woraus ein Summenwert errechnet wird. Ein Gesamtwert von mehr als fünf Punkten gilt als Hinweis für das Vorliegen einer Schlafstörung.

Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarktdemenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10 (SIDAM, Zaudig et al., 1989)

In dem strukturierten Interview werden Orientiertheit, Gedächtnis, intellektuelle Leistungsfähigkeit und höhere kortikale Funktionen (verbale/rechnerische Fähigkeiten, optisch-räumliche Konstruktionsfähigkeit und Aphasie/Apraxie) geprüft. Es wird ein Gesamtsummenscore, der SISCO (Sidam-SCOre), gebildet, der Werte von null bis 55 annehmen kann. Werte unter 34 weisen auf eine Demenz hin.

Mini-Mental-Status-Test (MMS, Folstein et al., 1975)

Dieser Test ist im SIDAM enthalten. Er dient zur quantitativen Erfassung kognitiver Störungen bei älteren psychiatrischen Patienten und testet die Aspekte Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, sowie sprachliche Fähigkeiten. Er besteht insgesamt aus 19 Items. Es wird ein Summenwert gebildet, der maximal 30 Punkte annehmen kann. Die Schwelle zum Verdacht auf das Vorliegen einer Demenzerkrankung liegt bei 23 oder 24 Punkten.

Mehrfach-Wortschatz-Test (MWT-B, Merz et al., 1975)

Es handelt sich um einen Test zur prämorbidem Intelligenz, da er wenig störanfällig gegen den Einfluss psychischer Störungen ist. Er setzt sich aus 37 Zeilen mit je fünf Wörtern zusammen. Eines davon stammt aus der Umgangs-, Bildungs- oder Wissenschaftssprache, die anderen vier sind ähnlich klingende Wortfiktionen. Die Anzahl der richtigen Lösungen bildet den Testwert.

Händigkeit-Fragebogen (Annett, 1970)

Es wird in diesem Selbstbeurteilungsfragebogen zu zwölf Tätigkeiten abgefragt, welche Hand die Versuchsperson bevorzugt. Die Antworten sind fünfstufig, von eins („immer links“) bis fünf („immer rechts“). Der Summenwert gibt das Ausmaß und die Richtung der Händigkeit an.

Tabelle 3.2 zeigt die Merkmale der Stichprobe von 29 Versuchspersonen, die in die Auswertung eingingen, zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie.

Tab. 3.2: Stichprobenmerkmale der 29 in die Auswertung eingeschlossenen Personen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Alter (Jahre)	63,7	56	82	7,09
ESRS	0,41	0	4	0,95
CGI ^a	5,2	3	6	0,90
BPRS	29,8	20	51	7,59
HAMD	13,9	5	25	6,14
DS ⁱ	21,2	6	33	8,21
PSQI ^b	12,4	6	16	2,90
CGI-Schlafstörung	4,8	2	6	0,79
SISCO ^b	51,5	46	55	2,55
MMS ^b	28,6	24	30	1,37
MWT-B ^c	29,9	21	35	3,97
Händigkeit	54,0	16	60	13,38
Geschlecht	16 weiblich, 13 männlich			
Rekrutierung	25 stationär, 4 ambulant			
Schulbildung				
Sonderschule	1			
Hauptschule	20			
Realschule	7			
Gymnasium	1			

Der testweise Ausschluss von Probanden mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=28, b) N=27, c) N=25

Tab. 3.2: Stichprobenmerkmale der 29 in die Auswertung eingeschlossenen Personen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

psychiatrische Hauptdiagnose (DSM-IV)	
Depression	26 6 leichte depressive Episode (296.21) 6 mittelgradige depressive Episode (296.22) 1 schwere depressive Episode (296.23) 2 depressive Episode, teilremittiert (296.25) 1 rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet (296.30) 2 rezidivierende depressive Störung, leichte Episode (296.31) 4 rezidivierende depressive Störung, mittelschwere Episode (296.32) 4 rezidivierende depressive Störung, schwere Episode (296.33)
Demenz / kognitive Störung	3 2 Demenz vom Alzheimer-Typ, später Beginn (290.0) 1 kognitive Störung, nicht näher bezeichnet (294.9)
psychotrope Medikation	
Mirtazapin	9
Keine psychotrope Medikation	7
Kombinationen	4 1 x Citalopram + Venlafaxin + Opipramol 1 x Mirtazapin + Rivastigmin 1 x Mirtazapin + Paroxetin 1 x Fluoxetin + Trimipramin
Trizyklische Antidepressiva	3 2 x Doxepin 1 x Amitriptylin
NSRI (Venlafaxin)	3
Nefazodon	2
SSRI (Citalopram)	1

3.2. Versuchsplan

Es handelte sich um eine pseudorandomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie mit drei Versuchsbedingungen: Tiaprid versus Lormetazepam versus Plazebo. Jede Substanz wurde an zwei aufeinanderfolgenden Abenden verabreicht. Im Zusammenhang mit der zweiten Gabe erfolgten die Untersuchungen. Zwischen den Substanzen wurde einmalig Plazebo gegeben. Ein Schema des Versuchsplans ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

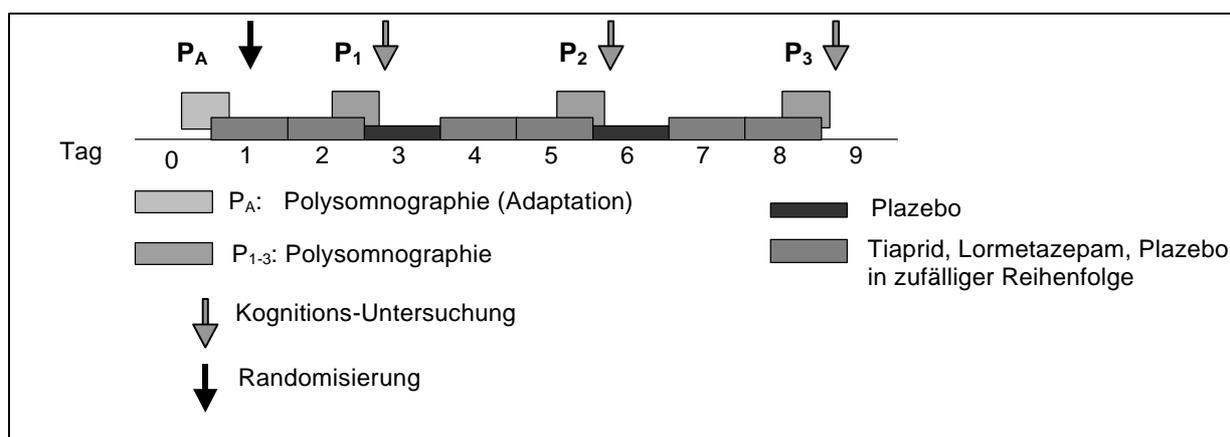


Abb. 3.1. Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

3.3. Unabhängige Variable

Die unabhängige Variable stellte die Medikamentenbedingung dar. Die Patienten erhielten in verblindeter, pseudorandomisierter Reihenfolge eine oder zwei Kapseln der folgenden Substanzen: 150 mg Tiaprid, 0,5 mg Lormetazepam oder Plazebo. Die Anzahl der eingenommenen Kapseln konnte variieren und wurde vom Prüfarzt nach Bedarf (Schwere der Schlafstörung) und voraussichtlicher Verträglichkeit festgelegt.

3.4. Abhängige Variablen

3.4.1. Parameter der subjektiven Schlafwahrnehmung

Die Parameter der subjektiven Schlafwahrnehmung wurden mit Hilfe der folgenden Fragebögen und Skalen erfasst:

Schlaffragebogen-A (SF-A, Görtelmeyer, 1985)

Es handelt sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen, der Fragen zu Vortagsergebnissen, neuropsychologischen Phänomenen, zur Schlafqualität und zur Befindlichkeit direkt nach dem Aufstehen abfragt. Der abgefragte Zeitraum beinhaltet den Vorabend, die vergangene Nacht und den aktuellen Zeitpunkt. Der Fragebogen besteht aus 22 Items, die zu fünf Faktoren à einen bis fünf Punkte zusammengefasst werden: Schlafqualität (SQ), Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf (GES), Psychische Ausgeglichenheit am Abend (PSYA), Psychische Erschöpftheit am Abend (PSYE) und Psychosomatische Symptome (PSS). Ein höherer Faktorenwert zeigt einen besseren Schlaf (SQ, GES) und bessere Ausgeglichenheit (PSYA) und andererseits eine größere Erschöpftheit (PSYE) und mehr Symptome (PSS) an.

Außerdem wurde für die Studie die subjektive Schlafzeit in Stunden, die in einem Einzelitem abgefragt wird, und die subjektive Schlaffeffizienz ausgewertet. Die Schlaffeffizienz errechnet sich aus dem Quotienten aus Schlafzeit und Bettzeit. Letztere berechnet sich als Differenz aus der abgefragten Lichtlöschzeit und Aufwachzeit.

Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS, Hoddes et al., 1973)

Die SSS ist eine Selbstbeurteilungsskala, die die Bereitschaft misst, zu einem gewissen Zeitpunkt einzuschlafen. Es handelt sich um eine siebenstufige Skala mit nur einer Antwortmöglichkeit (1 bis 7). Je höher der Wert ist, desto höher ist die Einschlafbereitschaft.

Clinical Global Impression – Schlafstörung (CGI-Schlafstörung, National Institute of Mental Health, 1970)

Fremdeinschätzungsskala zur Schwere einer Erkrankung. Es wurde auf der siebenstufigen Skala die Schwere der Schlafstörung eingeschätzt (siehe Kapitel 3.1.3).

visuelle Analogskala zur Schlafqualität

Es handelt sich um eine visuelle Selbsteinschätzungs-Analogskala, bei der auf einer einfachen zehn Zentimeter langen Linie frei eine Einschätzung der Schlafqualität von „sehr schlecht“ bis „sehr gut“ angegeben wird. Die Skala wird in Zentimetern abgelesen, wobei null Zentimeter den schlechtesten und zehn Zentimeter den besten Schlaf anzeigen.

3.4.2. Objektive Schlafparameter

3.4.2.1. Durchführung der Polysomnographie

Die EEG-Ableitung wurde mit Silber/Silberchlorid-Napfelektroden, die mit EC2-Elektrodencreme gefüllt wurden, an den Positionen Fz, Pz, Oz, C3, C4, O1 und O2 (nach dem internationalen 10-20-System) gegen die beiden Mastoid-Elektroden durchgeführt. Zur Elektrookulographie wurden Elektroden 0,5 Zentimeter ober- und unterhalb des Epikanthus lateralis ebenfalls gegen die verbundenen Mastoid-Elektroden abgeleitet. Der Übergangswiderstand der Elektroden war kleiner als fünf Kiloohm. Das Elektromyogramm wurde mit je zwei Elektroden submental und an den Musculi tibiales anteriores abgeleitet. Das Elektrokardiogramm wurde über drei Brustwandelektroden mit Klebeelektroden abgeleitet. In der Adaptationsnacht erfolgte außerdem die Messung der Atembewegungen mittels Induktionsplethysmographie (Thorax- und Abdomengurt), der nasale Luftfluss mittels Nasenthermistor und die Oxygenierung des Blutes kontinuierlich mittels Finger-Pulsoxymeter.

Alle Biosignale wurden mit Hilfe eines 32-Kanal Synaps-Verstärkers (Neuroscan) erfasst. Die Verstärkung der Signale betrug 0,03 Mikrovolt/bit, bei einer Filterung bei 100 Hertz. Die Signale wurden mit 1000 Hertz digitalisiert und zur Speicherung auf 200 Hertz heruntergesampled.

3.4.2.2. Auswertung der Polysomnographie

Das Polysomnogramm wurde am Bildschirm papierlos von der Verfasserin der vorliegenden Arbeit epochenweise, das heißt in 30 Sekunden-Abschnitte zerlegt entsprechend der Richtlinien von Rechtschaffen und Kales (1968) ausgewertet. Der Zeitanteil an Deltaamplituden kleiner 75 Mikrovolt pro Epoche, der zur Definition der Schlafstadien drei und vier dient, wurde rechnerisch bestimmt. Außerdem wurde als Hilfsinstrument zur Bestimmung der Schlafstadien das EEG als Anteil der Frequenzen Spindelaktivität (12 –14 Hertz), Alpha (8 – 12 Hertz) und Delta (0,5 bis 2,0 Hertz) dargestellt. Jeder 30-Sekunden-Epoche wurde so ein Schlafstadium (wach, Stadium eins bis vier, Stadium REM oder Bewegungszeit) zugeteilt. Bei Wertung einer Schlafepoche als Stadium REM wurde die Anzahl an Miniepochen von drei Sekunden angegeben, die mindestens eine Augenbewegung enthielten. Das Polysomnogramm der Adaptationsnacht wurde außerdem nach Apnoen und Hypopnoen ausgewertet. Mehr als fünf Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde wurden als pathologisch gewertet (Guilleminault und Dement, 1978). Es musste kein Patient wegen atembedingter Schlafstörungen aus der Studie ausgeschlossen werden. Das Polysomnogramm der Adaptationsnacht wurde nicht in die Auswertung der Studie aufgenommen.

3.4.2.3. Darstellung der einzelnen objektiven Schlafparameter

Aus der Auswertung der Polysomnogramme wurden verschiedene Schlafparameter bestimmt, die sich grob in Parameter der Schlafkontinuität, der Schlafarchitektur und REM-Schlaf-Parameter einteilen lassen. Als abhängige Variablen wurden berechnet:

Parameter der Schlafkontinuität:

- Bettzeit (in Minuten), die Zeit vom Löschen des Lichts bis zum Aufstehen
- Schlafperiode (in Minuten), die Dauer von der ersten Epoche Schlafstadium zwei bis zur ersten Epoche der letzten Wachperiode

- Schlafzeit (in Minuten), die Bettzeit abzüglich der Zeit, die als wach gewertet wurde
- Schlafeffizienz (in Prozent), der Anteil der Schlafzeit an der Bettzeit
- Einschlaf latenz (in Minuten), die Zeit vom Löschen des Lichts bis zur ersten Epoche, die als Schlafstadium zwei gewertet wurde
- frühmorgendliches Erwachen (in Minuten), die Zeit vom Ende der Schlafperiode bis zum Ende der Bettzeit
- Bewegungszeit (in Prozent), der Anteil der Epochen mit mindestens 50 Prozent Bewegungsartefakten ohne eindeutiges Erwachen, an der Schlafperiode

Parameter der Schlafarchitektur

Die Parameter der Schlafarchitektur wurden als Anteile (in Prozent) an der Schlafperiode berechnet:

- Wachzeit
- Stadium eins
- Stadium zwei
- Stadium Tiefschlaf (Schlafstadien drei und vier)
- Stadium REM

Parameter des REM-Schlafs

- REM-Latenz (in Minuten), die Zeit von der ersten Epoche Stadium zwei bis zum ersten Auftreten einer Epoche REM-Schlaf
- REM-Dichte (in Prozent): der Anteil an Miniepochen von drei Sekunden, die mindestens eine rasche Augenbewegungen enthalten, an der Gesamtzahl der Miniepochen im Stadium REM

3.4.3. Parameter der allgemeinen Befindlichkeit und Nebenwirkungen

Die Parameter der allgemeinen Befindlichkeit und die Nebenwirkungen wurden mit den folgenden Messinstrumenten untersucht:

Depressionsskala (DS', Von Zerissen und Köller, 1976)

Es handelt sich um eine Selbsteinschätzungsskala zur Depressivität. Siehe auch Kapitel 3.1.3.

Kurzform der Hamilton Depressionsskala (HAMD-6, nach Hamilton, 1960)

Die Kurzform der Hamilton Depressionsskala (siehe Kapitel 3.1.3) beinhaltet die sechs Items depressive Stimmung, Schuldgefühle, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, depressive Hemmung, Angst und allgemeine körperliche Symptome. Die Kurzform ist unabhängig von der Gesamtskala HAMD validiert (Bech et al., 1975). Der Summenscore kann Werte von null bis 22 Punkten annehmen.

State-Trait-Angstinventar (STAI-G, Spielberger et al., 1970)

Es wurde nur der Zustands-(State-)Teil des Selbstbeurteilungsfragebogens verwendet. Er misst die situationsabhängige Angst mit 20 vierstufigen Items. Zur Auswertung wird ein Summenwert gebildet, der Werte von 20 bis 80 Punkten annehmen kann. Ein höherer Wert zeigt mehr Ängstlichkeit an.

Self-Assessment Manikin (SAM, Lang, 1980)

Es handelt sich um eine Selbstbeschreibungsskala mit drei Items zur Messung von drei emotionalen Kategorien. Die Items sind fünfstufig mit kleinen schematischen Figürchen dargestellt. Die Endpunkte der Skalen sind außerdem verbal formuliert: Valenz von glücklich, erfreut, angenehm bis unglücklich, traurig, unangenehm, Erregung von erregt, angespannt, aufgeregt bis träge, entspannt, ruhig und Dominanz von klein, schwach, hilflos bis groß, stark, durchsetzungsfähig.

Hopkins-Symptom-Checkliste 90-R (SCL90-R, Derogatis, 1977) - modifiziert

Die SCL90-R misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch verschiedene körperliche und psychische Symptome. In der vorliegenden Studie wurde nur der aus zwölf Items bestehende Symptomfaktor „Somatisierung“ verwendet. Dieser wurde um zehn Items erweitert, die mögliche Nebenwirkungen der Prüfsubstanzen repräsentieren. Dies waren: Tagesmüdigkeit, Verlangsamung, Gesteigerter Appetit, Verstopfung, Verwirrtheit, Veränderter Visus, Ataxie, Zugenommene Reizbarkeit, unausgeglichenen Stimmung und Gedächtnisschwierigkeiten. Alle Items sind fünfstufig (1 bis 5). Es handelt sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen. Der Gesamtwert wird aus dem Mittelwert der beantworteten Fragen gebildet. Höhere Werte stehen für eine ausgeprägtere Symptomatisierung.

Herzfrequenz und Blutdruck im Sitzen und Stehen

Die Messung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks (unblutig nach Riva-Rocci) erfolgte zunächst nach fünf Minuten Ruhe im Sitzen und anschließend nach einer Minute Stehen.

3.4.4. Kognitive Teilprozesse und Arbeitsgedächtnis

Zur Untersuchung der elementaren kognitiven Subprozesse und des Arbeitsgedächtnisses wurden Reaktionszeitaufgaben eingesetzt, die in zunehmender Komplexität aufeinander aufbauen. Durch Subtraktion der Reaktionszeiten der jeweils einfacheren von der komplexeren Aufgabe kann der Zeitbedarf für die Teilschritte kognitiver Verarbeitung abgeschätzt werden. Bei Störungen kognitiver Funktionen kann so der gestörte Subprozess identifiziert werden (Krieger et al., 2001a).

3.4.4.1. Substichprobe der Patienten, die die Reaktionszeitaufgaben bearbeiteten

Einige Patienten konnten aufgrund ihrer verminderten psychischen Belastbarkeit diese Aufgaben nicht oder nur unvollständig durchführen. Zur Einhaltung des Cross-over-Designs mussten deshalb Patienten, die zu einzelnen Messzeitpunkten Aufgaben nicht bearbeiteten, aus der Auswertung ganz ausgeschlossen werden. Tabelle 3.3 zeigt die Aufteilung der ausgefallenen Patienten auf die einzelnen Substanzen:

Tab. 3.3: Anzahl der Patienten, die einzelne Reaktionszeitaufgaben nicht bearbeiteten, nach Substanzen getrennt

	Plazebo	Lormetazepam	Tiaprid
Keine der Aufgaben bearbeitet	3	1	1
Nur Einfachreaktionsaufgabe bearbeitet	-	-	2
Nur Einfach- und Wahlreaktionsaufgabe bearbeitet	-	1	-
Keine der 1-back-Aufgaben bearbeitet	2	3	3
Gesamt	5	5	6

In der Substichprobe, die zur Auswertung der Reaktionszeitaufgaben herangezogen wurde, verblieben 22 Patienten. Die Beschreibung dieser Substichprobe findet sich in im Anhang in Tabelle A2.

3.4.4.2. Durchführung der Reaktionszeitaufgaben

Die Durchführung erfolgte an einem Computer mit einem Bildschirm von 17 Zoll Durchmesser. Die Patienten bearbeiteten die Aufgaben mit Hilfe eines Stiftes, der auf einem Graphiktablett bewegt wurde. Die Position des Stiftes war auf dem Bildschirm kontinuierlich als Cursor sichtbar. Auf dem Bildschirm wurden für jede Aufgabe in pseudorandomisierter Reihenfolge 15 Dreiecke und 15 Vierecke je 50 Millisekunden lang dargeboten.

Die Aufgabe bestand darin, möglichst rasch nach Erscheinen des Stimulus den Cursor von einem Startfeld in ein Zielfeld zu bewegen. Der nächste Stimulus erfolgte zwischen zwei bis vier Sekunden nach erneutem Erreichen des Startfeldes. Es wurden die fünf folgenden Aufgaben von zunehmendem Schwierigkeitsgrad in der dargestellten Reihenfolge bearbeitet (siehe auch Abbildung 3.2):

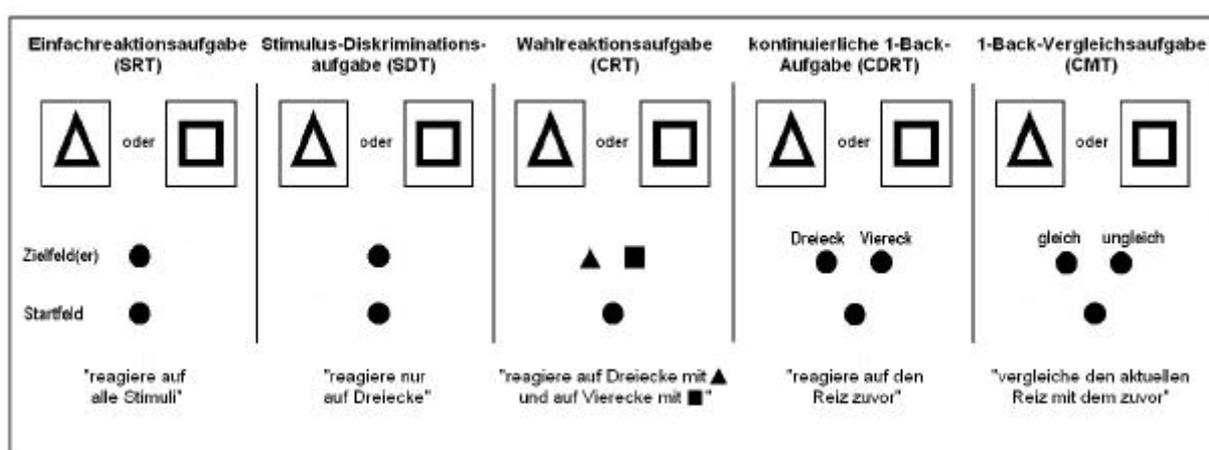


Abb. 3.2: a) Schematische Darstellung der Präsentation der Reaktionszeitaufgaben auf dem Computerbildschirm. Die Durchführung fand in der dargestellten Reihendfolge statt.

Einfachreaktionsaufgabe (SRT=Simple Reaction Task): Auf jeden Reiz sollte auf gleiche Weise durch Erreichen eines einzigen Zielfeldes reagiert werden. Es handelte sich also um eine einfache Reiz-Reaktionsaufgabe bestehend aus Stimuluswahrnehmung und Initiierung einer motorischen Antwort.

Stimulusdiskriminationsaufgabe (SDT=Stimulus Discrimination Task): Es sollte nur auf einen der zwei Reize (Dreieck) durch Erreichen des Zielfeldes reagiert werden. Auf den anderen Reiz sollte keine Reaktion erfolgen. Zusätzlich zur Einfachreaktionsaufgabe wird bei dieser Aufgabe eine Analyse des Stimulus notwendig.

Wahlreaktionsaufgabe (CRT=Choice Reaction Task): Es wurden kontinuierlich zwei Zielfelder präsentiert. Auf jeden der beiden Reize sollte mit Anfahren des dem Reiz entsprechenden Zielfeldes reagiert werden. Dadurch wird eine Übersetzung der Stimulusanalyse in eine spezielle motorische Antwort durch Auswahl einer von zwei möglichen Antworten notwendig.

Kontinuierliche 1-back-Aufgabe (CDRT=Continuous Delayed Response Task): Der Patient sollte seine Antwort entsprechend dem Reiz vor dem aktuellen Reiz auswählen. Dadurch wird zusätzlich zur vorherigen Aufgabe der Einsatz von Arbeitsgedächtnisfunktionen notwendig, da der aktuelle Reiz im Gedächtnis gehalten werden muss, während der letzte Reiz im Sinne einer Wahlreaktionsaufgabe bearbeitet werden muss.

1-back-Vergleichsaufgabe (CMT=Continuous Matching Task): Der aktuelle Reiz sollte jeweils mit dem vorhergehenden verglichen werden. Die Aufgabe bestand darin, eines der beiden mit „gleich“ oder „ungleich“ bezeichneten Zielfelder anzufahren. Dabei kommt durch den Vergleich der beiden Stimuli ein zusätzlicher Bearbeitungsschritt im Arbeitsgedächtnis hinzu.

3.4.4.3. Leistungsparameter der Reaktionszeitaufgaben

Als abhängige Variablen für die kognitiven Subprozesse wurden die Fehlerraten (in Prozent) der einzelnen Aufgaben, sowie der Median der Reaktionszeiten (in Millisekunden) der richtigen Reaktionen in den einzelnen Aufgaben bestimmt.

Durch Subtraktion des Medians der Reaktionszeiten der jeweils weniger komplexen von der komplexeren Aufgabe wurde ein Maß für den zusätzlichen Zeitbedarf für die einzelnen kognitiven Subprozesse errechnet:

SDT-SRT = Zeitbedarf für die Stimulusanalyse

CRT-SDT = Zeitbedarf für die Antwortselektion

CDRT-CRT = Zeitbedarf für das Bereithalten eines Stimulus im Arbeitsgedächtnis

CMT-CDRT = Zeitbedarf für den Vergleich der Stimuli im Arbeitsgedächtnis.

3.4.5. Lernen

Zur Untersuchung der Lernfähigkeit der Patienten wurden in der vorliegenden Studie Labyrinthaufgaben eingesetzt. Diese erfordern die Interaktion verschiedener kognitiver Teilprozesse und des Arbeitsgedächtnisses und stellen Anforderungen an die Koordination perceptiver und motorischer Leistungen. Dadurch, dass zur erfolgreichen Bearbeitung von Labyrinthaufgaben auch Handlungsplanung und prozessorientiertes Problemlösen erforderlich sind, stellen sie eine relativ alltagsnahe kognitive Anforderung dar, die unabhängig von verbalen Leistungen ist (Gallhofer et al., 1997; Krieger et al., 2001b).

3.4.5.1. Substichprobe der Patienten, die die Labyrinthaufgaben bearbeiteten

Von den 29 Patienten, die in die Auswertung der Schlafuntersuchung eingingen, konnten vier Patienten wegen geringer psychischer Belastbarkeit die Labyrinthaufgaben nicht vollständig bearbeiten: Die Verteilung der nicht bearbeiteten Aufgaben auf die drei Substanzbedingungen zeigt Tabelle 3.4.:

Tab. 3.4: Anzahl der Patienten, die einzelne Labyrinthaufgaben nicht bearbeiteten, nach Substanzen getrennt

	Plazebo	Lormetazepam	Tiaprid
Keine der Aufgaben bearbeitet	1	-	-
Abends teilweise und morgens keine der Aufgaben bearbeitet	-	1	-
Morgens und abends Aufgaben nur teilweise bearbeitet	-	-	1
Morgens keine der Aufgaben bearbeitet	1	-	-
Morgens Aufgaben nur teilweise bearbeitet	-	-	1
Abends Aufgaben nur teilweise bearbeitet	1	-	1
Gesamt	3	1	3

Es verblieben 25 Patienten in der Stichprobe, bei denen die Ergebnisse der Labyrinthaufgaben auswertbar waren (siehe Tabelle A3 im Anhang).

3.4.5.2. Durchführung der Labyrinthaufgaben

Der Versuchsaufbau für die Labyrinthaufgaben entsprach dem bei den Reaktionszeitaufgaben beschriebenen. Der Stimulus bestand aus einem zweidimensionalen

Porteus-Labyrinth (Porteus, 1914, siehe Abbildung 3.3a), durch das mit Hilfe des Stiftes auf dem Graphiktablett ein Cursor bis zum Zielpunkt in der Mitte geführt werden sollte. Die Aufgabe sollte möglichst rasch und möglichst präzise, das heißt ohne Sackgassenbetretungen oder Rückwärtsbewegungen, ausgeführt werden.

Am Abend vor der Durchführung der Polysomnographie wurde ein Labyrinth in achtmaliger Wiederholung durchfahren. Am nächsten Morgen wurde dasselbe Labyrinth erneut viermal durchfahren. Nach Durchführung der Reaktionszeitaufgaben wurde die Aufgabe nochmals viermal gestellt. Dabei war nun aber nur ein Ausschnitt um die aktuelle Cursorposition herum sichtbar (siehe Abbildung 3.3b). Dadurch war die Bearbeitungszeit von der Genauigkeit der im Gedächtnis abgespeicherten Repräsentation des Labyrinthstimulus abhängig. Um die Stimulusqualität an den drei Messzeitpunkten konstant zu halten, wurden Parallelförmige desselben Labyrinths präsentiert, die durch Spiegelung und Drehung aus dem Originalstimulus erstellt worden waren. Dadurch wiesen alle Stimuli die gleiche Zahl und Länge von Sackgassen und somit die gleiche Anzahl und Komplexität von Entscheidungspunkten und die gleiche motorische Schwierigkeit auf.

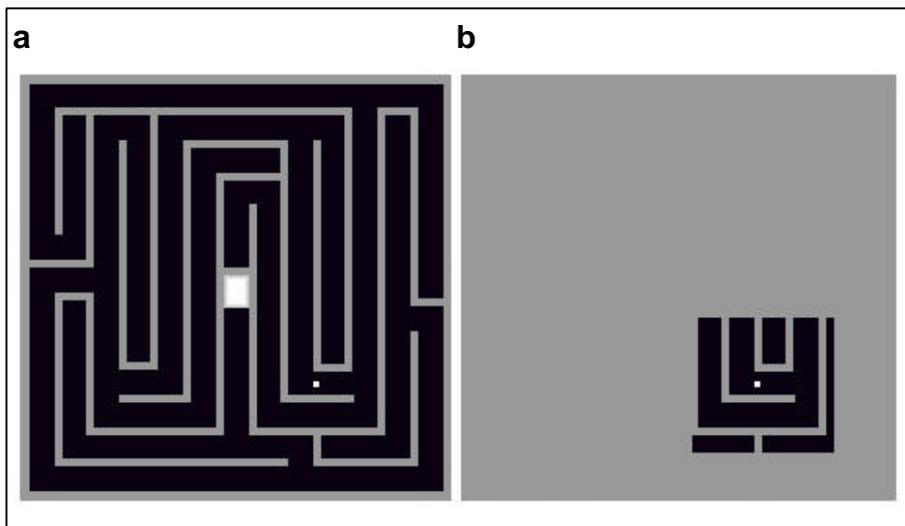


Abb. 3.2: a) Labyrinthstimulus bei vollständig sichtbarem Wegsystem, b) sichtbarer Ausschnitt um den Cursor herum bei dem gleichen Stimulus mit teilweise verdecktem Wegsystem

3.4.5.3. Leistungsparameter der Labyrinthaufgaben

Als abhängige Variablen wurden die Bearbeitungszeiten der einzelnen Labyrinthaufgaben (in Sekunden) berechnet. Dadurch ergaben sich Lernkurven aus acht Werten für das Lernen am Abend und aus jeweils vier Werten für die Bearbeitung der

offenen und der verdeckten Labyrinth am Morgen. Zusätzlich wurden Differenzen zwischen der Bearbeitungszeit des ersten Labyrinths am Morgen und des letzten Labyrinths am Abend (Lernleistung über Nacht) und zwischen dem letzten offenen Labyrinth am Morgen und dem ersten verdeckten Labyrinth (Lernleistung am Morgen) berechnet.

3.5. Versuchsablauf

Die kognitiven Testungen und die Schlafuntersuchungen wurden in dem Schlaf- und Kognitionslabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum Gießen durchgeführt. In Tabelle 3.5. sind nochmals die abhängigen Variablen und die entsprechenden Messzeitpunkte zusammengestellt.

Tab. 3.5: abhängige Variablen, die in der Studie erhoben wurden, mit ihren Messzeitpunkten

Bezeichnung des Tests	Abkürzung	Messzeitpunkt(e)	Selbst / Fremdrating
Subjektive Schlafparameter			
Schlaffragebogen-A	SF-A	Am Morgen nach dem Aufstehen	selbst
visuelle Analogskala	-		selbst
Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS)	SSS	am Abend vor dem Zubettgehen und am Morgen nach dem Aufstehen	selbst
Clinical Global Impression - Schlafstörung	CGI-Schlafstörung	im Laufe des Vormittags	fremd
objektive Schlafparameter			
Polysomnographie	-	während jeder Messnacht	-
allgemeine Befindlichkeit und Nebenwirkungen			
Self-Assessment Manikin	SAM	am Abend vor dem Zubettgehen und am Morgen nach dem Aufstehen	selbst
Blutdruck und Puls im Sitzen und Stehen	-		-
State-Trait-Angstinventar	STAI	am Morgen vor den Kognitionsuntersuchungen	selbst
Depressionsskala	DS'	am Morgen nach den Kognitionsuntersuchungen	selbst
Hopkins Symptom-Checkliste 90-R, modifiziert	SCL90-R, mod.		selbst
Kurzform der Hamilton Depressionsskala	HAMD-6		fremd
kognitive Subprozesse und Arbeitsgedächtnis			
Reaktionszeitaufgaben	-	am Morgen zwischen den Labyrinthaufgaben	-
Lernen			
Labyrinthaufgaben	-	am Abend gegen 21.00 Uhr und am Morgen ab etwa 8.30 Uhr	-

3.6. Statistische Methode

Zur Untersuchung der Medikamenteneffekte auf polysomnographische Parameter wurde eine einfaktorielle dreistufige Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) nach Friedman mit den Stufen Plazebo – Lormetazepam – Tiaprid angewandt. Beim Auftreten signifikanter Unterschiede wurden Paarvergleiche mit dem Wilkoxon-Test durchgeführt. Die nonparametrischen Tests wurden verwendet, da polysomnographische Parameter nicht normalverteilt sind.

Dasselbe gilt für die Auswertung der Labyrinthaufgaben und die Reaktionszeitaufgaben, bei denen durch einzelne sehr stark abweichende Werte eine Normalverteilung nicht gegeben war. Zur Berechnung einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse, wurden die nicht normalverteilten Daten vor der statistischen Auswertung rangtransformiert (Zimmermann, 1994).

Die subjektiven Schlafparameter und Parameter der allgemeinen Befindlichkeit und Nebenwirkungen wurden mit parametrischen Tests analysiert. Zur Untersuchung des Medikamenteneffektes wurde eine einfaktorielle ANOVA berechnet, mit t-Tests zur post-hoc Untersuchung von Substanzpaaren.

Für Korrelationen zwischen objektiven und subjektiven Schlafmaßen wurde der nichtparametrische Korrelationskoeffizient Spearman's Rho berechnet. Da es sich bei der Studie um eine explorative Fragestellung handelte, wurde auf eine Bonferroni-Korrektur verzichtet.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS (Version 12.0 für Windows, SPSS Inc. 1989-2000) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Medikamenteneffekte

4.1.1. Subjektive Schlafparameter

Bezüglich der subjektiven Schlafkennwerte, die mittels des Schlaffragebogens SF-A erhoben wurden, zeigte sich für zwei der fünf Faktoren, die Schlafqualität (SQ) und das Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf (GES) ein Trend zu einem Unterschied zwischen den drei Substanzen. Dieser Unterschied war jeweils auf eine Verbesserung unter Lormetazepam gegenüber Plazebo zurückzuführen (siehe Abb. 4.1 und Tab. 4.1). Auch in der subjektiven Schlafzeit und Schlafeffizienz konnte ein Trend zu einem Unterschied zwischen den Medikamentenbedingungen nachgewiesen werden, der durch eine Verbesserung unter Lormetazepam gegenüber Tiaprid und im Falle der Schlafzeit auch gegenüber Plazebo zustande kam. Die auf einer visuellen Analogskala angegebene Schlafqualität zeigte ebenfalls einen tendenziell signifikanten Medikamenteneffekt, der sich durch eine bessere Schlafqualität unter Lormetazepam als unter Plazebo zurückführen ließ (Abb. 4.2a und Tab. 4.1). Die Unterschiede in der Fremdbeurteilung des Schlags mittels CGI erreichten kein Signifikanzniveau (Abb. 4.2.b und Tab. 4.1).

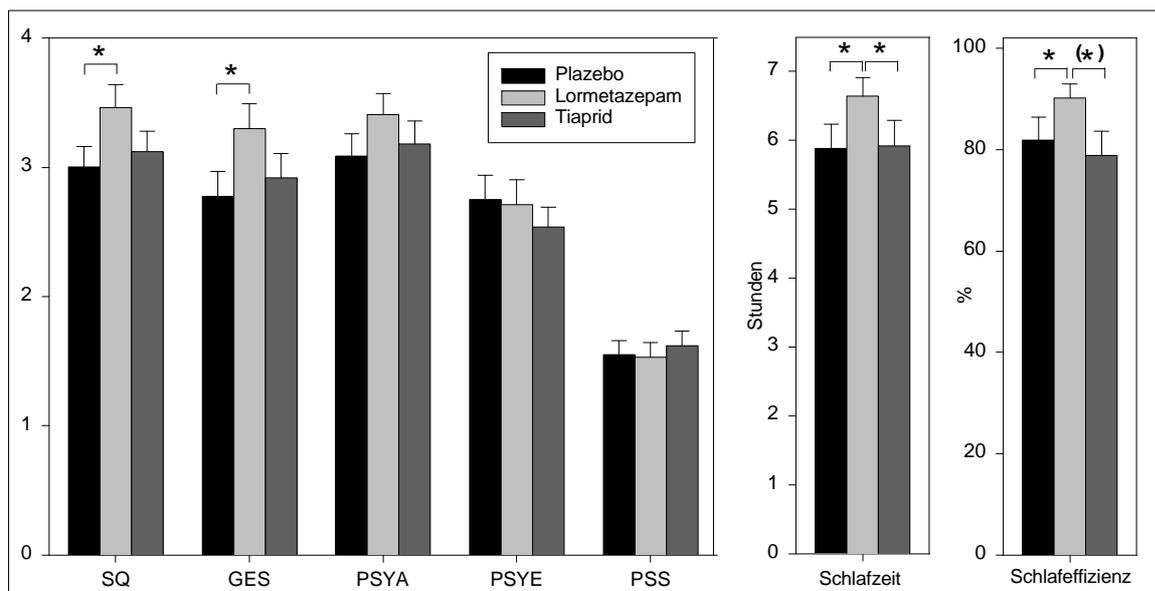


Abb. 4.1: **Schlaffragebogen A:** Vergleiche der einzelnen Faktoren (SQ=Schlafqualität, GES=Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf, PSYA=psychische Ausgeglichenheit am Abend, PSYE=psychische Erschöpftheit am Abend, PSS=Psychosomatische Symptome) und der Schlafzeit und Schlafeffizienz zwischen den Substanzen: Mittelwerte und Standardfehler

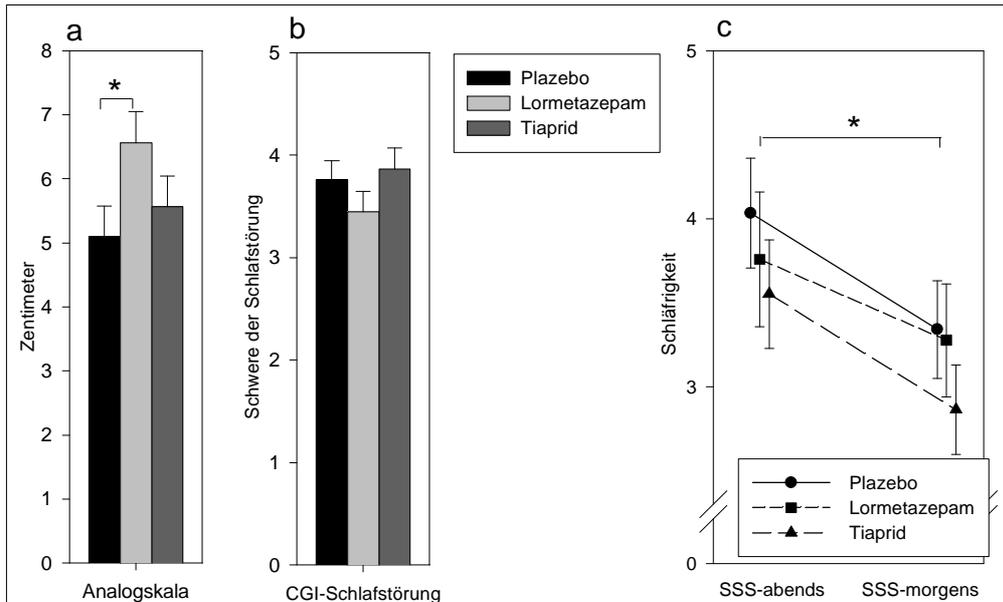


Abb. 4.2: **subjektive Schlafparameter:** a) visuelle Analogskala, b) CGI-Schlafstörung, c) Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) am Abend und am Morgen – Mittelwerte und Standardfehler; Vergleiche zwischen den Substanzen

Tab. 4.1: **subjektive Schlafparameter.** Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA mit Paarvergleichen zwischen den Substanzen. Sofern nicht anders angegeben N=29

	einfaktorielle ANOVA		Paarvergleiche t-Tests					
	F	p	LORMETAZEPAM / TIAPRID		LORMETAZEPAM / PLAZEBO		TIAPRID / PLAZEBO	
			T	p	T	p	T	p
Schlaffragebogen-A								
SQ	3,10	,058 (*)	1,67	,105	2,22	,035 *	0,73	,473
GES	2,67	,078 (*)	1,68	,103	2,26	,031 *	0,59	,560
PSYA ^a	2,00	,153						
PSYE	0,77	,467						
PSS	0,46	,621						
Schlafzeit ^b	2,64	,090 (*)	2,17	,040 *	2,30	,030 *	0,09	,929
Schlafeffizienz ^b	3,16	,065 (*)	2,70	,012 *	1,86	,075 (*)	-0,57	,572
visuelle Analogskala ^c	2,84	,075 (*)	1,48	,149	2,11	,044 *	0,93	,362
CGI-Schlafstörung	2,22	,127						

Der testweise Ausschluss von Patienten mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=25, b) N=27, c) N=28

Da die Schläfrigkeit mittels Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) sowohl jeden Abend vor den Nächten im Schlaflabor als auch am folgenden Morgen erhoben wurde, wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt, mit den Haupteffekten Medikationsbedingung und Zeit (morgens – abends). Weder für den Haupteffekt Medikament noch für die Interaktion Zeit mal Medikament fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen. Erwartungsgemäß zeigte sich eine signifikant geringere Schläfrigkeit morgens gegenüber abends (Abb. 4.2c und Tab. 4.2).

Während Lormetazepam also tendenziell eine Verbesserung der subjektiven Schlafwahrnehmung gegenüber Plazebo und Tiaprid erbrachte, konnte zwischen Tiaprid und Plazebo kein Unterschied nachgewiesen werden.

Tab. 4.2: Stanford Schläfrigkeitsskala. Ergebnisse der 3 x 2 ANOVA (N=29)

	3 x 2 ANOVA	
	F	p
Substanz (Plazebo – Lormetazepam – Tiaprid)	2,49	,102
Zeit (abends – morgens)	5,20	,030 *
Substanz x Zeit	0,15	,862

4.1.2. Objektive Schlafparameter

Die Abbildungen 4.3 und 4.4 sowie Tabelle 4.3 stellen die Ergebnisse der Analyse der polysomnographischen Parameter dar. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Medikationsbedingungen für den Prozentsatz an Wachzeit, Zeit, die im Schlafstadium zwei verbracht wurde, und an Bewegungszeit während der Schlafperiode. Der Unterschied bezüglich der REM-Dichte zwischen den Medikationsbedingungen war ebenfalls hochsignifikant. Die Unterschiede ließen sich jeweils auf Veränderungen der Werte unter Lormetazepam gegenüber Tiaprid und Plazebo zurückführen. Unter Lormetazepam war die Wachzeit kürzer, die Zeit im Schlafstadium zwei und die Bewegungszeit länger und die REM-Dichte geringer als unter den beiden anderen Bedingungen. Schlafzeit und Schlafeffizienz unterschieden sich signifikant über die Medikationsbedingungen, wobei wiederum Lormetazepam dem Plazebo und Tiaprid überlegen war. Für die Einschlaf latenz und die frühmorgendliche Wachzeit zeigte sich ein Trend zu einem Medikamenteneffekt. Im post-hoc-Vergleich waren ebenfalls nur tendenzielle Unterschiede nachweisbar. Dabei war die Einschlaf latenz unter Lormetazepam tendenziell kürzer als unter Tiaprid und die morgendliche Wachzeit tendenziell kürzer als unter Plazebo. Die Dauer der Schlafperiode und die REM-Latenz, also die Zeit bis zum ersten Auftreten von REM-Schlaf, wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamentenbedingungen auf. Da die Bettzeit durch die Untersuchungsbedingungen vorgegeben war, sollte sie von der Gabe des Schlafmedikamentes unabhängig sein. Sie wurde hier als Kontrollvariable mit aufgeführt und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Medikationsbedingungen.

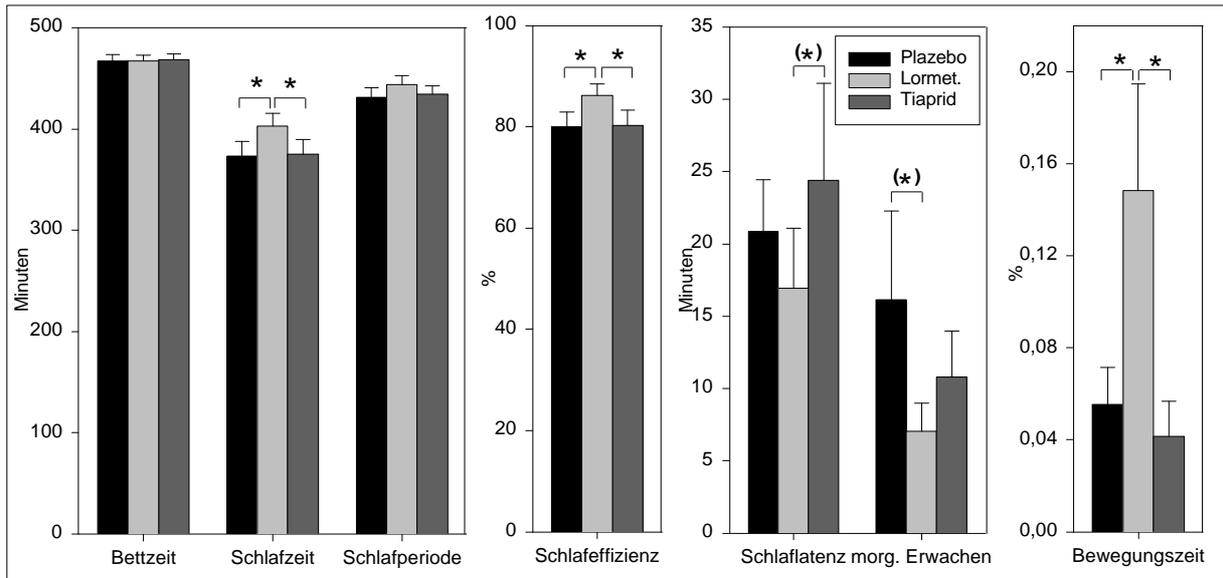


Abb. 4.3: **polysomnographische Parameter der Schlafkontinuität.** Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen

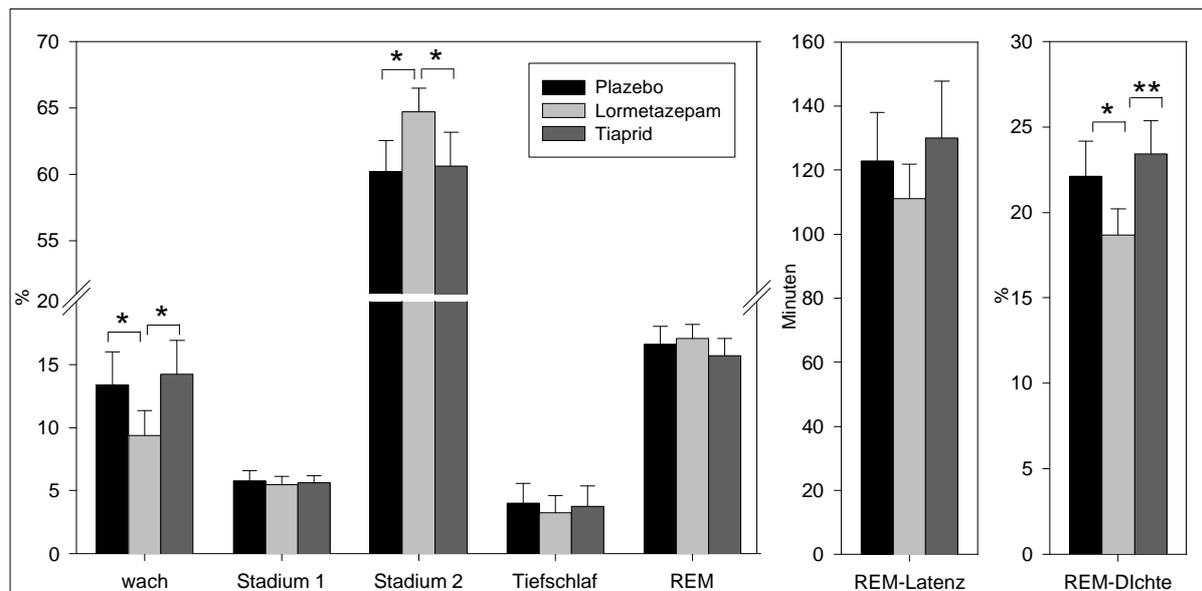


Abb. 4.4: **polysomnographische Parameter der Schlafarchitektur und des REM-Schlafs.** Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen

Tab. 4.3: **Polysomnographie.** Ergebnisse der nonparametrischen Varianzanalyse mit Paarvergleichen zwischen den Substanzen. Sofern nicht anders angegeben N=29

	Friedman-ANOVA		Paarvergleiche Wilcoxon					
	Chi ²	p	LORMETAZEPAM / TIAPRID		LORMETAZEPAM / PLAZEBO		TIAPRID / PLAZEBO	
			Z	p	Z	p	Z	p
Schlafkontinuität								
Bettzeit	1.18	.556						
Schlafzeit	7,52	.023 *	-2.36	.018 *	-2.31	.021 *	-0.39	.697
Schlafperiode	0.86	.651						
Schlafeffizienz	7,52	.023 *	-2.48	.013 *	-2.30	.021 *	-0.49	.627
Einschlaflatenz	5.84	.054 (*)	-1.95	.052 (*)	-1.43	.153	-0.25	.802
morgendliches Früherwachen	5.90	.052 (*)	-0.76	.447	-1.78	.075 (*)	-1.58	.115
Bewegungszeit	10.80	.005 **	-2.40	.017 *	-2.41	.016 *	-1.10	.273
Schlafarchitektur								
Wachzeit	10.14	.006 **	-2.52	.012 *	-2.27	.023 *	-0.07	.940
Stadium 1	1.07	.586						
Stadium 2	9.17	.010 **	-2.25	.025 *	-2.56	.010 **	-1.12	.261
Tiefschlaf	2.66	.265						
REM	0.02	.991						
REM-Schlaf								
REM-Latenz ^a	1.41	.495						
REM-Dichte ^a	9.85	.007 **	-3.44	.001 **	-2.25	.025 *	-1.63	.102

a) N=27 aufgrund fehlenden Auftretens von REM-Schlaf bei zwei Patienten

Zusammenfassend zeigte sich Lormetazepam bezüglich einiger wichtiger polysomnographischer Schlafparameter gegenüber Plazebo und gegenüber Tiaprid deutlich überlegen. Die Veränderungen bezüglich der Bewegungszeit und der REM-Dichte, die unter Lormetazepam gegenüber den beiden anderen Bedingungen ebenfalls hochsignifikant unterschieden sind, sind nicht eindeutig einer Verbesserung oder Verschlechterung des Schlafs zuzuordnen. Für Tiaprid konnte demgegenüber in keinem der Parameter ein signifikanter Unterschied zu Plazebo gezeigt werden.

4.1.3. Parameter der allgemeinen Befindlichkeit und Nebenwirkungen

4.1.3.1. Subjektive Befindlichkeit

Im Verlauf des Vormittags nach der Schlafuntersuchung wurden verschiedene Parameter der subjektiven Befindlichkeit abgefragt. Dabei fanden sich keine Unterschiede zwischen den drei Substanzbedingungen. Dies galt sowohl für die Depressivität, die mittels Selbsteinschätzungsfragebogen (DS') und Fremdbeurteilung (HAMD-6) erfasst wurde, als auch für die situationsgebundene Angst (Zustandsteil des State-Trait-Angstinventars STAI-G) und die somatischen Beschwerden, die mit dem um

einige mögliche Nebenwirkungen der Prüfsubstanzen erweiterte Symptomen-Checkliste (SCL90-R, modifiziert) erhoben wurden (Abb. 4.5 und Tab. 4.4). Auch die mittels Self-Assessment Manikin (SAM) erfassten emotionalen Qualitäten Valenz, Erregung und Dominanz zeigten keine Unterschiede zwischen den Medikationsbedingungen. Da die Patienten das SAM am Abend vor den Polysomnographie-Nächten und am Morgen danach ausfüllten, wurde die Auswertung mittels mehrfaktorieller (Substanz mal Zeit)-Varianzanalyse durchgeführt. Abbildung 4.6 und Tabelle 4.5 zeigen die Ergebnisse dieser Analyse, beziehungsweise die Mittelwertsvergleiche.

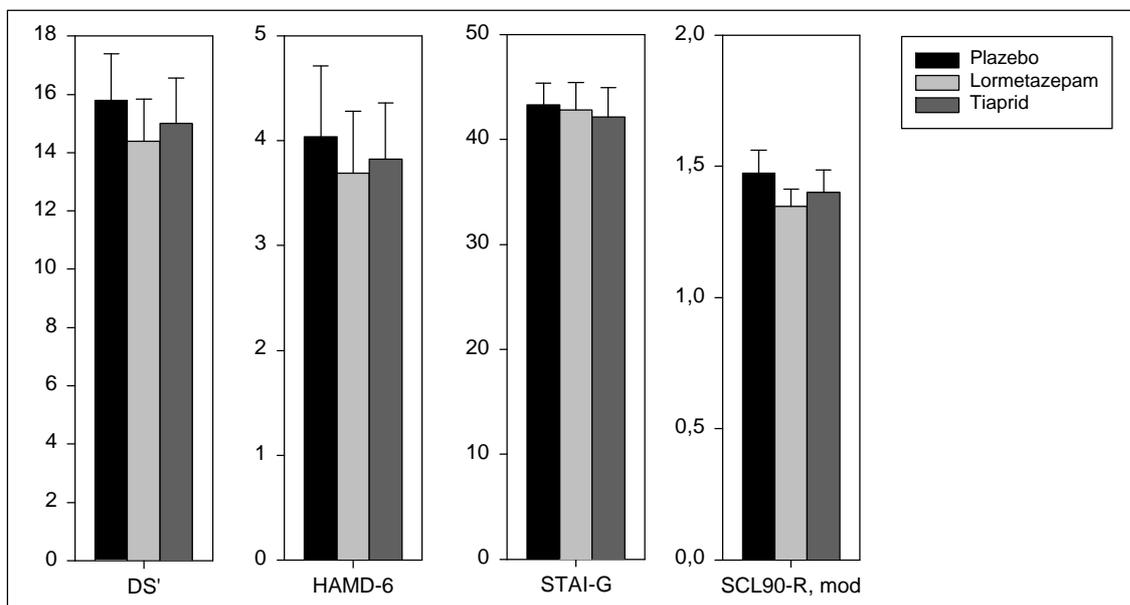


Abb. 4.5: **Parameter der allgemeinen Befindlichkeit:** Depressionsskala (DS'), Kurzform der Hamilton-Depressionsskala (HAMD-6), Zustandsteil des State-Trait-Angstinventars (STAI-G), modifizierte Hopkins-Symptom-Checkliste (SCL90-R). Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen

Tab. 4.4: **Parameter der Befindlichkeit.** Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA. Sofern nicht anders angegeben N=29

	einfaktorielle ANOVA	
	F	p
Depressionsskala DS' ^a	1,21	,305
HAMD-6	0,94	,765
STAI-G ^b	9,14	,870
SCL-90-R, modifiziert ^a	1,86	,172

Der testweise Ausschluss von Patienten mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=28, b) N=27

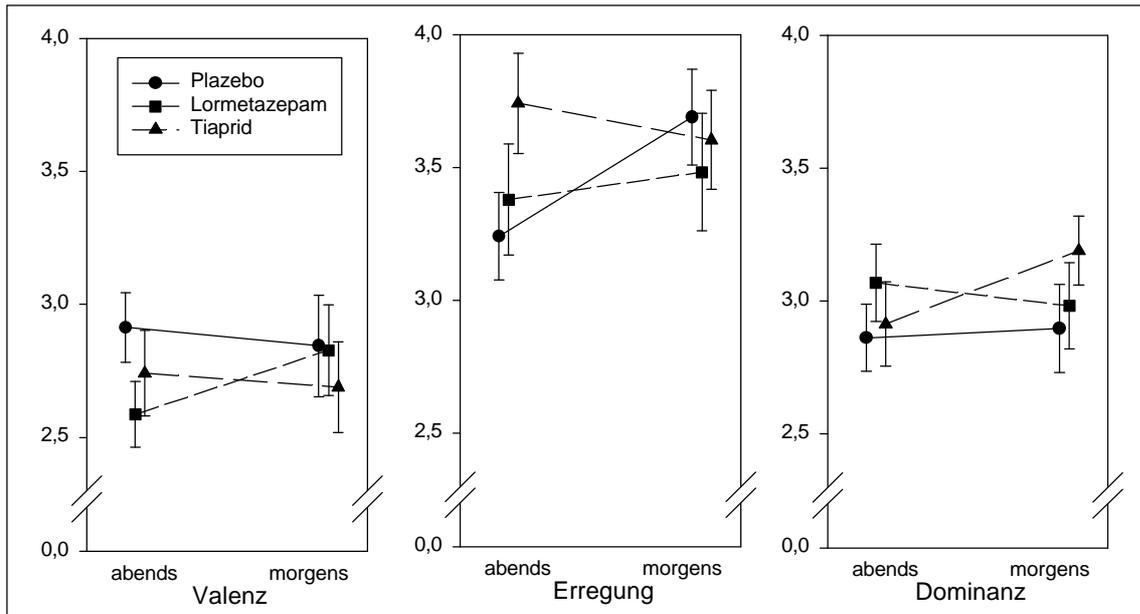


Abb. 4.6: **Self-Assessment Manikin**: emotionale Qualitäten Valenz, Erregung, Dominanz am Abend und am Morgen. Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen

Tab. 4.5: **Self-Assessment Manikin**. Ergebnisse der 3 x 2 ANOVAs für die einzelnen emotionalen Qualitäten (N=29)

	SAM – Valenz		SAM – Erregung		SAM – Dominanz	
	F	p	F	p	F	p
Substanz (Plazebo-Lormetazepam-Tiaprid)	0,79	,457	0,98	,370	0,82	,444
Zeit (morgens-abends)	0,18	,674	1,54	,224	0,94	,340
Substanz x Zeit	0,96	,380	1,92	,160	2,13	,135

4.1.3.2. Vitalwerte

Im Rahmen der Studie wurden Blutdruck und Herzfrequenz sitzend und stehend, sowohl vor als auch nach der Polysomnographie gemessen. Die Auswertung erfolgte mittels ANOVA gemeinsam über alle Bedingungen. Deshalb mussten wegen einzelner fehlender Werte insgesamt fünf Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Die Beschreibung der Substichprobe der 24 Patienten, bei denen alle Vitalwerte erhoben wurden, findet sich in Tabelle A4 im Anhang. Die Verteilung der Medikationsbedingungen auf die drei Messnächte ist in Tabelle 4.6 dargestellt. Es zeigte sich eine geringe Ungleichverteilung vor allem für Tiaprid, die jedoch noch als zufällig anzusehen ist.

Tab. 4.6: **Vitalwerte:** Verteilung der Substanzen über die drei Messtermine bei den in die Auswertung eingehenden Patienten. N=24

	1.Messtermin	2.Messtermin	3.Messtermin	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	7	9	8	1,50	,827
Lormetazepam	7	9	8		
Tiaprid	10	6	8		

Tabelle 4.7 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse und Abbildung 4.7 die Mittelwertsvergleiche der Vitalwerte. Es konnten die erwarteten physiologischen Effekte der Position der Patienten auf die Kreislaufwerte mit einem Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks durch das Aufstehen nachgewiesen werden. Außerdem waren die Blutdruckwerte am Morgen signifikant niedriger als am Abend. Hochsignifikant unterschieden sich erwartungsgemäß der systolische und diastolische Blutdruck, dabei zeigte sich eine Interaktion dahingehend, dass die Blutdruckamplitude morgens signifikant geringer war als abends (Interaktion Zeit mal Phase) und im Stehen geringer als im Sitzen (Interaktion Position mal Phase). Der erste Unterschied kann auf einen niedrigeren systolischen Blutdruck am Morgen zurückgeführt werden, der zweite auf ein ausgeprägteres Ansteigen des diastolischen als des systolischen Blutdrucks durch das Aufstehen. Ein Einfluss der gegebenen Schlafmedikation zeigte sich weder als Haupteffekt noch in Interaktion mit den beschriebenen physiologischen Veränderungen.

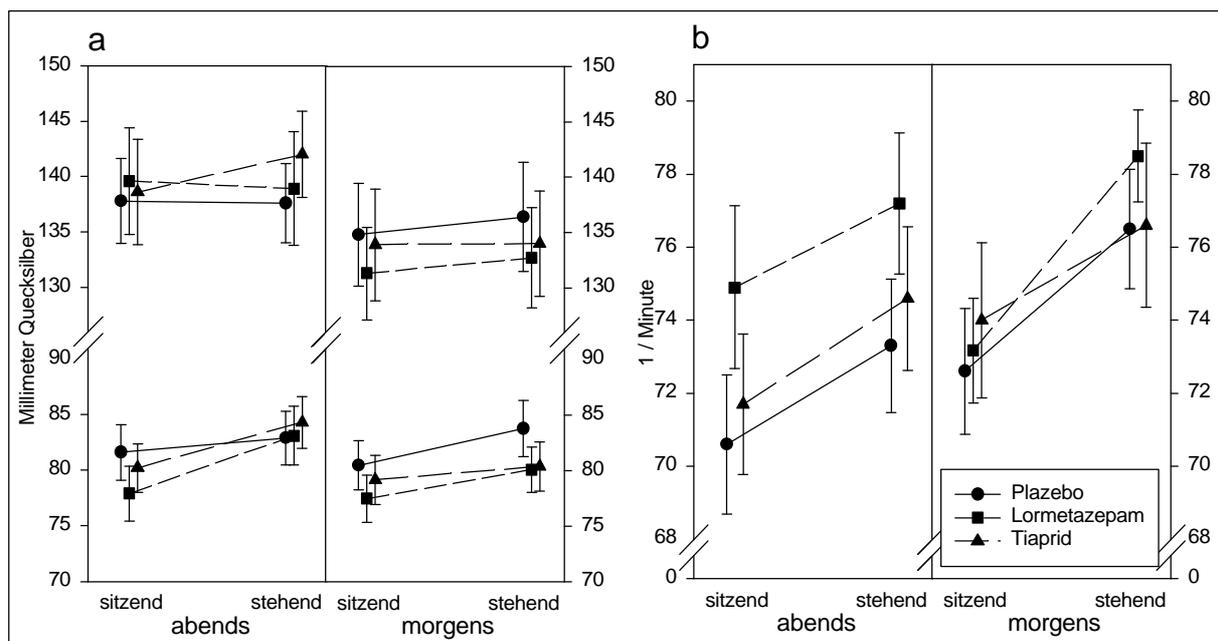


Abb. 4.7: **Vitalwerte:** a) Blutdruck systolisch und diastolisch, b) Herzfrequenz. Jeweils sitzend und stehend am Abend und am Morgen. Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen

Tab. 4.7: **Vitalwerte:** Herzfrequenz und Blutdruck. Ergebnisse der 3 x 2 x 2 x 2 ANOVA für Blutdruck, und der 3 x 2 x 2 ANOVA für Herzfrequenz. (N=24)

	Blutdruck (RR)		Herzfrequenz	
	F	p	F	p
Substanz (Plazebo-Lormetazepam-Tiaprid)	0,79	,458	2,26	,129
Zeit (morgens-abends)	5,57	,027 *	1,79	,194
Position (sitzend-stehend)	8,45	,008 **	26,61	<,001 **
Phase (systolisch-diastolisch)	286,51	<.001 **		
Substanz x Zeit	1,51	,234	1,19	,313
Substanz x Position	0,23	,787	0,56	,561
Substanz x Phase	0,58	,529		
Zeit x Position	0,39	,541	1,15	,295
Zeit x Phase	7,10	,014 *		
Position x Phase	3,03	,095 (*)		
Substanz x Zeit x Position	1,56	,224	2,00	,150
Substanz x Zeit x Phase	0,71	,473		
Substanz x Position x Phase	1,37	,264		
Zeit x Position x Phase	0,85	,365		
Substanz x Zeit x Position x Phase	1,42	,252		

4.1.4. Kognitive Leistungen

4.1.4.1. Elementare kognitive Subprozesse und Arbeitsgedächtnis

Da nicht alle Patienten alle Reaktionszeitaufgaben bearbeiten konnten, reduzierte sich die Stichprobe für die Auswertung der Leistungen bezüglich kognitiver Subprozesse und des Arbeitsgedächtnisses auf 22 Patienten. Die Verteilung der Medikationsbedingungen auf die drei Messnächte war somit nicht mehr gut ausgeglichen, wie Tabelle 4.8 zeigt, konnte jedoch noch als zufällig angesehen werden.

Tab. 4.8: Verteilung der Substanzen über die drei Messtermine bei den Patienten, die alle **Reaktionszeitaufgaben** bearbeiteten. N=22

	1. Messtermin	2. Messtermin	3. Messtermin	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	7	9	6	3,55	,471
Lormetazepam	5	8	9		
Tiaprid	10	5	7		

Unter dieser Einschränkung zeigen die Abbildungen 4.8 und 4.9 sowie Tabelle 4.9 die Ergebnisse der Analyse der Reaktionszeitaufgaben. Nur für den Prozentsatz richtiger Lösungen bei der 1-back-Vergleichsaufgabe (CMT) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Medikationsbedingungen. Dabei wurde die Aufgabe weniger präzise bearbeitet, wenn am Abend zuvor Lormetazepam gegeben

wurde, als wenn Plazebo gegeben wurde. Bezüglich der Fehlerzahlen in den anderen Aufgaben und der mittleren Reaktionszeiten in sämtlichen Aufgaben ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Substanzen. Dies galt sowohl für die absoluten Reaktionszeiten während der einzelnen Aufgaben, als auch für den zusätzlichen Zeitbedarf für die einzelnen Subprozesse.

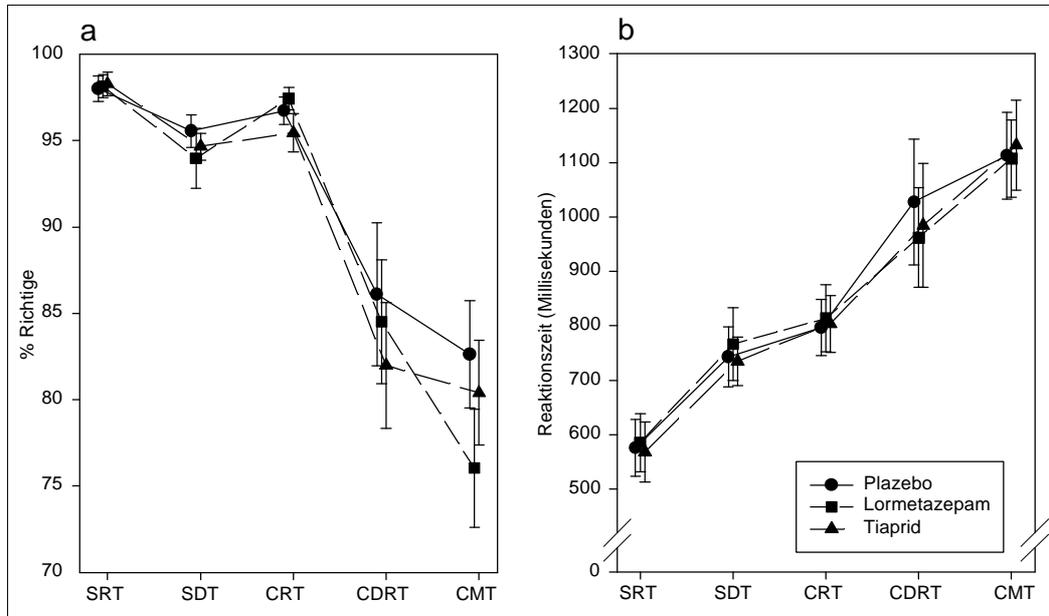


Abb. 4.8: **Reaktionszeitaufgaben:** a) Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben, b) Median der Reaktionszeiten für die einzelnen Aufgaben: Einfachreaktion (SRT), Stimulusdiskrimination (SDT), Wahlreaktion (CRT), kontinuierliche 1-back-Aufgabe (CDRT) und 1-back-Vergleichsaufgabe (CMT). Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen

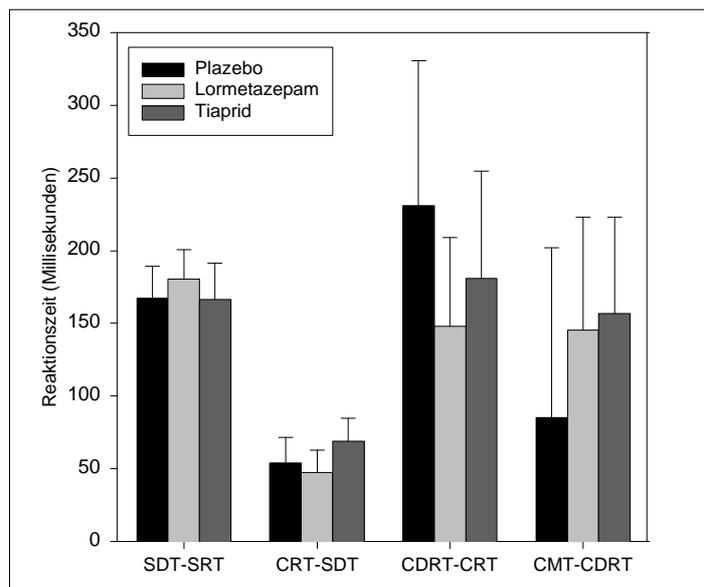


Abb. 4.9: **Reaktionszeitaufgaben:** Zeitbedarf für die einzelnen Subprozesse: Stimulusanalyse (SDT-SRT), Antwortselektion (CRT-SDT), Bereithalten des Stimulus im Arbeitsgedächtnis (CDRT-CRT), Stimulusvergleich im Arbeitsgedächtnis (CMT-CDRT). Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen

Tab. 4.9: **Reaktionszeitaufgaben.** Ergebnisse der nonparametrischen Varianzanalyse mit Paarvergleichen zwischen den Substanzen (N=22)

	Friedman-ANOVA		Paarvergleiche Wilcoxon					
	Chi ²	p	LORMETAZEPAM / TIAPRID		LORMETAZEPAM / PLAZEBO		TIAPRID / PLAZEBO	
			Z	p	Z	p	Z	p
Prozent korrekte Lösungen								
SRT	0,04	,979						
SDT	1,03	,598						
CRT	1,87	,393						
1-back (CDRT)	2,08	,354						
1-back (CMT)	6,24	,044 *	-1,14	,254	-2,10	,036 *	-1,34	,181
Reaktionszeiten								
SRT	0,64	,727						
SDT	0,16	,923						
CRT	0,30	,861						
1-back (CDRT)	0,27	,873						
1-back (CMT)	0,64	,727						
Reaktionszeiten (Differenz von der jeweils einfacheren Aufgabe)								
SDT – SDR	0,64	,727						
CRT – SDT	2,51	,286						
1-back (CDRT) - CRT	0,64	,727						
1-back (CMT - CDRT)	1,46	,483						

4.1.4.2. Lernen

Die Labyrinthaufgaben wurden von einer Teilstichprobe von 25 Patienten vollständig bearbeitet. Tabelle 4.10 zeigt die Verteilung der Medikationsbedingungen auf die drei Messnächte in dieser Teilstichprobe, die wiederum nicht völlig ausgeglichen war.

Tab. 4.10: Verteilung der Substanzen über die drei Messtermine bei den Patienten, die alle **Labyrinthaufgaben** bearbeiteten. N=25

	1.Messtermin	2.Messtermin	3.Messtermin	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	9	10	6	1,92	,750
Lormetazepam	7	8	10		
Tiaprid	9	7	9		

Auf Grund der teilweise sehr großen Unterschiede in der Bearbeitungszeit der Labyrinthaufgaben waren die Messwerte nicht normalverteilt. Um dennoch eine mehrfaktorielle Varianzanalyse durchführen zu können, wurden die Bearbeitungszeiten der Labyrinthaufgaben rangtransformiert. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Abbildung 4.10 und Tabelle 4.11 dargestellt.

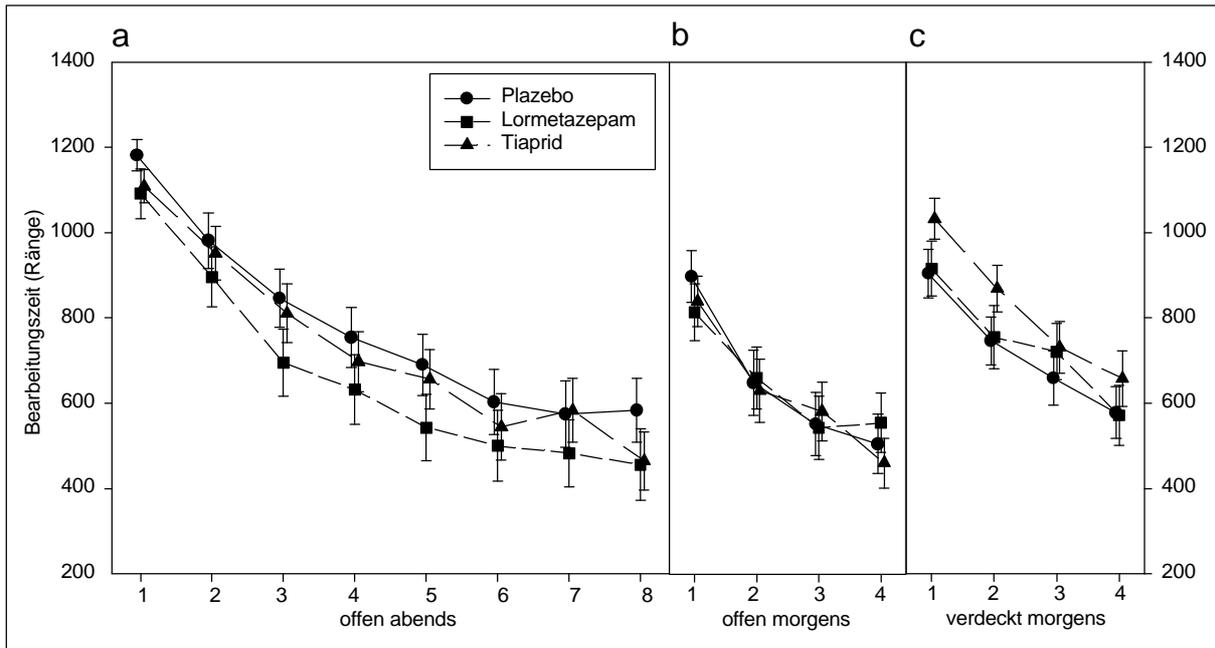


Abb. 4.10: **Labyrinthaufgaben:** rangtransformierte Bearbeitungszeit a) für die acht Labyrinthaufgaben am Abend, b) für die vier Labyrinthaufgaben am Morgen mit offenem und c) mit verdecktem Wegsystem. Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen

Tab. 4.11: **Labyrinthaufgaben.** Ergebnisse der parametrischen Varianzanalyse (N=25) – rangtransformierte Daten

ANOVA		
	F	p
Zeitbedarf am Abend über die 8 Labyrinth hinweg (3 x 8 ANOVA)		
Substanz (Plazebo-Lormetazepam-Tiaprid)	1,24	,297
Durchgang (1-8)	81,17	<,001 **
Substanz x Rang	0,50	,855
Zeitbedarf am Morgen über die 4 Labyrinth hinweg (3 x 4 ANOVA) – offenes Wegsystem		
Substanz (Plazebo-Lormetazepam-Tiaprid)	0,08	,918
Durchgang (1-4)	56,50	<,001 **
Substanz x Rang	1,31	,271
Zeitbedarf am Morgen über die 4 Labyrinth hinweg (3 x 4 ANOVA) – verdecktes Wegsystem		
Substanz (Plazebo-Lormetazepam-Tiaprid)	4,13	,027 *
Durchgang (1-4)	66,82	<,001 ***
Substanz x Rang	1,12	,353

Es konnte ein Unterschied zwischen den Substanzen bezüglich des Zeitbedarfs zum Lösen der verdeckten Labyrinth am Morgen nachgewiesen werden. Unter Tiaprid wurde mehr Zeit benötigt, als wenn am Abend zuvor Plazebo oder Lormetazepam gegeben wurde. Zwischen Lormetazepam und Plazebo zeigten sich keine Unterschiede: Tabelle 4.12 zeigt als post-hoc-Analyse jeweils die Paarvergleiche zwischen zwei Substanzen für die vier offenen Labyrinth am Morgen (2 mal 4 Varianzanalyse).

Tab. 4.12: **Labyrinthaufgaben**. Ergebnisse der parametrischen Varianzanalyse – post-hoc Paarvergleiche zwischen den Substanzen (N=25) - rangtransformiert

Substanz	Paarvergleiche ANOVA					
	LORMETAZEPAM / TIAPRID		LORMETAZEPAM / PLAZEBO		TIAPRID / PLAZEBO	
	F	p	F	p	F	p
Zeitbedarf am Morgen über die 4 Labyrinth hinweg (2 x 4 ANOVA) – verdecktes Wegsystem						
	5,12	,033 *	0,19	,664	10,03	,004 **

Die Differenz zwischen dem Zeitbedarf für das letzte Labyrinth am Abend und dem Zeitbedarf für das erste Labyrinth am Morgen unterschied sich zwischen den drei Medikamentenbedingungen nicht (Abb. 4.11 und Tab. 4.13). Der Vergleich der Verarbeitungszeit des ersten verdeckten Labyrinths mit dem letzten offenen Labyrinth am Morgen zeigt eine signifikant geringere Lernleistung unter Tiaprid als unter Plazebo. Für Lormetazepam ergaben sich keine Unterschiede zu Plazebo oder zu Tiaprid bezüglich der Lernleistung am Morgen.

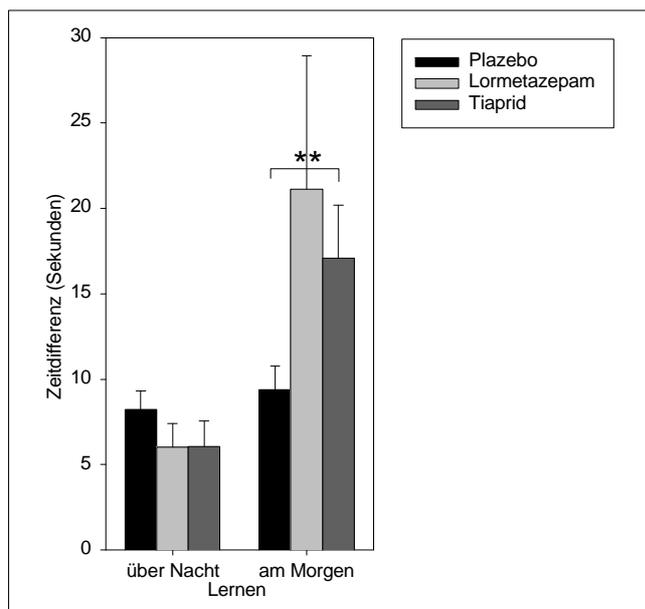


Abb. 4.11: **Labyrinthaufgaben**: Differenz der Bearbeitungszeit der ersten Labyrinthaufgabe am Morgen minus der letzten Aufgabe am Abend (Lernen über Nacht) und der ersten Aufgabe mit verdecktem Wegsystem minus der letzten mit offenem Wegsystem (Lernen am Morgen). Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen

Tab. 4.13: **Labyrinthaufgaben - reine Lerneffekte**. Ergebnisse der nonparametrischen Varianzanalyse mit Paarvergleichen zwischen den Substanzen (N=25)

	Friedman-ANOVA		Paarvergleiche Wilcoxon					
	Chi ²	p	LORMETAZEPAM / TIAPRID		LORMETAZEPAM / PLAZEBO		TIAPRID / PLAZEBO	
			Z	p	Z	p	Z	p
Lernen über Nacht	1,04	,595						
Lernen am Morgen	7,28	,026 *	-1,57	,115	-0,31	,757	-2,68	,007 **

4.2. Korrelationen zwischen objektiven und subjektiven Schlafparametern

Bezüglich der subjektiven Schlafparameter wurden für die Frage nach Korrelationen mit polysomnographischen Kennwerten nur diejenigen ausgewählt, die direkt mit der Schlafqualität in der betreffenden Nacht zusammenhängen. Dadurch entfielen für diese Analyse die Faktoren Psychische Ausgeglichenheit am Abend (PSYA) und Psychische Erschöpftheit am Abend (PSYE) aus dem SF-A, da sie sich auf den Abend vor der untersuchten Nacht beziehen, und Psychosomatische Symptome (PSS) aus dem SF-A, da dieser Faktor eher die allgemeine Befindlichkeit abfragt. Da es sich um eine rein explorative Fragestellung handelte und keine direkten Vergleiche zwischen verschiedenen Schlafparametern untersucht werden sollten, wurden, um die Fallzahlen möglichst hoch zu halten, fehlende Werte fallweise ausgeschlossen. Die Korrelationen zwischen den objektiven und subjektiven Schlafparametern wurden für die drei Medikamentenbedingungen getrennt ausgewertet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 4.14.

Insgesamt war die Anzahl von 42 signifikanten Korrelationen deutlich höher als die auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zufällig erwartete Anzahl von 11,7 Korrelationen. Von den objektiven Schlafparametern korrelierten vor allem die Schlafzeit und die Schlaffeffizienz mit jeweils acht und die Wachzeit und der Anteil an Stadium zwei mit jeweils sieben Korrelationen besonders gut mit subjektiven Schlafparametern. Weniger gut korrespondierten die Schlafperiode und die Einschlaf latenz (jeweils drei signifikante Korrelationen) und die frühmorgendliche Wachzeit (zwei signifikante Korrelationen) mit Parametern der subjektiven Schlafwahrnehmung. Da bei einem Signifikanzniveau von fünf Prozent bei 18 Tests bereits 0,9 zufällig signifikante Korrelationen erwartet werden können, kann nur eine signifikante Korrelation nicht als Hinweis für einen Zusammenhang eines objektiven mit subjektiven Schlafparametern gewertet werden. Es fand sich also kein signifikanter Zusammenhang der polysomnographischen Parameter Bewegungszeit, Anteil an Stadium eins, an Tiefschlaf und an REM-Schlaf, sowie der REM-Schlafparameter mit subjektiven Schlafmaßen. Veränderungen dieser polysomnographischen Schlafparameter schienen sich also nicht auf die subjektive Schlafwahrnehmung, wie sie in der vorliegenden Studie gemessen wurde, auszuwirken.

Tab. 4.14: **Korrelationen zwischen subjektiven und objektiven Schlafparametern.** Nonparametrische Korrelationen (Spearman's r , zweiseitig). Sofern nicht anders angegeben $N=29$

Substanz		Schlafragebogen - SQ	GES	Schlafzeit	Schlafeffizienz	visuelle Analogskala	CGI-Schlafstörung
Schlafkontinuität							
Schlafzeit	Plazebo	,450*	,240	,519**^a	,399*^a	,333	<,001
	Lormetazepam	,402*	,089	,551**^b	,210^b	,262 ^a	-,172
	Tiaprid	,610**	,250	,820**^b	,747**^b	,187	-,297
Schlafperiode	Plazebo	,056	,109	,254 ^a	,029 ^a	,002	,064
	Lormetazepam	,242	,106	,623**^b	,104 ^b	,434*^a	-,144
	Tiaprid	,349	,048	,528**^b	,313 ^b	,092	-,083
Schlafeffizienz	Plazebo	,438*	,250	,467*^a	,467*^a	,390	-,114
	Lormetazepam	,507**	,205	,262 ^b	,147 ^b	,230 ^a	-,350
	Tiaprid	,622**	,366	,695**^b	,754**^b	,182	-,409*
Einschlaflatenz	Plazebo	-,145	-,381*	-,212 ^a	-,240 ^a	-,175	,240
	Lormetazepam	-,264	-,467*	-,114 ^b	-,098 ^b	-,329 ^a	,429*
	Tiaprid	-,003	-,159	-,145 ^b	-,185 ^b	,286	-,071
morgendliches Früherwachen	Plazebo	-,101	-,145	-,175 ^a	-,046 ^a	,092	,003
	Lormetazepam	-,279	,126	-,237 ^b	-,063 ^b	-,007 ^a	,202
	Tiaprid	-,462*	-,039	-,481*^b	-,334 ^b	-,117	,209
Bewegungszeit	Plazebo	,031	,083	,209 ^a	-,013 ^a	,012	,178
	Lormetazepam	-,021	-,082	,124 ^b	-,036 ^b	,169 ^a	-,358
	Tiaprid	,266	-,161	,112 ^b	,154 ^b	,075	-,015
Schlafarchitektur							
Wachzeit	Plazebo	-,327	-,194	-,322 ^a	-,373 ^a	-,378*	,166
	Lormetazepam	-,438*	-,191	-,134 ^b	-,241 ^b	-,141 ^a	,349
	Tiaprid	-,629**	-,392*	-,690**^b	-,767**^b	-,245	,441*
Stadium 1	Plazebo	-,095	,208	-,083 ^a	-,227 ^a	-,229	-,045
	Lormetazepam	,039	,175	,378 ^b	,132 ^b	,249 ^a	,163
	Tiaprid	,024	-,087	,268 ^b	,156 ^b	,030	,031
Stadium 2	Plazebo	,453*	,266	,311 ^a	,164 ^a	,455*	-,042
	Lormetazepam	,150	-,014	-,078 ^b	,091 ^b	-,033 ^a	-,347
	Tiaprid	,372*	,550*	,393*^b	,480*^b	,380*	-,277
Tiefschlaf	Plazebo	,076	,079	-,033 ^a	,203 ^a	-,037	-,158
	Lormetazepam	,272	,383*	,199 ^b	,324 ^b	,160 ^a	-,314
	Tiaprid	,046	-,050	,127 ^b	,024 ^b	-,045	,130
REM	Plazebo	,140	,010	,286 ^a	,367 ^a	,240	-,134
	Lormetazepam	,118	,010	,208 ^b	,372 ^b	,137 ^a	,028
	Tiaprid	,339	,218	,231 ^b	,252 ^b	,203	-,455*
REM-Schlaf							
REM-Latenz	Plazebo	,266	-,159	-,111 ^b	-,178 ^b	-,063	,061
	Lormetazepam	,159	-,124	,052 ^c	-,222 ^c	-,125 ^b	-,010
	Tiaprid	-,169	-,376*	-,181 ^b	-,210 ^b	-,251	,323
REM-Dichte	Plazebo	,039	,161	,221 ^b	,205 ^b	,109	-,259
	Lormetazepam	,243	,120	,463*^c	,208 ^c	,285 ^b	,059
	Tiaprid	,316	,065	,306 ^b	,223 ^b	,067	-,325

Der fallweise Ausschluss von Patienten wegen fehlender Werte führte zu folgenden Fallzahlen:

a) $N=28$; b) $N=27$; c) $N=26$

Von den subjektiven Schlafparametern korrelierten vor allem die Faktoren Schlafqualität (SQ) und die Schlafzeit aus dem Schlafragebogen-A mit polysomnographischen Schlafparametern (jeweils elf signifikante Korrelationen). Weniger stark war der Zusammenhang mit objektiven Schlafkennwerten für den Faktor Gefühl des Erholtseins (GES) und für die Schlafeffizienz aus dem SF-A mit jeweils sechs signifikanten Korrelationen und für die visuelle Analogskala und die Fremdeinschätzung im CGI mit jeweils vier signifikanten Korrelationen. Erwartet würden für die subjektiven Schlafkennwerte bei 39 möglichen Korrelationen per Zufall 1,95 signifikante Zusammenhänge. Die Richtung aller signifikanten Korrelationen entsprach der Erwartung bezüglich einer positiven oder negativen Gesamtwahrnehmung des Schlafs.

Die Anzahl der signifikanten Korrelationen zwischen subjektiven und objektiven Schlafparametern war für die drei Medikationsbedingungen verschieden. Unter Plazebo und Lormetazepam fanden sich je zehn und unter Tiaprid 22 signifikante Korrelationen. Diese Verteilung erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant unterschiedlich ($\text{Chi}^2 = 6,86$; $p = ,032$). Rein deskriptiv kamen die zusätzlichen Korrelationen unter Tiaprid vor allem durch Zusammenhänge von subjektiven Schlafparametern mit der frühmorgendlichen Wachzeit und dem Anteil an Wachzeit und an Stadium zwei am Gesamtschlaf zustande.

4.3. Zusätzliche Analysen

Die unter Kapitel 4.1. gezeigten Ergebnisse zeigen keine Wirksamkeit von Tiaprid auf die gemessenen subjektiven oder objektiven Schlafparameter. Dies steht jedoch in deutlichem Gegensatz zu den Ergebnissen der Pilotstudie von Franz et al. (1995), in der eine Verbesserung der subjektiven Schlafqualität und -dauer unter Tiaprid gegenüber Placebo, vergleichbar mit der Wirkung von Lormetazepam, gezeigt wurde.

Es wurden daher zusätzliche, zunächst im Studiendesign nicht vorgesehene post-hoc-Analysen durchgeführt, um festzustellen, ob Eigenschaften des Studiendesigns oder der Stichprobe dazu führten, dass eine Wirkung von Tiaprid auf den Schlaf der Versuchspersonen nicht nachweisbar war.

4.3.1. Substichprobe mit einer höheren Dosierung der Substanzen

Grund für das Fehlen einer Wirkung von Tiaprid als Schlafmittel könnte zunächst eine zu geringe Dosierung der Substanz gewesen sein. In der Studie von Franz et al. (1995) wurde eine konstante Dosis von 400 mg Tiaprid und 2 mg Lormetazepam eingesetzt. Um das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen für die an der Studie teilnehmenden älteren Patienten möglichst niedrig zu halten, wurde für beide Substanzen in der vorliegenden Studie eine geringere Dosis gewählt. Außerdem wurde dem betreuenden Studienarzt die Möglichkeit gegeben, entsprechend der Schwere der Schlafstörung und der Begleiterkrankungen eine von zwei Dosierungen zu wählen. In der vorliegenden Studie erhielten 13 Patienten in beiden Prüfsubstanznächten die höhere Dosis (300 mg Tiaprid oder 1 mg Lormetazepam) und neun Patienten die geringere Dosis (150 mg Tiaprid oder 0,5 mg Lormetazepam). Die übrigen Patienten erhielten von der einen Substanz die höhere und von der anderen Substanz die geringere Dosis, so dass ihre Werte zur Überprüfung eines Dosiseffektes nicht verwendet werden können. Tabelle A5 im Anhang zeigt die Stichprobeneigenschaften der Substichprobe mit höherer Dosierung der Prüfsubstanzen und die Tabellen A6 bis A9 die Verteilung der Substanzen auf die drei Messzeitpunkte.

4.3.1.1. Subjektive Schlafparameter

Die Abbildungen 4.12 und 4.13, sowie Tabelle 4.15 zeigen die Ergebnisse der Analyse der subjektiven Schlafparameter in der Substichprobe von Patienten, die eine höhere Dosis beider Substanzen erhielten.

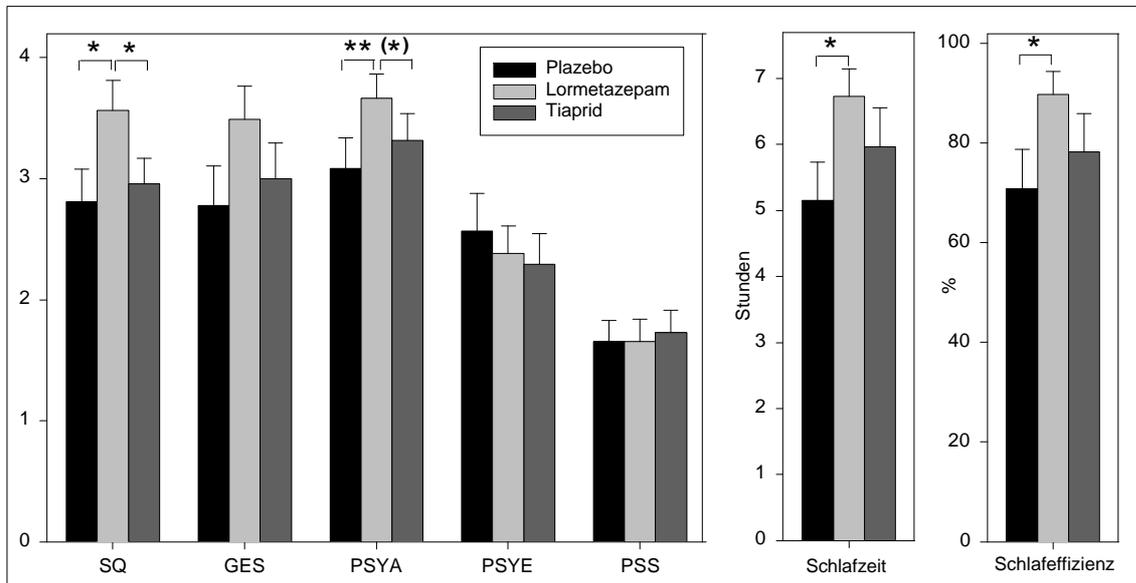


Abb. 4.12: **Schlafragebogen A**: Vergleiche der einzelnen Faktoren (SQ=Schlafqualität, GES=Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf, PSYA=psychische Ausgeglichenheit am Abend, PSYE=psychische Erschöpftheit am Abend, PSS=Psychosomatische Symptome) und der Schlafzeit und Schlaffeffizienz zwischen den Substanzen: Mittelwerte und Standardfehler – **höhere Prüfdosis**

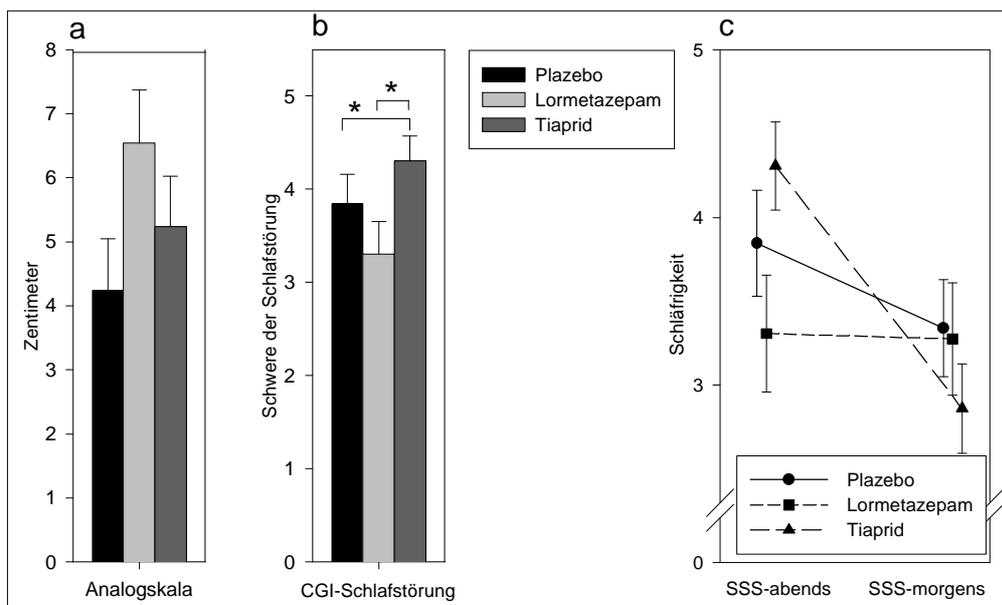


Abb. 4.13: **subjektive Schlafparameter**: a) visuelle Analogskala, b) CGI-Schlafstörung, c) Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) am Abend und am Morgen – Mittelwerte und Standardfehler; Vergleiche zwischen den Substanzen – **höhere Prüfdosis**

Tab. 4.15: **subjektive Schlafparameter.** Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA mit Paarvergleichen zwischen den Substanzen. **Höhere Prüfdosis.** Sofern nicht anders angegeben N=13

	einfaktorielle ANOVA		Paarvergleiche t-Tests					
	F	p	LORMETAZEPAM / TIAPRID		LORMETAZEPAM / PLAZEBO		TIAPRID / PLAZEBO	
			T	p	T	p	T	p
Schlaffragebogen-A								
SQ	5,33	,014 *	2,59	,024 *	2,79	,016 *	0,65	,530
GES	1,97	,166						
PSYA ^a	3,49	,077 (*)	2,09	,060 (*)	3,23	,008 **	0,79	,445
PSYE	1,13	,339						
PSS	0,16	,851						
Schlafzeit	4,60	,023 *	1,69	,117	3,01	,011 *	1,41	,184
Schlafeffizienz	3,51	,048 *	1,74	,108	2,42	,033 *	1,05	,316
visuelle Analogskala ^a	2,10	,155						
CGI-Schlafstörung	5,05	,031 *	-2,55	,025 *	-1,62	,131	2,52	,027 *

Der testweise Ausschluss von Patienten mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=12

Es zeigte sich ein deutlicherer positiver Effekt von Lormetazepam als bei der Gesamtstichprobe: Die im Schlaffragebogen abgefragte Schlafqualität war besser als unter Plazebo und Tiaprid, die Schlafdauer und Schlafeffizienz besser als unter Plazebo und die Fremdeinschätzung des Schlafs im CGI besser als unter Tiaprid. Außerdem zeigte sich ein Trend zu einer geringeren psychischen Erschöpftheit am Abend unter Lormetazepam als unter Plazebo oder Tiaprid.

Die Schläfrigkeit, abgefragt in der Stanford Schläfrigkeitsskala, zeigte keine Unterschiede, auch keinen Haupteffekt zwischen der morgendlichen und der abendlichen Messung (Abb. 4.13c und Tab. 4.16).

Tab. 4.16: **Stanford Schläfrigkeitsskala.** Ergebnisse der 3 x 2 ANOVA; (N=13) – **höhere Prüfdosis**

	3 x 2 ANOVA	
	F	p
Substanz (Plazebo-Lormetazepam-Tiaprid)	1,59	,232
Zeit (abends – morgens)	0,69	,424
Substanz x Zeit	1,84	,189

Bezüglich der subjektiven Schlafparameter war also auch unter der höheren Dosis keine signifikante positive Wirkung des Tiaprid auf den Schlaf nachweisbar. Der einzige Unterschied zu Plazebo, der das Signifikanzniveau erreichte, war eine Verschlechterung des Schlafs unter Tiaprid, gemessen mit der Fremdeinschätzungsskala CGI.

4.3.1.2. Objektive Schlafparameter

Auch in den objektiven Schlafmaßen zeigte sich unter der höheren Dosis erneut eine deutliche Überlegenheit des Lormetazepam gegenüber Tiaprid als Schlafmedikament (Abb. 4.14 und 4.15 und Tab. 4.17). Schlafzeit, Schlafeffizienz, Schlaflatenz und Anteil der Wachzeit an der Schlafperiode waren jeweils unter Lormetazepam besser als unter beiden anderen Medikationsbedingungen. Die Bewegungszeit war auch in dieser Substichprobe unter Lormetazepam gegenüber Plazebo und Tiaprid vermehrt. Bezüglich der Schlafarchitektur und des REM-Schlafs waren die Ergebnisse weniger eindeutig. Der Anteil an Stadium zwei war unter Lormetazepam und tendenziell auch unter Tiaprid größer als unter Plazebo. Der Anteil an REM-Schlaf an der Schlafperiode war unerwarteterweise unter Lormetazepam größer als unter beiden anderen Bedingungen und die REM-Latenz war unter Tiaprid tendenziell länger als unter Lormetazepam. Die einzige nachweisbare Wirkung des Tiaprid gegenüber Plazebo unter der höheren Dosis war somit eine nur tendenziell nachweisbare Vergrößerung des Anteils an Stadium zwei-Schlaf.

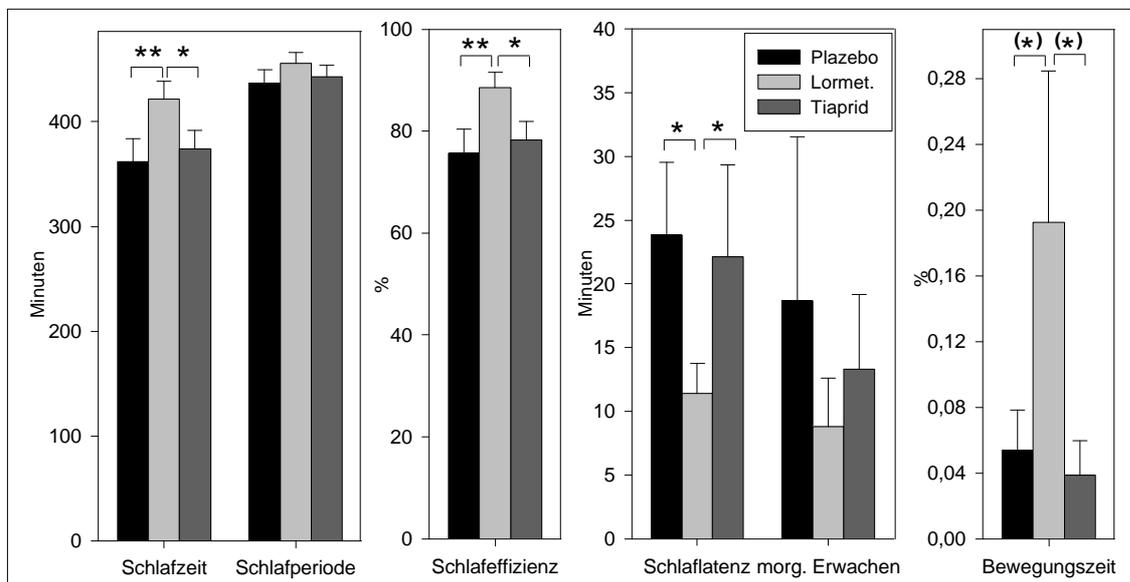


Abb. 4.14: **polysomnographische Parameter der Schlafkontinuität.** Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen – **höhere Prüfdosis**

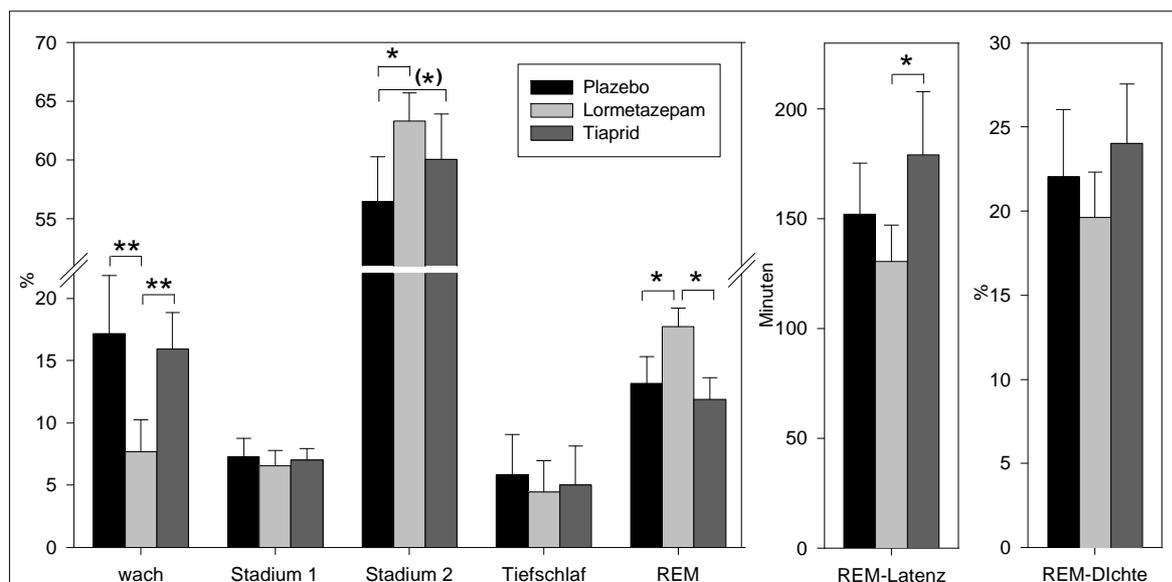


Abb. 4.15: **polysomnographische Parameter der Schlafarchitektur und des REM-Schlafs.** Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen – **höhere Prüfdosis**

Tab. 4.17: **Polysomnographie.** Ergebnisse der nonparametrischen Varianzanalyse mit Paarvergleichen zwischen den Substanzen. **Höhere Prüfdosis.** Sofern nicht anders angegeben N=13

	Friedman-ANOVA		Paarvergleiche Wilcoxon					
	Chi ²	p	LORMETAZEPAM / TIAPRID		LORMETAZEPAM / PLAZEBO		TIAPRID / PLAZEBO	
			Z	p	Z	p	Z	p
Schlafkontinuität								
Schlafzeit	9,69	,008 **	-2,34	,019 *	-3,04	,002 **	-0,77	,442
Schlafperiode	1,06	,589						
Schlafeffizienz	9,39	,009 **	-2,55	,011 *	-2,83	,005 **	-0,52	,600
Einschlaflatenz	10,86	,004 **	-2,51	,012 *	-2,20	,028 *	-0,59	,552
Morgendliches Früherwachen	2,04	,360						
Bewegungszeit	7,79	,020 *	-1,84	,066 (*)	-1,77	,076 (*)	-0,82	,414
Schlafarchitektur								
Wachzeit	11,54	,003 **	-2,76	,006 **	-3,01	,003 **	-0,04	,972
Stadium 1	0,12	,943						
Stadium 2	6,00	,050 *	-0,98	,328	-2,41	,016 *	-1,71	,087 (*)
Tiefschlaf	2,58	,275						
REM	6,00	,050 *	-2,38	,017 *	-2,06	,039 *	-0,94	,345
REM-Schlaf								
REM-Latenz ^a	5,17	,076 (*)	-2,39	,017 *	-1,10	,272	-0,39	,695
REM-Dichte ^a	3,50	,174						

a) N=12 aufgrund fehlenden Auftretens von REM-Schlaf bei einem Patienten

4.3.2. Dosiseffekte

Um einen direkten Dosiseffekt der Substanzen zu untersuchen, wurde die Gruppe der Patienten mit geringerer Dosis (N=9) mit der Gruppe der Patienten mit höherer Dosis (N=13) verglichen. Die beiden Gruppen unterschieden sich nur tendenziell in

den zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie erfassten Eigenschaften (siehe Tabelle 4.18). Im Trend war die Gruppe mit der höheren Dosierung depressiver (gemessen in der Hamilton Depressionsskala, HAMD) und hatte eine tendenziell geringere prämorbid Intelligenz (gemessen mit dem Mehrfach-Wortschatztest MWT-B).

Da trotz der relativ guten Übereinstimmungen der beiden Subgruppen die Werte verschiedener Patienten mit unterschiedlichen basalen Schlafwerten miteinander verglichen wurden, wurden für die beiden Wirksubstanzen Differenzen zu Placebo gebildet und diese miteinander verglichen.

Tab. 4.18: **Stichprobenmerkmale.** Vergleich der Mittelwerte der zwei Dosisgruppen. Sofern nicht anders angegeben: geringere Dosis N=9, höhere Dosis N=13

	Mittelwerte und Standardabweichung		t-Test	
	geringere Dosis	höhere Dosis	T	p
Schlafkontinuität				
Alter	61,4 ± 6,17	65,46 ± 8,80	-1,26	,223
CGI ^a	4,6 ± 1,27	5,3 ± 0,47	-1,40	,204
CGI-Schlafstörung	4,6 ± 1,13	5,0 ± 0,58	-1,09	,301
DS'	19,4 ± 8,91	21,4 ± 7,96	-0,54	,598
HAMD	11,7 ± 3,35	15,4 ± 6,36	-1,78	,091 (*)
MWTB ^b	32,0 ± 2,83	28,8 ± 4,15	1,97	,064 (*)
PANSS	42,6 ± 11,38	49,2 ± 14,21	-1,22	,237
BPRS	27,1 ± 8,12	30,15 ± 7,38	-0,91	,352
PSQI ^c	12,0 ± 3,55	12,8 ± 2,17	-0,55	,592
SISCO ^b	51,8 ± 2,54	51,3 ± 2,84	0,38	,710
MMS ^b	28,9 ± 1,05	28,4 ± 1,62	0,76	,457
ESRS	0,44 ± 1,33	0,54 ± 0,88	-0,20	,843

Der testweise Ausschluss von Patienten mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) geringere Dosis: N=7, b) höhere Dosis: N=12, c) geringere Dosis: N=8

4.3.2.1. Subjektive Schlafparameter

Tabelle 4.19 zeigt die Ergebnisse der mehrfaktoriellen (Substanz mal Dosis)-Varianzanalyse. Bezüglich der subjektiven Schlafeigenschaften unterschieden sich die zwei Dosisstufen nur tendenziell in der Schlafzeit und der Schlafeffizienz, indem eine höhere Dosis einen besseren subjektiven Schlaf bewirkte (Abb. 4.16). Dies galt für beide Substanzen, tendenziell war bei der Schlafeffizienz jedoch Lormetazepam dem Tiaprid überlegen. Haupteffekte für die Substanz, unabhängig von der Dosierung, zeigten sich in einer besseren Schlafqualität unter Lormetazepam, sowohl gemessen im Schlaffragebogen-A als auch tendenziell in der visuellen Analogskala, in einer besseren Fremdeinschätzung der Schlafstörung in der CGI unter Lormetazepam

(Abb. 4.17), sowie tendenziell in einer besseren Erholtheit nach dem Schlaf, gemessen im Schlaffragebogen-A (Abb. 4.16).

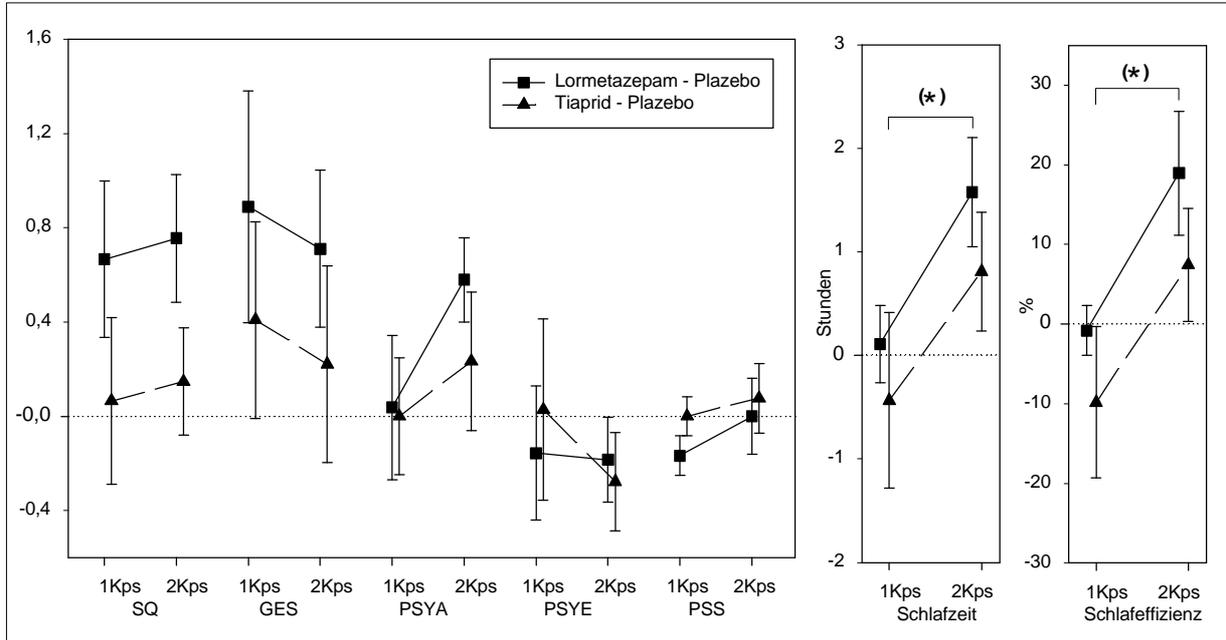


Abb. 4.16: **Schlaffragebogen A**: Einzelne Faktoren (SQ=Schlafqualität, GES=Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf, PSYA=psychische Ausgeglichenheit am Abend, PSYE=psychische Erschöpftheit am Abend, PSS=Psychosomatische Symptome) und der Schlafzeit und Schlafeffizienz. **Vergleiche zwischen den zwei Dosisstufen** (Differenzen der Wirksubstanzen von Plazebo). Mittelwerte und Standardfehler.

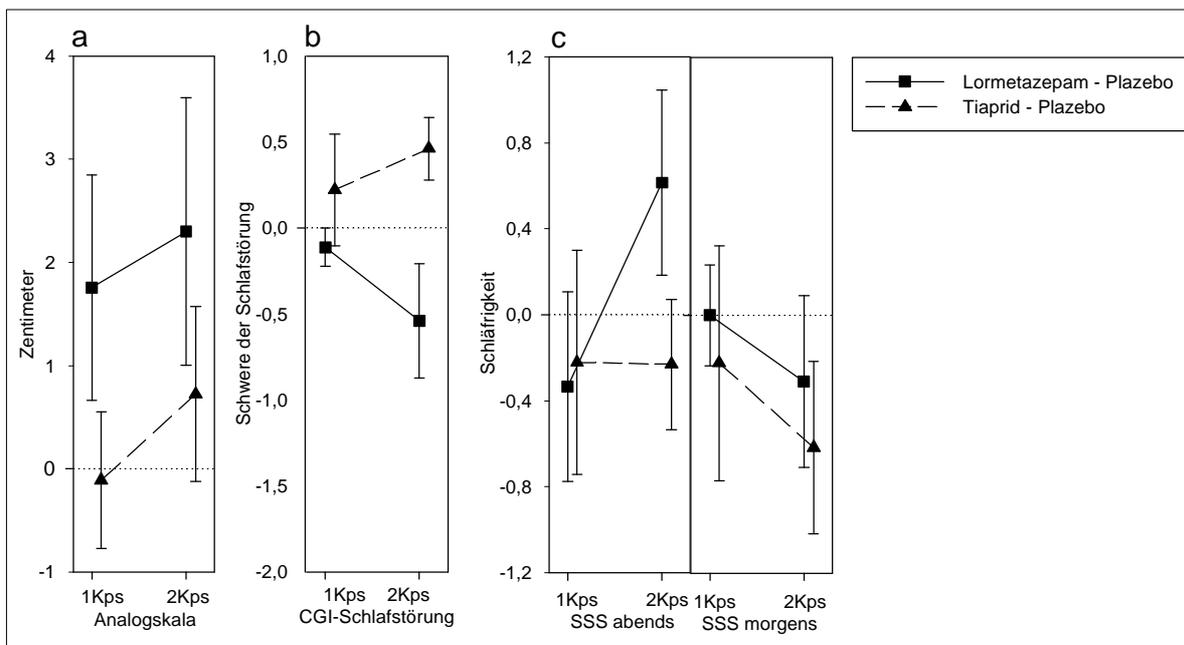


Abb. 4.17: **subjektive Schlafparameter**: a) visuelle Analogskala, b) CGI-Schlafstörung, c) Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) am Abend und am Morgen. **Vergleiche zwischen den zwei Dosisstufen** (Differenzen der Wirksubstanzen von Plazebo). Mittelwerte und Standardfehler.

Tab. 4.19: **subjektive Schlafparameter.** Ergebnisse der Varianzanalyse zwischen den Substanzen (Differenzen der Wirksubstanzen von Plazebo) in zwei unterschiedlichen Dosierungen. Sofern nicht anders angegeben: geringere Dosis N=9, höhere Dosis N=13

	2 x 2 ANOVA					
	Haupteffekt Substanz		Substanz x Dosis		Haupteffekt Dosis	
	F	p	F	p	F	p
<u>Schlaffragebogen-A</u>						
SQ	8,62	,008 **	0,00	,988	0,06	,814
GES	3,48	,077 (*)	0,00	,985	0,12	,735
PSYA (N=8 N=12) ^a	2,56	,127	1,66	,215	1,19	,290
PSYE	0,05	,822	0,48	,497	0,30	,592
PSS	1,36	,257	0,184	,672	0,51	,482
Schlafzeit	2,66	,118	0,08	,785	3,21	,088 (*)
Schlafeffizienz	3,82	,065 (*)	0,06	,816	3,88	,063 (*)
visuelle Analogskala ^b	3,81	,066 (*)	0,12	,735	0,43	,521
CGI-Schlafstörung	4,73	,025 *	1,48	,238	0,13	,726

Der testweise Ausschluss von Patienten mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) geringere Dosis: N=8, höhere Dosis: N=12; b) höhere Dosis: N=11.

Bezüglich der Schläfrigkeit, gemessen auf der SSS, konnte unter keiner der beiden Substanzen ein Dosiseffekt nachgewiesen werden (Abb. 17c und Tab. 4.20).

Tab. 4.20: **Stanford Schläfrigkeitsskala.** Ergebnisse der 2 x 2 x 2 ANOVA. Geringere Dosis N=9, höhere Dosis N=13

	3 x 2 ANOVA	
	F	p
Substanz (Lormetazepam minus Plazebo/ Tiaprid minus Plazebo)	0,90	,353
Zeit (abends – morgens)	0,53	,475
Dosis	0,38	,848
Substanz x Zeit	0,07	,802
Substanz x Dosis	0,61	,443
Zeit x Dosis	1,50	,235
Substanz x Zeit x Dosis	1,17	,293

4.3.2.2. Objektive Schlafparameter

Zur Untersuchung von Dosiseffekten in den polysomnographischen Parametern wurden die Werte rangtransformiert, um eine mehrfaktorielle Varianzanalyse an den nicht normalverteilten Werten vornehmen zu können. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.21 dargestellt. Es zeigten sich keine reinen Dosiseffekte, jedoch eine signifikante Interaktion zwischen Dosis und Substanz bezüglich der Schlafeffizienz, der Wachzeit und dem Anteil an REM-Schlaf. Die Abbildungen 4.18 und 4.19 zeigen die Mittelwertvergleiche zwischen den Bedingungen.

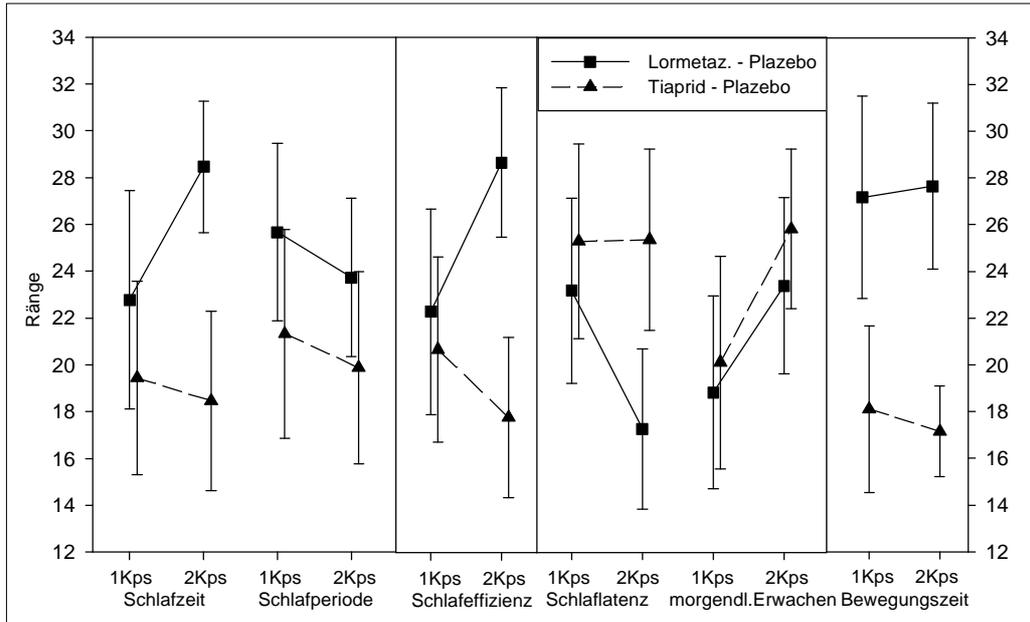


Abb. 4.18: **polysomnographische Parameter der Schlafkontinuität. Vergleiche zwischen den zwei Dosisstufen (Differenzen der Wirksubstanzen von Plazebo). Mittelwerte und Standardfehler der rangtransformierten Werte**

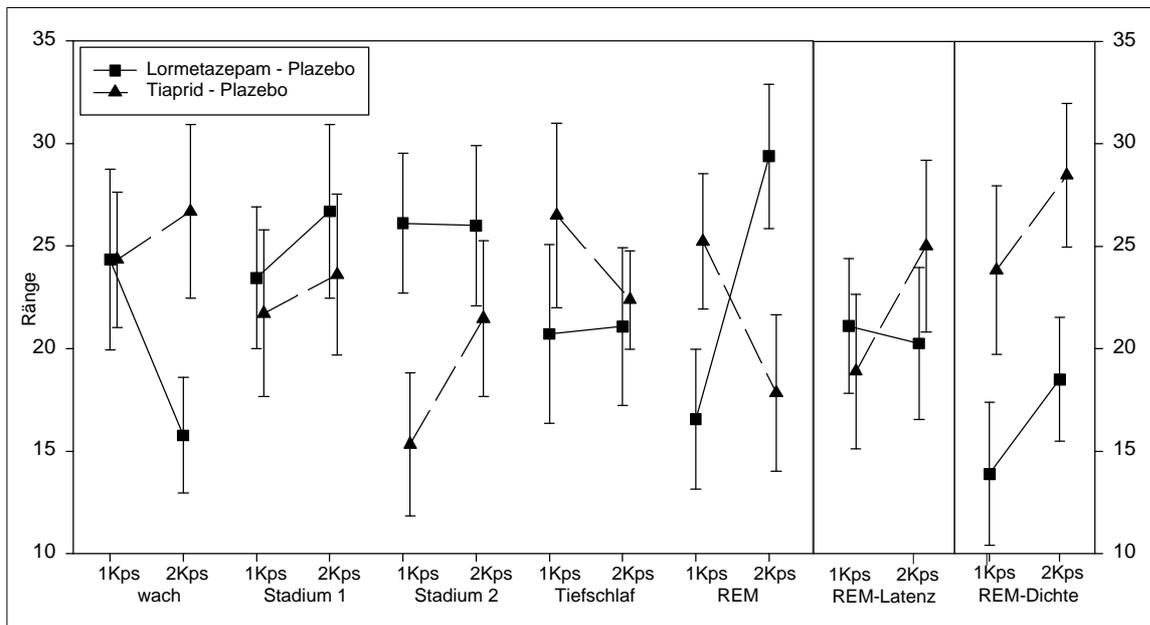


Abb. 4.19: **polysomnographische Parameter der Schlafarchitektur und des REM-Schlafs. Vergleiche zwischen den zwei Dosisstufen (Differenzen der Wirksubstanzen von Plazebo). Mittelwerte und Standardfehler der rangtransformierten Werte**

Unter Lormetazepam war jeweils eine Verbesserung des Schlafs, bzw. eine Vermehrung des REM-Schlafs unter der höheren Dosis nachweisbar, während sich und unter Tiaprid ein gegenteiliger Effekt zeigte. Bei der Schlafeffizienz und der Wachzeit zeigte sich gleichzeitig eine bessere Wirkung des Lormetazepam als Substanz-

Haupteffekt. Unabhängig von den beschriebenen Dosiswirkungen zeigte sich im Haupteffekt eine Überlegenheit des Lormetazepam gegenüber Tiaprid in den objektiven Schlafmaßen Schlafzeit und Anteil an Stadium zwei. Die REM-Dichte war unter Lormetazepam hochsignifikant niedriger, die Bewegungszeit erhöht und die Schlaflatenz tendenziell verkürzt.

Tab. 4.21: **Polysomnographie**. Ergebnisse der Varianzanalyse zwischen den Substanzen (Differenzen der Wirksubstanzen von Placebo) in zwei unterschiedlichen Dosierungen - **rangtransformiert**. Sofern nicht anders angegeben: geringere Dosis N=9, höhere Dosis N=13

	2 x 2 ANOVA					
	Haupteffekt Substanz		Substanz x Dosis		Haupteffekt Dosis	
	F	p	F	p	F	p
Schlafkontinuität						
Schlafzeit	6,644	,018 *	1,661	,212	0,239	,630
Schlafperiode	2,151	,158	0,008	,931	0,117	,736
Schlafeffizienz	8,074	,010 **	4,447	,048 *	0,123	,730
Einschlaflatenz	4,267	,052 (*)	1,463	,241	0,344	,564
Morgendliches Früherwachen	0,426	,522	0,041	,842	1,110	,305
Bewegungszeit	9,962	,005 **	0,054	,818	0,004	,949
Schlafarchitektur						
Wachzeit	5,179	,034 *	5,179	,034 *	0,410	,529
Stadium 1	0,012	,912	0,528	,476	0,001	,978
Stadium 2	7,514	,013 *	1,247	,277	0,411	,529
Tiefschlaf	1,608	,219	0,640	,433	0,146	,706
REM	0,205	,655	10,166	,005 **	0,430	,519
REM-Schlaf						
REM-Latenz ^a	0,287	,598	2,183	,156	0,277	,604
REM-Dichte ^a	19,143	<,001 ***	<0,001	,998	1,069	,314

a) höhere Dosis: N=12 aufgrund fehlenden Auftretens von REM-Schlaf bei einem Patienten

4.3.3. Substichprobe von Patienten mit einer subjektiv schweren Schlafstörung

Eine weitere Ursache für den fehlenden Nachweis einer Wirkung des Tiaprid auf den Schlaf der Versuchspersonen könnte eine zu große Inhomogenität der untersuchten Stichprobe darstellen. Deshalb wurde im Weiteren versucht, Substichproben zu identifizieren, bei denen eine Wirkung des Tiaprid als Schlafmedikament nachweisbar sein könnte.

Insbesondere die Schwere der Schlafstörung könnte einen Einflussfaktor auf die Wirksamkeit eines potentiellen Schlafmedikamentes darstellen, da sich möglicherweise leichte Schlafstörungen wegen eines Deckeneffektes durch die Gabe eines Medikamentes nicht signifikant nachweisbar verbessern lassen. Deshalb wurde

zunächst eine Substichprobe mit einer subjektiv schweren Schlafstörung untersucht. Die subjektive Schwere der Schlafstörung wurde bei Aufnahme in die Studie mit Hilfe des Pittsburgher Schlafqualitätsindex PSQI bestimmt. Eine subjektiv schwere Schlafstörung wurde angenommen, wenn der PSQI-Gesamtwert größer als elf Punkte war. Die Eigenschaften dieser Substichprobe finden sich in Tabelle A11 und die Verteilung der Substanzen auf die drei Messnächte in den Tabellen A12 bis A15 im Anhang.

4.3.3.1. Subjektive Schlafparameter

Die Abbildungen 4.20 und 4.21 und Tabelle 4.22 zeigen die Ergebnisse der Analyse der subjektiven Schlafparameter dieser Subgruppe. Es zeigte sich eine Verbesserung des Gefühls des Erholtseins nach dem Schlaf (GES) unter Lormetazepam gegenüber Tiaprid, sowie eine längere subjektive Schlafzeit, eine verbesserte Schlafeffizienz und eine bessere Schlafqualität (gemessen in der visuellen Analogskala und tendenziell auch im Schlafragebogen). Lormetazepam war jeweils Placebo und Tiaprid überlegen. Außerdem zeigte sich tendenziell eine höhere psychische Ausgeglichenheit am Abend (PSYA) vor Lormetazepam-Gabe als am Abend vor Tiaprid oder Placebo, wobei bedacht werden muss, dass die Medikamente schon in der Nacht zuvor gegeben wurden. Möglicherweise wird hier somit ein Einfluss eines besseren Schlafs in der Vornacht reflektiert.

In der Fremdeinschätzung der Schlafstörung durch den behandelnden Arzt mittels CGI war ebenfalls eine bessere Wirkung des Lormetazepam gegenüber Tiaprid nachweisbar. Im Trend war in diesem Maß der Schlaf unter Tiaprid schlechter als unter Placebo. Im Gegensatz zur Gesamtstichprobe, wo ähnliche Unterschiede das Signifikanzniveau nicht erreichten, waren die Unterschiede zwischen den Substanzen in der Substichprobe mit einer schweren Schlafstörung deutlicher. Auch in dieser Stichprobe konnte jedoch abgesehen von einer Tendenz zu einer Verschlechterung in der CGI keine Wirkung des Tiaprid auf die subjektive Einschätzung des Schlafs nachgewiesen werden.

Bezüglich der Müdigkeit, gemessen mittel SSS, unterschieden sich die drei Medikationsbedingungen nicht (Abb. 4.21c und Tab. 4.23).

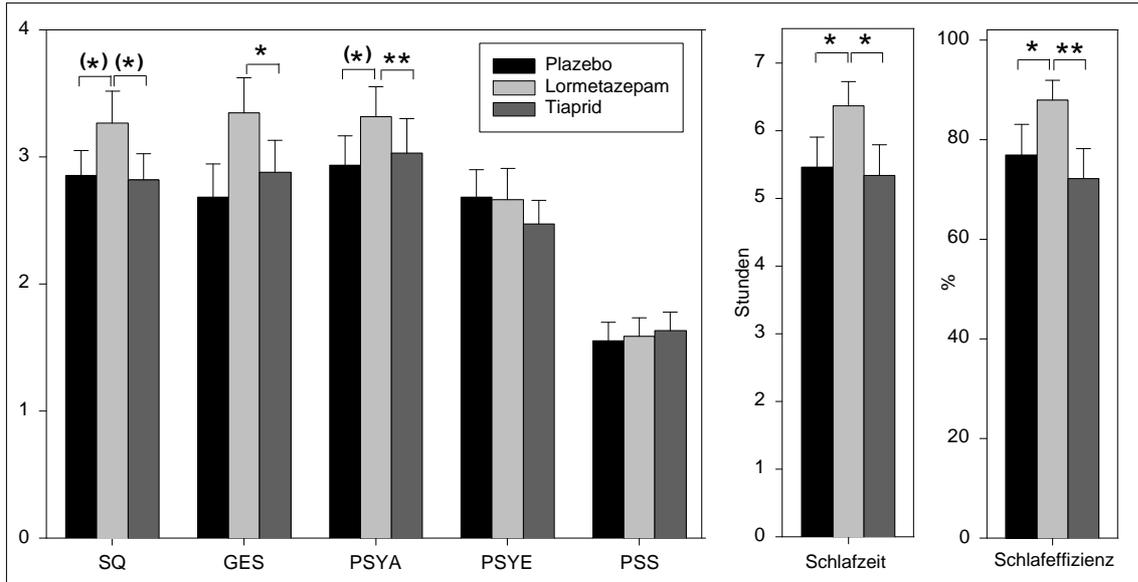


Abb. 4.20: **Schlafragebogen A**: Vergleiche der einzelnen Faktoren (SQ=Schlafqualität, GES=Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf, PSYA=psychische Ausgeglichenheit am Abend, PSYE=psychische Erschöpftheit am Abend, PSS=Psychosomatische Symptome) und der Schlafzeit und Schlaffeffizienz zwischen den Substanzen: Mittelwerte und Standardfehler – **Patienten mit subjektiv schwerer Schlafstörung**

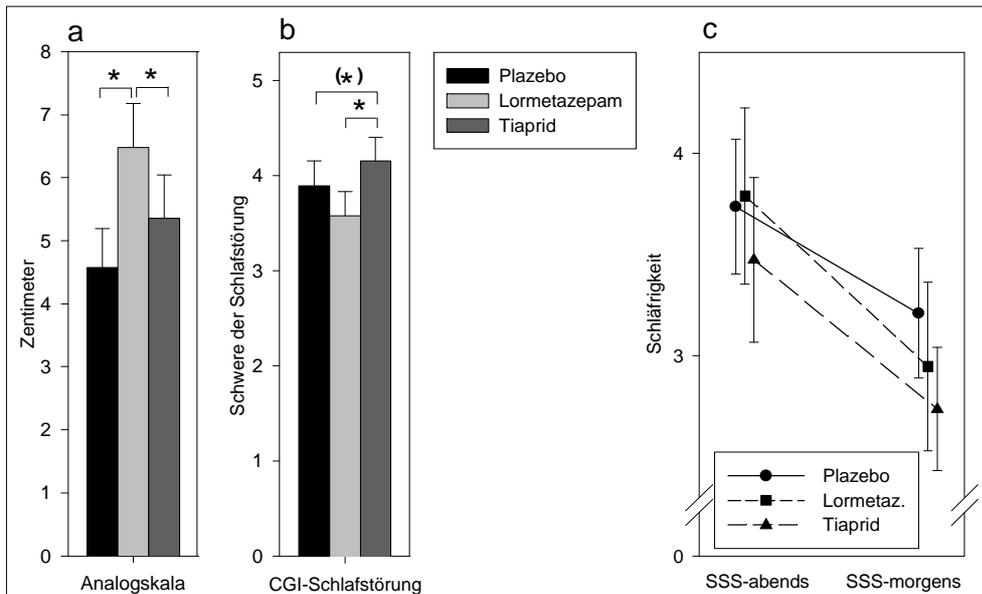


Abb. 4.21: **subjektive Schlafparameter**: a) visuelle Analogskala, b) CGI-Schlafstörung, c) Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) am Abend und am Morgen – Mittelwerte und Standardfehler; Vergleiche zwischen den Substanzen – **Patienten mit subjektiv schwerer Schlafstörung**

Tab. 4.22: **subjektive Schlafparameter**. Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA mit Paarvergleichen zwischen den Substanzen. **Subjektiv schwere Schlafstörung**. Sofern nicht anders angegeben N=19

	einfaktorielle ANOVA		Paarvergleiche t-Tests					
	F	P	LORMETAZEPAM / TIAPRID		LORMETAZEPAM / PLAZEBO		TIAPRID / PLAZEBO	
			T	p	T	p	T	p
<u>Schlaffragebogen-A</u>								
SQ	2,55	,099 (*)	1,78	,091 (*)	1,85	,081 (*)	-0,07	,948
GES	4,21	,026 *	2,60	,018 *	1,64	,119	-1,48	,157
PSYA ^a	3,36	,057 (*)	3,17	,006 **	1,80	,092 (*)	-0,57	,575
PSYE	2,00	,158						
PSS	0,59	,550						
Schlafzeit ^b	3,68	,047 *	2,72	,015 *	2,20	,042 *	-0,82	,426
Schlafeffizienz ^b	4,39	,025 *	2,97	,009 **	2,21	,041 *	-0,95	,353
visuelle Analogskala ^b	4,89	,016 *	2,54	,021 *	2,56	,020 *	0,13	,900
CGI-Schlafstörung	3,84	,049 *	-2,17	,044 *	-1,59	,130	1,84	,083 (*)

Der testweise Ausschluss von Patienten mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=16, b) N=18

Tab. 4.23: **Stanford Schläfrigkeitsskala**. Ergebnisse der 3 x 2 ANOVA; (N=19)

	3 x 2 ANOVA	
	F	p
Substanz (Plazebo–Lormetazepam–Tiaprid)	0,21	,742
Zeit (abends – morgens)	3,41	,081 (*)
Substanz x Zeit	0,22	,797

4.3.3.2. Objektive Schlafparameter

Auch die objektiven Schlafmaße wiesen deutliche Unterschiede zwischen den Substanzen auf (Abb. 4.22 und 4.23 und Tab. 4.24): Schlafzeit, Schlafeffizienz, Schlaflatenz und Wachzeit waren unter Lormetazepam signifikant besser als unter Tiaprid und Plazebo, letzteres bezüglich der Wachzeit nur tendenziell. Der Anteil der Schlafepochen mit Bewegungen war unter Lormetazepam tendenziell größer als unter den beiden anderen Bedingungen und die REM-Dichte war unter Lormetazepam und Plazebo geringer als unter Tiaprid. Der Einfluss von Lormetazepam auf die Schlaflatenz war in der Substichprobe mit subjektiv schwer gestörtem Schlaf besser nachweisbar als in der Gesamtgruppe, wohingegen sich Unterschiede bezüglich des Stadium zwei-Schlafs zwischen den drei Substanzbedingungen nicht mehr nachweisen ließen. Abgesehen davon waren diese Ergebnisse jedoch mit denen der Gesamtstichprobe vergleichbar.

Außer einer Erhöhung der REM-Dichte unter Tiaprid war also erneut keine Wirkung dieser Substanz auf objektive Schlafparameter nachweisbar.

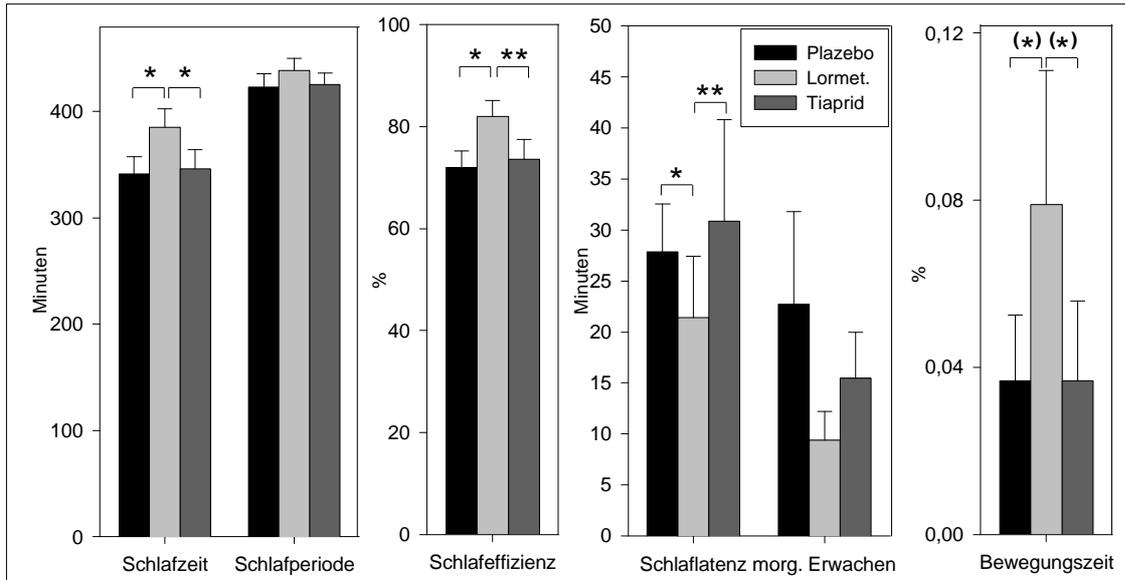


Abb. 4.22: **polysomnographische Parameter der Schlafkontinuität**. Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen – **Patienten mit subjektiv schwerer Schlafstörung**

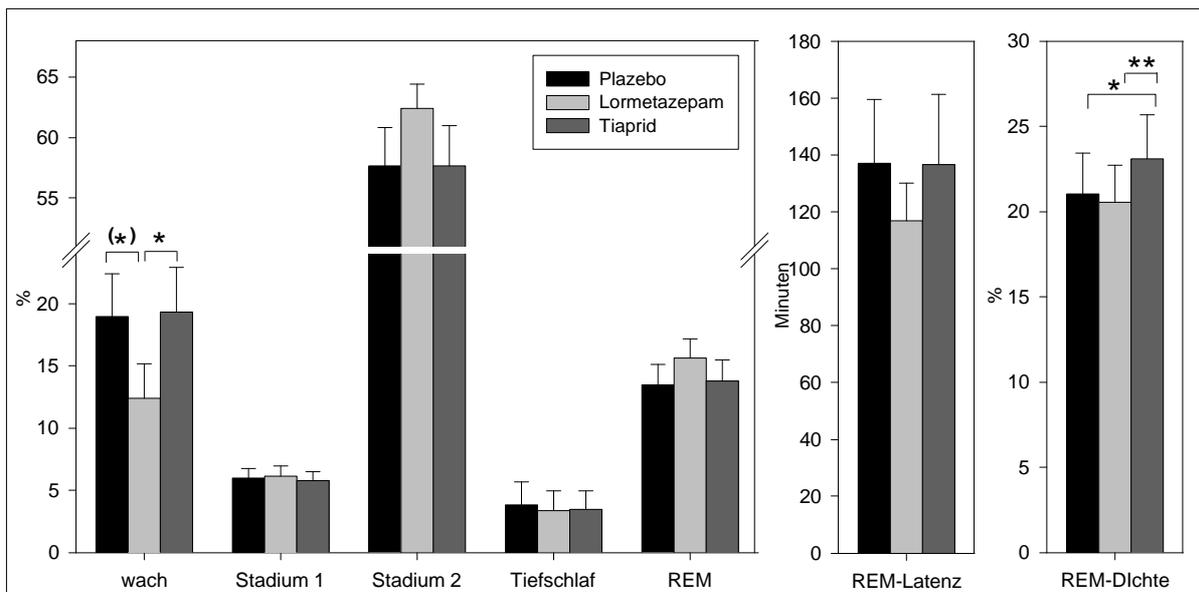


Abb. 4.23: **polysomnographische Parameter der Schlafarchitektur und des REM-Schlafs**. Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen – **Patienten mit subjektiv schwerer Schlafstörung**

Tab. 4.24: **Polysomnographie**. Ergebnisse der nonparametrischen Varianzanalyse mit Paarvergleichen zwischen den Substanzen. **schwere Schlafstörung**. Sofern nicht anders angegeben N=19

	Friedman-ANOVA		Paarvergleiche Wilcoxon					
	Chi ²	p	LORMETAZEPAM / TIAPRID		LORMETAZEPAM / PLAZEBO		TIAPRID / PLAZEBO	
			Z	p	Z	p	Z	p
Schlafkontinuität								
Schlafzeit	11,47	,003 **	-2,36	,019 *	-2,05	,040 *	-0,06	,952
Schlafperiode	4,35	,114						
Schlafeffizienz	11,37	,003 **	-2,61	,009 **	-2,01	,044 *	-0,00	1,00
Einschlaflatenz	10,59	,005 **	-2,68	,007 **	-2,28	,023 *	-0,02	,984
Morgendliches Früherwachen	3,69	,158						
Bewegungszeit	4,98	,083 (*)	-1,89	,058 (*)	-1,91	,056 (*)	0,91	,365
Schlafarchitektur								
Wachzeit	8,00	,018 *	-2,25	,024 *	-1,73	,084 (*)	-0,52	,601
Stadium 1	0,72	,698						
Stadium 2	4,11	,128						
Tiefschlaf	0,04	,981						
REM	0,24	,887						
REM-Schlaf								
REM-Latenz ^a	1,53	,465						
REM-Dichte ^a	8,59	,014 *	-2,82	,005 **	-1,23	,218	-2,49	,013 *

a) N=17 aufgrund fehlenden Auftretens von REM-Schlaf bei einem Patienten

4.3.4. Substichprobe akut depressiver Patienten

Bezüglich eines möglichen Einflusses der Grunderkrankung auf die Wirksamkeit der untersuchten Substanzen auf den Schlaf wurde eine akut depressive Substichprobe untersucht. Die anderen Diagnosegruppen waren mit zu geringen Fallzahlen vertreten (Tab. 3.1). Um sicherzustellen, dass die Patienten zu dem Untersuchungszeitpunkt akut depressiv waren, wurde als Einschlusskriterium in diese Substichprobe eine Gesamtpunktzahl von mehr als zehn auf der Hamilton Depressionsskala bei Aufnahme in die Studie gewählt. Dieses Kriterium erfüllten 19 der 29 Patienten in der Gesamtstichprobe. Die Stichprobeneigenschaften für diese Subgruppe sind in Tabelle A16 und die Verteilung der Substanzen auf die drei Messnächte in den Tabellen A17 bis A20 im Anhang zusammengestellt.

4.3.4.1. Subjektive Schlafparameter

Die Abbildungen 4.24 und 4.25 und die Tabellen 4.25 und 4.26 zeigen die Ergebnisse der Analyse der subjektiven Schlafparameter für die Stichprobe der akut

depressiven Patienten. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Medikamentenbedingungen nachweisbar.

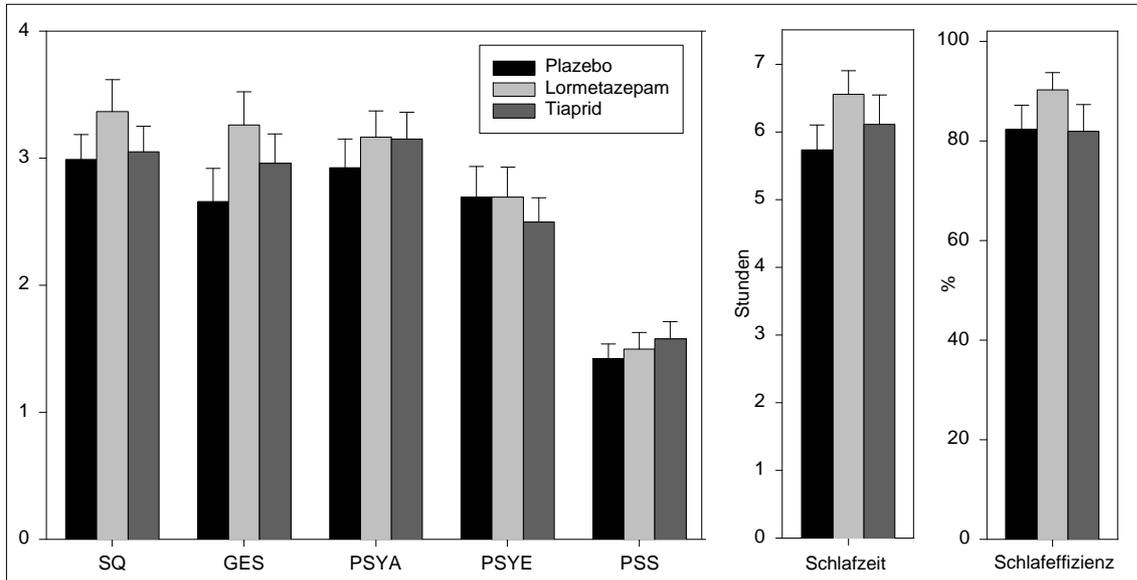


Abb. 4.24: **Schlafragebogen A**: Vergleiche der einzelnen Faktoren (SQ=Schlafqualität, GES=Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf, PSYA=psychische Ausgeglichenheit am Abend, PSYE=psychische Erschöpftheit am Abend, PSS=Psychosomatische Symptome) und der Schlafzeit und Schlaffeffizienz zwischen den Substanzen: Mittelwerte und Standardfehler – **akut depressive Patienten**

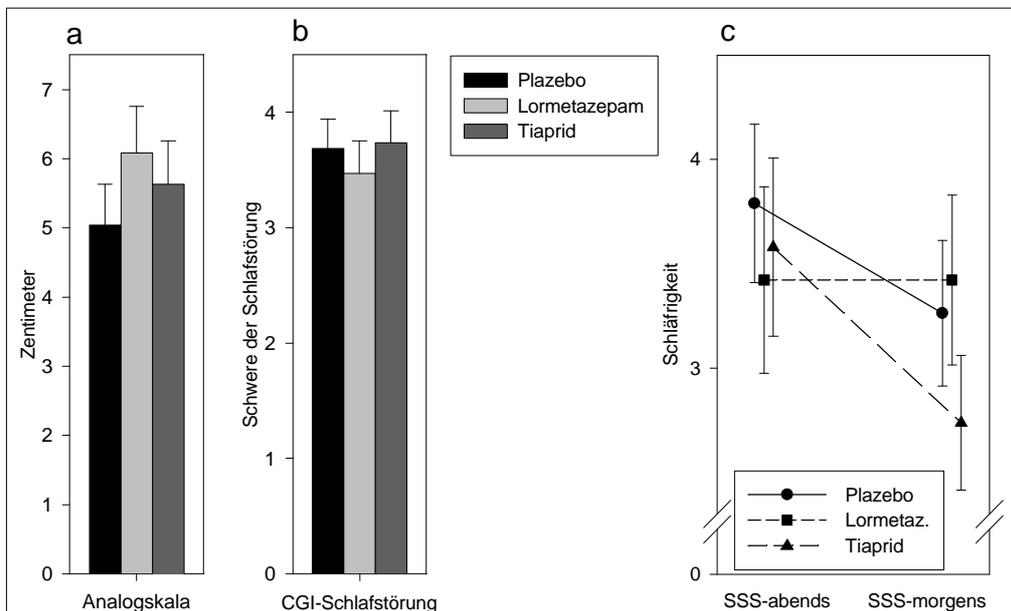


Abb. 4.25: **subjektive Schlafparameter**: a) visuelle Analogskala, b) CGI-Schlafstörung, c) Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) am Abend und am Morgen – Mittelwerte und Standardfehler; Vergleiche zwischen den Substanzen – **akut depressive Patienten**

Tab. 4.25: **subjektive Schlafparameter.** Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA mit Paarvergleichen zwischen den Substanzen. **akut depressive Patienten.** Sofern nicht anders angegeben N=19

einfaktorielle ANOVA		
	F	p
Schlaffragebogen-A		
SQ	1,06	,351
GES	1,72	,194
PSYA ^a	0,89	,399
PSYE	0,41	,663
PSS	0,98	,383
Schlafzeit ^b	1,29	,287
Schlafeffizienz ^b	1,12	,332
visuelle Analogskala ^b	0,65	,509
CGI-Schlafstörung	0,53	,577

Der testweise Ausschluss von Patienten mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=16, b) N=18

Tab. 4.26: **Stanford Schläfrigkeitsskala.** Ergebnisse der 3 x 2 ANOVA (N=19)

3 x 2 ANOVA		
	F	P
Substanz (Plazebo-Lormetazepam-Tiaprid)	0,88	,408
Zeit (abends – morgens)	2,05	,169
Substanz x Zeit	1,39	,262

4.3.4.2. Objektive Schlafparameter

Die objektiven Schlafparameter unterschieden sich in der Substichprobe der akut depressiven Patienten ebenfalls weniger als in der Gesamtstichprobe (Abb. 4.26 und 4.27 und Tab. 4.27). Nur die Verkürzung der frühmorgendlichen Wachzeit unter Lormetazepam gegenüber Plazebo war in dieser Substichprobe deutlicher nachweisbar. Außerdem war ein Unterschied bezüglich dem Anteil an Wachzeit zwischen den Substanzen mit einer Reduktion unter Lormetazepam gegenüber Tiaprid und tendenziell gegenüber Plazebo nachweisbar. Tendenzuell war außerdem eine längere Gesamtschlafzeit unter Lormetazepam gegenüber beiden anderen Bedingungen und ein Unterschied in der Bewegungszeit, mit einer Abnahme der Bewegungszeit von Lormetazepam über Plazebo zu Tiaprid beobachtbar.

Eine Wirkung des Tiaprid auf subjektive oder objektive Schlafkennwerte war also in dieser Substichprobe nicht nachweisbar.

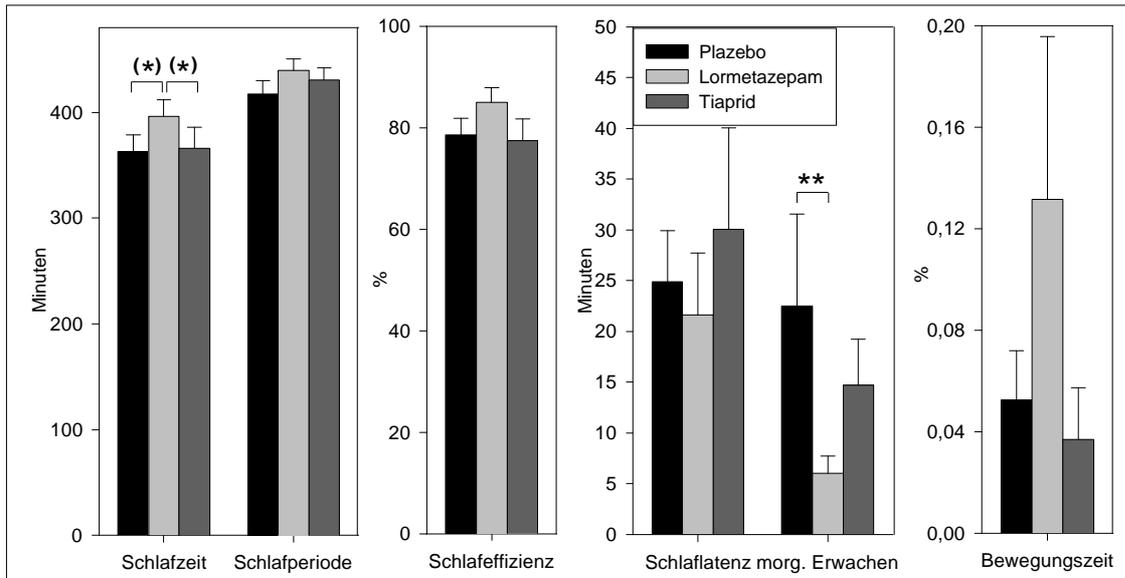


Abb. 4.26: **polysomnographische Parameter der Schlafkontinuität**. Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen – **akut depressive Patienten**

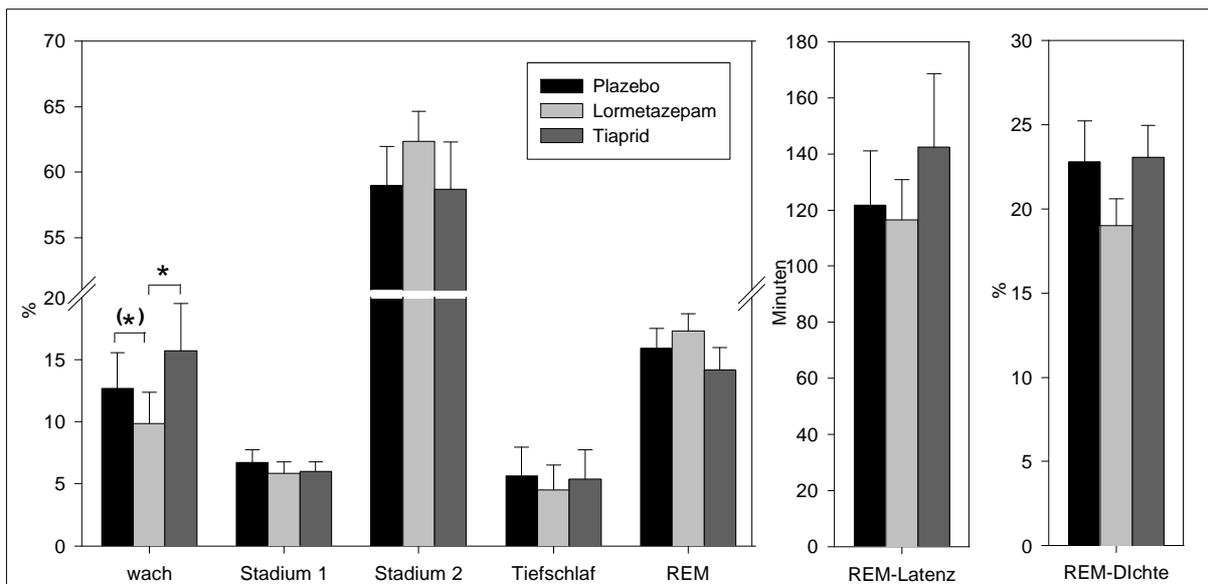


Abb. 4.27: **polysomnographische Parameter der Schlafarchitektur und des REM-Schlafs**. Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Substanzen – **akut depressive Patienten**

Tab. 4.27: **Polysomnographie**. Ergebnisse der nonparametrischen Varianzanalyse mit Paarvergleichen zwischen den Substanzen. **Akut depressive Patienten**. Sofern nicht anders angegeben N=19

	Friedman-ANOVA		Paarvergleiche Wilcoxon					
	Chi ²	p	LORMETAZEPAM / TIAPRID		LORMETAZEPAM / PLAZEBO		TIAPRID / PLAZEBO	
			Z	p	Z	p	Z	p
Schlafkontinuität								
Schlafzeit	5,47	,065 (*)	-1,69	,091 (*)	-1,93	,053 (*)	-0,54	,587
Schlafperiode	1,54	,463						
Schlafeffizienz	3,90	,143						
Einschlaflatenz	1,37	,504						
Morgendliches Früherwachen	8,32	,016 *	-1,62	,105	-2,61	,009 **	-1,42	,155
Bewegungszeit	5,06	,080 (*)	-1,39	,165	-1,36	,175	-0,68	,496
Schlafarchitektur								
Wachzeit	6,42	,040 *	-1,97	,049 *	-1,79	,073 (*)	-0,36	,717
Stadium 1	2,21	,331						
Stadium 2	4,11	,128						
Tiefschlaf	3,64	,162						
REM	2,21	,331						
REM-Schlaf								
REM-Latenz ^a	1,41	,494						
REM-Dichte ^a	2,47	,291						

a) N=17 aufgrund fehlenden Auftretens von REM-Schlaf bei zwei Patienten

5. Diskussion

5.1. Wirksamkeit der Prüfsubstanzen

Die Hauptfrage der vorliegenden Arbeit ist die Frage nach der Wirksamkeit des Tiaprid als Schlafmedikament. Als Validitätskontrolle der subjektiven und polysomnographisch gemessenen Schlafparameter kann die Lormetazepam-Bedingung gelten. Außerdem dient diese Bedingung als Vergleich zur Abschätzung der Stärke einer möglicherweise gemessenen Tiaprid-Wirkung.

5.1.1. Wirksamkeit von Tiaprid als Schlafmedikament

In der Gesamtstichprobe von 29 Patienten konnte keine Wirkung von Tiaprid auf subjektive oder objektive Schlafparameter gemessen werden. Es gab in keinem der untersuchten Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen der Plazebo- und der Tiaprid-Bedingung. Bei einigen Parametern war ein signifikanter Unterschied zwischen der Lormetazepam- und der Tiaprid-Bedingung feststellbar. Dies waren bezüglich der subjektiven Schlafkennwerte die Schlafzeit, die im Schlafragebogen-A angegeben wurde, sowie die aus dem Schlafragebogen-A errechnete Schlafeffizienz. Allerdings erreichten diese Unterschiede das Signifikanzniveau nur in den paarweise durchgeführten Vergleichen. Bezüglich der objektiven Schlafkennwerte fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Lormetazepam und Tiaprid für die Schlafzeit, die Schlafeffizienz, die Bewegungszeit, die Wachzeit, den Anteil an Stadium zwei an der Schlafperiode und die REM-Dichte. Alle diese Unterschiede waren jedoch jeweils auf einen signifikanten Unterschied zwischen Lormetazepam und Plazebo zurückzuführen. Zusätzlich fand sich ein Trend zu einer längeren Schlaflatenz unter Tiaprid gegenüber der Lormetazepam-Bedingung, die auf eine geringfügige, nicht signifikante Verbesserung unter Lormetazepam und eine ebenfalls nicht signifikante Verschlechterung unter Tiaprid zurückzuführen war. Außer bei der Bewegungszeit und der REM-Dichte, die in ihrer Valenz zunächst unklar sind, wies der Unterschied zwischen Lormetazepam und Tiaprid jeweils in Richtung eines besseren Schlafs unter Lormetazepam. Die Bewegungszeit, das heißt die relative Anzahl der Epochen, die zu mehr als 50 Prozent durch Bewegungsartefakte gestört waren, war unter Lormetazepam größer als unter Tiaprid. Einen Hinweis darauf, dass

ein gesünderer Schlaf mit mehr Bewegung einhergeht, könnte der Befund liefern, dass die aktigraphisch gemessenen Körperbewegungen im Schlaf in einer Studie bei psychisch stabilen Versuchspersonen stärker ausgeprägt waren als bei psychisch labilen Personen (Othmer, 1965). In der vorliegenden Studie fand sich jedoch keine eindeutige Richtung der Korrelationen zwischen der Bewegungszeit und subjektiven Schlafparametern, so dass eine Veränderung der Bewegungszeit hier keine positiven oder negativen Auswirkungen auf das Schlafempfinden der Probanden hatte.

Es gibt einige Hinweise, dass eine erhöhte REM-Dichte mit einer erleichterten Weckbarkeit im REM-Schlaf einhergeht: Die REM-Dichte nimmt normalerweise über die Schlafzeit hinweg zu und bei REM-Schlaf-Entzug ist der nachgeholt REM-Schlaf zunächst relativ arm an Augenbewegungen (Feinberg et al., 1987). In der vorliegenden Studie zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der REM-Dichte und den gemessenen Parametern des subjektiven Schlafempfindens. Von den 18 bestimmten Korrelationskoeffizienten zeigte nur einer in die entgegengesetzte Richtung und dieser war kleiner als 0,1. Dieser Zusammenhang zeigt, dass eine geringere REM-Dichte, die normalerweise einen relativen Schlafmangel anzeigt, von den Patienten der Studie als unangenehm empfunden wurde. Die höhere REM-Dichte unter Tiaprid gegenüber Lormetazepam bedeutet also eine bessere Schlafqualität unter diesem Medikament, was aber auf die Reduktion der REM-Dichte unter Lormetazepam zurückzuführen ist, da der Vergleich der REM-Dichte unter Tiaprid und Placebo keinen signifikanten Unterschied zeigte.

Die Analyse der Ergebnisse der Gesamtstichprobe erbrachte innerhalb des gewählten Cross-over-Designs insgesamt keinen Hinweis auf die Wirksamkeit von Tiaprid als schlafförderndes Medikament.

5.1.2. Wirksamkeit von Lormetazepam als Schlafmedikament

Im Vergleich zur Placebo-Bedingung konnte unter Lormetazepam eine Verbesserung bezüglich einer Reihe von subjektiven und objektiven Schlafparametern festgestellt werden. Die Faktoren Schlafqualität (SQ) und Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf (GES), sowie die Schlafzeit und die Schlafeffizienz aus dem Schlaffragebogen-A waren unter Lormetazepam gegenüber Placebo positiv verändert, ebenso die Selbsteinschätzung des Schlafs auf der visuellen Analogskala. Dies stellt eine Replikation der Ergebnisse aus der Studie von Franz et al. (1995) dar, die Verbesserun-

gen der subjektiven Schlafqualität unter Lormetazepam auf einer visuellen Analogskala gefunden hatten. Dabei wurden diese Veränderungen in der vorliegenden Studie schon unter einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg des Medikaments gegenüber 2 mg in der Studie von Franz et al. gefunden, allerdings waren für die subjektiven Schlafparameter nur die post-hoc durchgeführten Paarvergleiche zwischen den Substanzen signifikant. Der Gesamteffekt über alle drei Substanzbedingungen zeigte nur eine Tendenz zu einem statistisch signifikanten Unterschied.

Verbesserungen der objektiven Schlafparameter unter Lormetazepam fanden sich bezüglich der Schlafzeit, der Schlafeffizienz, der Wachzeit, des Anteils an Stadium zwei an der Schlafperiode und tendenziell auch bezüglich der morgendlichen Wachzeit. Die Veränderungen bezüglich der Bewegungszeit und der REM-Dichte unter Lormetazepam gegenüber Plazebo wurden im vorhergehenden Kapitel besprochen. Die hier beobachteten Veränderungen bezüglich der objektiven Schlafparameter unter Lormetazepam stimmen mit den aus der Literatur bekannten Benzodiazepin-Wirkungen überein (Uchida et al., 1996; Misaki et al., 1998; Lancel, 1999 und Gottesmann, 2002). Die in der Literatur beschriebene Abnahme der Schlaflatenz unter Lormetazepam ließ sich in dieser Studie nicht replizieren, ebenso nicht die erwartete Abnahme des Tiefschlafanteils. Die Tatsache, dass der erwartete Einfluss des Lormetazepam auf den Tiefschlaf nicht auftrat, kann möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass diese Schlafstadien in der Altersgruppe über 55 Jahre nach den Polysomnographie-Auswertekriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) relativ selten auftraten, was zum Teil ein physiologischer Alterseffekt ist und zum Teil an der Abnahme der Amplitude von EEG-Spannungen mit zunehmendem Alter liegt (Webb und Dreblow, 1982). In der Stichprobe von 29 älteren Patienten, die an der Studie teilnahmen, erreichten vier Patienten unter keiner der drei Medikationsbedingungen nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales ein Tiefschlafstadium. Weitere 19 Patienten erreichten unter keiner Bedingung das Schlafstadium vier und nur drei Patienten erreichten unter allen drei Medikationsbedingungen nach dem 75-Mikrovolt-Kriterium alle Schlafstadien. Daraus resultierte eine sehr ausgeprägte Streuung der Werte für den Anteil an Tiefschlaf unter den drei Bedingungen, was die Identifizierung eines Unterschieds verhindert haben könnte.

Von den erwarteten Effekten des Lormetazepam auf den REM-Schlaf mit Reduktion des Anteils an REM am Gesamtschlaf, einer Verlängerung der REM-Latenz und einer Reduktion der REM-Dichte (Gaillard et al., 1973) war in der vorliegenden

Studie nur letzterer Effekt nachweisbar. Feinberg et al. (2000) argumentieren, dass die Abnahme des Anteils an REM-Schlaf unter Benzodiazepinen ein Artefakt der visuellen Auswertetechnik sein könnte und in Wirklichkeit die reduzierte REM-Dichte widerspiegelt, da die Identifizierung von REM-Schlaf-Epochen ohne schnelle Augenbewegungen schwerer fällt und sie möglicherweise als Non-REM-Schlaf oder Wachzeit fehlinterpretiert werden können.

Über den Einfluss von Benzodiazepinen auf die Bewegungszeit gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Saletu et al. (2005) fanden eine Zunahme an Bewegungszeit unter Clonazepam, während in einer Studie von Seppala et al. (1993) die Bewegungszeit, die allerdings mechanisch und nicht im EEG bestimmt wurde, bei älteren Patienten mit einer Schlafstörung unter Midazolam und Flunitrazepam abnahm.

5.2. Mögliche Ursachen für das Fehlen eines Wirksamkeitsnachweises für Tiaprid als Schlafmedikament

Die vorliegende Studie war als Nachfolgerstudie der Pilotstudie von Franz et al. (1995) konzipiert, die bei gerontopsychiatrischen Patienten eine Verbesserung des subjektiven Schlafs, gemessen durch Selbst- und Fremdbeurteilung, gefunden hatte. Die Stärke des Effekts unter Tiaprid war dabei mit der unter Lormetazepam vergleichbar. Im Gegensatz zu dem klaren Nachweis einer Wirksamkeit des Tiaprid als Schlafmedikament in der Pilotstudie konnte dieses Ergebnis jedoch weder für die subjektiven Schlafparameter noch für einen polysomnographisch gemessenen Parameter repliziert werden. Im Folgenden sollen mögliche Ursachen für das Fehlen eines Nachweises der Wirksamkeit von Tiaprid als Schlafmedikament in der vorliegenden Studie diskutiert werden.

5.2.1. Ungenügende Ausbalancierung der Substanzen über die Messnächte

Durch den nachträglichen Ausschluss von Patienten aus der Studie wegen Abbruch oder Screeningfehlern war die Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte nicht vollständig gleich, obwohl statistisch gesehen zufällig. Diese Verteilung unterschied sich außerdem auch bezüglich verschiedener Schlafparameter, da nicht alle Patienten alle Fragebögen vollständig ausfüllten und es so zu zusätzlichen Schwankungen der Stichprobengröße bezüglich der subjektiven Schlafparameter kam. Bei

den objektiven Schlafparametern kam es zu einer weiteren Reduktion der Stichprobengröße für die Parameter REM-Latenz und REM-Dichte, da bei zwei Patienten in jeweils einem Polysomnogramm kein REM-Schlaf nachweisbar war.

Tabelle A21 im Anhang zeigt die Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte für die 29 in die Auswertung eingehenden Patienten. Es zeigt sich, dass Tiaprid zum Beispiel zur zweiten Messnacht 1,4 mal seltener gegeben wurde als zur ersten Nacht. Lormetazepam und Plazebo waren gleichmäßiger auf die Messnächte verteilt. Die Verteilung der Substanzen auf die drei Messnächte bezüglich der Variablen mit geringeren Fallzahlen wegen einzelner fehlender Werte sind in den Tabellen A22 bis A26 im Anhang dargestellt. Bei Nachweis eines Einflusses des Messzeitpunkts auf einen Parameter könnte bei der ungleichen Verteilung vor allem des Tiaprid auf die Messnächte also eine Substanzwirkung verdeckt werden. Wegen der dann zu geringen Fallzahlen für die einzelnen Bedingungen konnte der Reihenfolgeeffekt jedoch nicht für die Medikationsbedingungen getrennt untersucht werden. Daher wurde rein exploratorisch der Zeiteffekt über alle Bedingungen gemeinsam dargestellt, wobei eine Konfundierung der Zeit- und der Medikationsbedingung in Kauf genommen werden musste. Die Interpretation der Ergebnisse dieser Untersuchung, die im Anhang dargestellt ist werden (siehe Abbildungen A1 bis A4 und Tabellen A27 bis A29), muss deshalb unter diesem Vorbehalt erfolgen.

Da der Schlaf in einer fremden und artifiziellen Umgebung wie einem Schlaflabor zunächst schlechter wird (Agnew et al., 1966 und Bliwise et al., 1983), wurde, wie allgemein bei Schlaflaboruntersuchungen üblich, die erste Nacht im Schlaflabor nicht in die Auswertung der Studie mit einbezogen, sondern als Adaptationsnacht nur zum Ausschluss einer relevanten atembezogenen Schlafstörung ausgewertet. Dennoch könnte sich ein Adaptationsprozess mit immer besser werdendem Schlaf über die gesamte Studie hin fortsetzen. Ein solcher Effekt konnte jedoch für keinen der Schlafparameter gezeigt werden. Es zeigte sich eher ein schlechterer Schlaf in der zweiten Messnacht, der aber bezüglich der subjektiven Schlafparameter nur tendenziell in einer geringeren Verbesserung der Schläfrigkeit am Morgen gegenüber dem Abend zuvor nachweisbar war. Bezüglich der objektiven Schlafparameter fand sich ebenfalls nur eine Tendenz zu einer statistischen Nachweisbarkeit für Unterschiede zwischen den Messnächten für die Schlafzeit und die Schlafperiode. Dabei war der Schlaf jeweils in der dritten Nacht am besten und in der zweiten Messnacht am schlechtesten. Der einzige Unterschied, der das Signifikanzniveau erreichte, war

eine geringere REM-Dichte in der dritten Messnacht gegenüber der ersten und tendenziell auch gegenüber der zweiten Messnacht. Wenn eine erhöhte REM-Dichte einen erholsameren Schlaf anzeigt, kommt es hier also zu einer zunehmenden Verschlechterung des Schlafs, die nicht mit der Adaptation an die Laborbedingung erklärt werden kann. Da die Mehrzahl der Patienten in der Stichprobe wegen einer depressiven Erkrankung in stationärer Behandlung waren und die REM-Dichte während einer akuten Depression erhöht ist (Lauer et al., 1990), könnte eine Reduktion der REM-Dichte über die Zeit der Studie hinweg ein Ausdruck der Besserung der depressiven Symptomatik sein. Dies ist um so wahrscheinlicher, als auch die Patienten ihre Depressivität auf der Depressionsskala (DS¹) über die drei Messzeitpunkte hinweg als immer besser einschätzten (siehe Tabelle A31 und Abbildung A5 im Anhang). Tiaprid wurde in der Substichprobe von Patienten mit REM-Schlaf in der ersten Nacht nur wenig häufiger gegeben als in der dritten Nacht. Durch den möglichen Effekt einer Besserung der Depression auf die REM-Dichte ergäbe sich hieraus eher eine Überschätzung der REM-Dichte unter Tiaprid gegenüber Lormetazepam, das in der dritten Nacht am häufigsten gegeben wurde. Die Möglichkeit, dass ein Effekt des Tiaprid auf den REM-Schlaf durch Reihenfolgeeffekte nicht entdeckt wurde, ist somit weitgehend auszuschließen.

Da Tiaprid außerdem in allen für die Auswertung der subjektiven und objektiven Schlafparameter herangezogenen Substichproben zum zweiten Messzeitpunkt seltener gegeben wurde, als zumindest zum ersten und meist auch zum dritten Messzeitpunkt, kann dieser Effekt den fehlenden Wirkungsnachweis des Tiaprid auch auf die anderen Schlafparameter nicht erklären.

5.2.2. Unzureichende Dosierung von Tiaprid

In der Studie von Franz et al. (1995) wurde eine feste Dosierung von 2 mg Lormetazepam bzw. 400 mg Tiaprid gegeben. In der vorliegenden Studie wurde, um das Risiko eines Auftretens von Nebenwirkungen zu minimieren, die Möglichkeit zur variablen Dosierung durch die Studienärzte gegeben und der Dosisbereich auf 0,5 bis 1 mg für Lormetazepam und 150 bis 300 mg für Tiaprid festgesetzt.

Die Analyse der Substichprobe mit einer höheren Dosierung beider Medikamente zeigte für Tiaprid eine Verschlechterung der subjektiven Schlafbeurteilung durch den Studienarzt in der CGI gegenüber Lormetazepam und Plazebo. Eine Verbesserung

des Schlafs zeigte sich nur in einer Tendenz zu einem höheren Anteil an Stadium zwei unter Tiaprid gegenüber Plazebo.

Unter der höheren Dosis Lormetazepam wurden dagegen in mehreren Parametern signifikante Verbesserungen gegenüber Plazebo gefunden: Die Verbesserung der Schlafqualität (SQ) sowie der Schlafzeit und der Schlaffeizienz im Schlafragebogen waren unter der höheren Dosierung signifikant nachweisbar. Außerdem wurde die Verbesserung bezüglich der CGI-Schlafstörung signifikant und es zeigte sich eine Tendenz zu einer Verbesserung der psychischen Erschöpftheit am Abend (PSYA). Bezüglich der objektiven Schlafparameter ließ sich für Lormetazepam unter der höheren Dosierung nun auch der erwartete Effekt einer Verbesserung der Schlaflatenz nachweisen. Die übrigen schon in der Gesamtstichprobe nachweisbaren Unterschiede waren bis auf die positive Auswirkung auf das morgendliche Früherwachen weiterhin nachweisbar.

Nicht erwartet war der Einfluss der höheren Dosis Lormetazepam auf den REM-Schlaf: Der Anteil des REM-Schlafs war erhöht und die REM-Latenz tendenziell unter Lormetazepam verkürzt. Möglicherweise ist dies jedoch ein Artefakt der Reihenfolge der Messzeitpunkte: Durch eine zunehmende Verbesserung der depressiven Symptomatik während der Studie könnte eine zunehmende Reduktion des REM-Schlafs von der ersten zur letzten Messnacht erklärt werden. Lormetazepam wurde zum ersten und Tiaprid zum letzten Messzeitpunkt häufiger gegeben. Es käme somit zu einer Überschätzung des REM-Schlafs unter Lormetazepam und einer Unterschätzung unter Tiaprid.

Mögliche Dosiseffekte können auch durch den Vergleich der beiden Dosisgruppen untersucht werden. Die Subgruppen waren jedoch mit neun Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosierung und 13 Patienten in der Gruppe mit höherer Dosierung relativ gering. Außerdem ist bei einem Vergleich der Dosisgruppen zu bedenken, dass die Wahl der Dosis durch den Prüfarzt aufgrund der voraussichtlichen Schwere der Schlafstörung und der voraussichtlichen Verträglichkeit der Medikamente gewählt wurde. Letztere Entscheidung wurde auch aufgrund von medizinischen Begleiterkrankungen und –medikationen getroffen, die sich wiederum auf die Art und Schwere der Schlafstörung auswirken können. Insgesamt ist somit die Höhe der Dosierung nicht unabhängig von den gemessenen Schlafkennwerten, so dass die Ergebnisse des Dosisvergleichs nur vorsichtig interpretiert werden dürfen.

Zum direkten Vergleich der Gruppe der Patienten mit der höheren Dosis mit der Gruppe der Patienten mit der niedrigeren Dosis wurde außerdem wegen der kleinen Gruppengrößen und der hierbei erwarteten unterschiedlichen basalen Schlafwerte die Differenz zu den Placebo-Messungen gebildet, so dass keine Aussage über die Wirksamkeit einer Substanz gegenüber Placebo getroffen werden konnte. In den subjektiven Schlafparametern wurde für Tiaprid wie für Lormetazepam ein Trend zu einem positiven Dosiseffekt in der Schlafzeit und der Schlafeffizienz aus dem Schlafragebogen-A festgestellt. Bezüglich der objektiven Schlafparameter fanden sich Dosiseffekte nur in Form von Interaktionen mit der Substanz, wobei sich für Lormetazepam ein positiver und für Tiaprid ein negativer Dosiseffekt ergab. Dies galt für die Schlafeffizienz und den Anteil von REM-Schlaf an der Schlafperiode, die unter einer höheren Dosis Tiaprid ab- und unter Lormetazepam zunahm. Der Anteil der Wachzeit an der Schlafperiode nahm unter einer steigenden Dosis von Lormetazepam ab, während er unter Tiaprid zunahm. Der Effekt auf den REM-Schlaf könnte möglicherweise auf den beschriebenen Verteilungseffekt zurückzuführen sein, da Lormetazepam in der höheren Dosis häufiger in der ersten Nacht gegeben wurde und in der geringeren Dosis häufiger in der dritten Messnacht. Bei Tiaprid war dieses Verhältnis umgekehrt.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Untersuchungen der Dosiseffekte für Tiaprid sehr uneinheitlich. Auch die Tatsache, dass der REM-Schlaf unter dem Benzodiazepin abnahm, obwohl in der Literatur eine Zunahme beschrieben wird (Gottesmann, 2000), spricht dafür, dass die Analyse der Dosiseffekte durch die kleinen Stichprobengrößen der beiden Untergruppen, durch die Reihenfolgeeffekte, die Abhängigkeit der Dosisstufe von den Prüfvariablen und das Verlassen des Cross-over-Designs im Dosisvergleich die gefundenen Effekte nicht mehr valide sind.

Ob Tiaprid in einer höheren Dosis von mindestens 300 mg schlaffördernd wirkt, müsste deshalb im Weiteren durch die Untersuchung einer ausreichend großen Stichprobe, möglichst mit zwei Dosisstufen, geklärt werden.

5.2.3. Inhomogenität der Stichprobe

Eine weitere mögliche Ursache für den fehlenden Nachweis des Tiaprid als Schlafmedikament könnte die zu geringe Homogenität der Patientenstichprobe darstellen. Diese könnte entweder durch zu unterschiedlich ausgeprägte Schlafstörungen oder

durch Unterschiede in anderen Patientenmerkmalen, wie der Grunddiagnose zustande kommen.

Einige Schlafparameter weisen nicht mehr zu steigende Höchstwerte auf, wie zum Beispiel die Schlafeffizienz mit 100 Prozent oder auch die subjektiven Schlafparameter, die alle Maximalwerte haben, in deren Nähe eine weitere Steigerung immer schwerer zu erreichen ist. Unter der Annahme, dass bei einer weniger stark ausgeprägten Insomnie eine mögliche schlaffördernde Wirkung eines Medikamentes schlechter nachweisbar ist, wurde eine Substichprobe der Patienten gebildet, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie über eine relativ schwere Schlafstörung klagten.

Auch in dieser Substichprobe von 19 Patienten zeigten sich jedoch bezüglich der subjektiven Schlafparameter nur Effekte des Lormetazepam gegenüber Plazebo. Lormetazepam war hier in der Schlafzeit und der Schlafeffizienz aus dem Schlaffragebogen-A und tendenziell auch bezüglich der Faktoren Schlafqualität (SQ) und psychische Ausgeglichenheit am Abend (PSYA) Plazebo überlegen. Die visuelle Analogskala zeigte bessere Werte unter Lormetazepam als unter beiden anderen Substanzen und die Fremdeinschätzung mittels Clinical Global Impression (CGI) war unter Lormetazepam besser als unter Tiaprid. Tendenzuell war die CGI unter Tiaprid sogar schlechter als unter Plazebo. Für die objektiven Schlafparameter zeigte sich ein besserer Schlaf unter Lormetazepam gegenüber beiden anderen Bedingungen in der Schlafzeit, Schlafeffizienz, Schlaflatenz und tendenziell der Wachzeit. Im Trend war die Bewegungszeit unter Lormetazepam wiederum verlängert. Der einzige Parameter, für den ein Unterschied zwischen Tiaprid und Plazebo nachgewiesen werden konnte, war die REM-Dichte, die unter Tiaprid größer war als unter beiden anderen Bedingungen.

Die REM-Dichte war jedoch in der Analyse der Messzeitreihenfolge zum ersten Messzeitpunkt signifikant größer als zum letzten Messzeitpunkt. Da Tiaprid zum letzten Zeitpunkt fast nur halb so oft gegeben wurde wie zum ersten Messzeitpunkt, während Plazebo zum letzten Zeitpunkt häufiger gegeben wurden als zum ersten Zeitpunkt, ist es möglich, dass das Ergebnis einer höheren REM-Dichte unter Tiaprid als unter Plazebo in der Substichprobe von Patienten mit einer subjektiv schwereren Schlafstörung ein Artefakt der ungenügenden Ausbalancierung der Substanzen ist. Auch bei dieser Substichprobe kann also in der gegebenen Dosis kein sicherer

Nachweis einer Wirksamkeit des Tiaprid als Schlafmedikament geführt werden. Für Lormetazepam zeigte sich der erwartete Effekt einer deutlicheren Wirksamkeit als in der Gesamtstichprobe.

Wegen der besonderen Auswirkungen auf die polysomnographischen Schlafparameter, durch die sich die Schlafstörung bei Depressionen typischerweise von anderen Schlafstörungen unterscheidet (Lauer et al., 1990), ist eine Substichprobe von akut depressiven Patienten als Kandidat für eine Gruppe, die trotz fehlender Wirksamkeit des Tiaprid in der Gesamtstichprobe dennoch von diesem Medikament profitieren könnte, von Interesse. Außerdem wurden in der Pilotstudie von Franz et al. (1995), die eine positive Wirkung des Tiaprid auf den subjektiven Schlaf fanden, nur depressive gerontopsychiatrische Patienten untersucht.

Es fand sich in dieser Stichprobe jedoch ebenfalls keine Wirkung des Tiaprid gegenüber Plazebo. Auch Lormetazepam zeigte weniger Effekte. Es wirkte gegenüber Tiaprid wachzeitverkürzend und tendenziell positiv auf die Schlafzeit. Interessanterweise fand sich eine hochsignifikante Verkürzung der morgendlichen Wachzeit unter Lormetazepam. Das morgendliche Früherwachen ist ein typisches Symptom der Depression (Lauer et al., 1990). Tatsächlich war die morgendliche Wachzeit mit 22,5 Minuten in der Substichprobe der akut depressiven Patienten unter Plazebo rein deskriptiv betrachtet höher als in der Gesamtstichprobe (16,1 Minuten) oder auch der Substichprobe der Patienten mit subjektiv schwerer Schlafstörung (18,5 Minuten). Da die Stichproben zum großen Teil aus denselben Patienten bestehen, konnte dieser Unterschied allerdings nicht statistisch abgesichert werden.

Abschließend kann gesagt werden, dass keine der untersuchten möglichen Ursachen die Diskrepanz zwischen den von Franz et al. gefundenen positiven Wirkungen des Tiaprid auf subjektive Schlafparameter und der in der vorliegenden Studie fehlenden Wirkung dieses Medikamentes vollständig erklären kann. Die ungleiche Verteilung des Medikaments auf die drei Messnächte konnte als Erklärung ausgeschlossen werden. In Substichproben, die bezüglich der Schlafstörung und der Grunderkrankung homogener waren, zeigte sich ebenfalls keine Wirkung des Tiaprid auf den Schlaf. Eine Dosiswirkung konnte anhand der post-hoc durchgeführten Analysen nicht abschließend untersucht werden. Eine Wirksamkeit in höheren Dosierungen ist somit nicht gänzlich auszuschließen.

Möglicherweise ist aber auch ein methodischer Einfluss der Reihenfolge der Medikationsbedingungen in der Studie von Franz et al. für die Ergebnisse bezüglich der Tiaprid-Wirkung mitverantwortlich. Um ein Auswaschen der zuvor gegebenen Medikation zu erreichen, wurde die Plazebo-Bedingung in dieser Studie fest zwischen die beiden Verum-Bedingungen platziert, die pseudorandomisiert vertauscht wurden. Dadurch war zumindest den Prüfarzten, möglicherweise aber auch dem Pflegepersonal, das die Einschätzungen der Schlafzeit vornahm, die Tatsache bekannt, ob Plazebo oder ein Verum verabreicht wurde. Eine doppelte Verblindung war somit vermutlich nicht mehr gegeben. Die Wirkung des Tiaprid, die sich als Verbesserung gegenüber Plazebo zeigte, könnte daher durch eine unbewusste Erwartungshaltung des ärztlichen und Pflegepersonals im Sinne eines Versuchsleitereffekt zumindest teilweise mitverursacht worden sein.

5.3. Wirkung beider Substanzen auf die subjektive Befindlichkeit und Nebenwirkungen

Die allgemeine Befindlichkeit wurde mit Hilfe eines Selbstratingfragebogens (DS') und eines Fremdratingfragebogens für Depressivität (HAMD-6), sowie eines Selbsteinschätzungsbogens zur Ängstlichkeit (STAI-G) und eines Selbstratingbogens zu psychosomatischen Beschwerden (SCL-90-R, modifiziert) am Morgen nach der Polysomnographie erfasst. Es konnten bezüglich dieser Parameter keine Unterschiede zwischen den drei Medikationsbedingungen festgestellt werden. Auch in der Selbsteinschätzungsskala Self-Assessment Manikin (SAM), die die drei psychischen Qualitäten Valenz, Erregung und Dominanz misst, und abends vor der Polysomnographie sowie am Morgen danach eingesetzt wurde, zeigte sich kein Einfluss der am Abend gegebenen Schlafmedikation. Dies stimmt mit dem fehlenden Nachweis einer Wirkung der Substanzen auf die Faktoren Psychische Erschöpftheit (PSYE) und Psychosomatische Beschwerden (PSS) im Schlafragebogen-A überein. Studien, die einen Zusammenhang zwischen Schlaf und Faktoren der Lebensqualität fanden, waren meist Querschnittsuntersuchungen, die Insomnie-Patienten mit Personen ohne Schlafbeschwerden verglichen (Zammit et al., 1999 und McCall et al., 2000). Möglicherweise war in der vorliegenden Studie der Zeitraum einer möglichen Veränderung des Schlafs mit zwei Nächten, in denen jedes Medikament gegeben wurde, zu kurz. Zumindest konnte aber auch keine relevante akute

Verschlechterung des allgemeinen psychischen und körperlichen Befindens unter einer der Prüfsubstanzen, im Sinne von unerwünschten Nebenwirkungen, festgestellt werden.

Um eventuelle kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu erfassen, wurde vor der Polysomnographie und am Morgen danach jeweils im Sitzen und im Stehen der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen. Auch bezüglich dieser biologischen Parameter fand sich weder als Haupteffekt noch in einer Interaktion mit Zeit, Position oder der Blutdruckphase ein Unterschied zwischen den Medikationsbedingungen. Die Herzfrequenz war wie erwartet im Stehen höher als im Sitzen. Für den Blutdruck ergab sich außer des signifikanten Einflusses der Position ein Unterschied für die Messzeit mit niedrigeren Werten am Morgen. Die Blutdruckamplitude war am Morgen geringer als am Abend. Außerdem gab es einen statistischen Trend zu einer geringeren Blutdruckamplitude im Stehen. Diese Ergebnisse spiegeln zunächst eine geringe, noch im Normbereich liegende hypertone orthostatische Kreislaufreaktion wider. Die übrigen Ergebnisse zeigen die physiologische Situation eines geringeren arteriellen Blutdrucks am Morgen an.

5.4. Wirkung beider Substanzen auf kognitive Leistungen

Bezüglich der Reaktionszeitaufgaben, die eingesetzt wurden, um elementare kognitive Subprozesse der Reizwahrnehmung und -verarbeitung zu untersuchen, zeigte sich ein signifikanter Einfluss der am Abend zuvor gegebenen Medikation auf die Leistung am Morgen nur in einem einzigen Parameter. In der 1-back-Vergleichsaufgabe, bei der der aktuelle Stimulus jeweils mit dem zuletzt präsentierten Stimulus verglichen werden musste (Continuous Matching Task, CMT), war der Prozentsatz an richtigen Lösungen unter Lormetazepam signifikant geringer als unter Plazebo. Die CMT ist in der verwendeten Testbatterie die Aufgabe, die die höchste Anforderung an das Arbeitsgedächtnis stellt (Krieger et al., 2005), da hier durch die Notwendigkeit des Vergleichs zwischen aktuellem und gespeichertem Stimulus eine Manipulation von Gedächtnisinhalten erforderlich ist. Die Beeinträchtigung mnestischer Funktionen ist bei Benzodiazepinen vor allem für längere Gedächtnisperioden beschrieben (Krieger et al., 2003), jedoch ist eine Beeinträchtigung auch von Arbeitsgedächtnisprozessen unter Benzodiazepinen bekannt (Duka et al., 1996).

Unter Tiaprid kam es zu keiner Veränderung der Leistung oder Geschwindigkeit der Aufgabenbearbeitung. Auch aus der Literatur sind keine kognitiven Einschränkungen unter Tiaprid bekannt. In einer Studie von Patat et al. (1999) konnte kein Einfluss einer Einzelgabe von 100 mg Tiaprid auf die Leistung in einem Einfachreaktionstest und einem Arbeitsgedächtnistests (Continuous Performance Test, Digit Symbol Substitution Test, Sternberg Memory Scanning Test) gefunden werden.

Eine Einschränkung der Beurteilbarkeit der Ergebnisse der Reaktionszeitaufgaben stellt die durch die Reduktion der Stichprobe ungleiche Verteilung der Medikationsbedingungen auf die drei Messnächte dar. Lormetazepam wurde in der Substichprobe von 22 Probanden, die alle Reaktionszeitaufgaben bearbeiteten, zum ersten Zeitpunkt fast doppelt so häufig gegeben wie zum dritten. Da erwartet würde, dass die Probanden die Aufgaben, die an den drei Messzeitpunkten in der gleichen Weise präsentiert wurden, durch Übung immer besser bearbeiteten, könnte ein möglicher negativer Einfluss von Lormetazepam auf die Leistung auch in den anderen untersuchten Subprozessen dadurch verdeckt werden. Tiaprid wurde zum ersten Messzeitpunkt wesentlich häufiger gegeben, als zu beiden anderen Zeitpunkten, so dass ein vorhandener negativer Effekt auf kognitive Leistungen dadurch verstärkt würde und somit ausgeschlossen werden kann.

Unter Tiaprid traten in der verwendeten Dosierung also keine negativen Effekte auf die untersuchten kognitiven Subprozesse auf, während unter Lormetazepam eine Reduktion der Leistung im Arbeitsgedächtnis beobachtet werden konnte.

In den Labyrinthaufgaben zeigte sich eine signifikant schlechtere Leistung in Form einer Verlängerung der Bearbeitungszeit der Labyrinth mit verdecktem Wegsystem unter Tiaprid gegenüber Plazebo und Lormetazepam. Dies spiegelt sich auch in einem schlechteren Gedächtnistransfer vom letzten offenen Labyrinth zum ersten Labyrinth mit verdecktem Wegsystem unter Tiaprid wider.

Die zur Untersuchung der Lernfähigkeit eingesetzten Labyrinthstimuli wurden zu jedem Messzeitpunkt als gespiegelte und gedrehte Parallellformen dargeboten. Dennoch sind Lerneffekte über den Verlauf der Studie hin möglich. Auch in der Substichprobe der 25 Patienten, die alle Labyrinthaufgaben bearbeiteten, wurde Lormetazepam über die drei Messtermine hin immer häufiger gegeben, so dass auch hier ein möglicher negativer Einfluss dieses Medikamentes auf die Lernleistung eher unterschätzt würde. Tiaprid wurde dem hingegen in der ersten und dritten Nacht

gleich häufig gegeben, so dass die Verteilung bezüglich möglicher Lerneffekte ausgeglichen ist. Da Plazebo zur letzten Messnacht seltener gegeben wurde, ergäbe sich durch den Vergleich sogar eher eine Überschätzung der Leistung unter Tiaprid durch den Reihenfolgeeffekt. Es bleibt also der Befund einer Verschlechterung der Transferleistung von den offenen Labyrinth auf ein teilweise verdecktes Wegsystem unter Tiaprid.

Die Aufgabe mit den verdeckten Labyrinthstimuli wurde von den Patienten in der Studie etwa um 9.30 Uhr bearbeitet. Dies entspricht mit 11,5 Stunden nach Einnahme fast vier Eliminations-Halbwertszeiten des Tiaprid. Es ist also nicht wahrscheinlich, dass eine akute Tiaprid-Wirkung zum Zeitpunkt der Bearbeitung der Aufgabe für die schlechtere Leistung verantwortlich war. Eher kam es zu einer schlechteren Konsolidierung des Gedächtnisses über Nacht, was am Morgen durch erneutes Lernen nicht kompensiert werden konnte.

Zur Lösung der verdeckten Labyrinth ist es erforderlich, ein räumliches Bild des Stimulus zu speichern und mit dem sich verändernden Ausschnitt zu vergleichen, was den Einsatz räumlicher Gedächtnisspeicher erfordert. Zusätzlich zu diesen expliziten Gedächtnisleistungen sind durch die häufige Wiederholung der Aufgabe in der vorliegenden Studie auch Prozesse des automatisierten, prozeduralen Lernens beteiligt. In der Studie von Franz et al. (1995) hatte die abendliche Gabe von 400 mg Tiaprid keine negativen Auswirkungen auf kognitive Leistungen am Morgen. Gemessen wurde verbale Langzeit- und Kurzzeitgedächtnisleistungen mit dem Nürnberger Altersinventar (NAI, Fleischmann, 1988) und Konzentrationsleistung mit dem Alterskonzentrations-Test (A-K-T, Gatterer, 1987). Diese Leistungen sind jedoch nicht unbedingt mit den in der vorliegenden Studie gemessenen räumlichen Gedächtnisleistungen vergleichbar. Bei Ratten konnte unter sehr hohen Dosierungen von Tiaprid bis 30 mg/kg Körpergewicht auch keine Verschlechterung der räumlichen Gedächtnisleistung im Wasserlabyrinth nachgewiesen werden (Scatton et al., 2001), allerdings wurde dabei keine Konsolidierungsphase während des Schlafs untersucht. In der vorliegenden Studie wurde also erstmals eine Störung kognitiver Prozesse durch Tiaprid gezeigt, die möglicherweise auf eine Verminderung der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten im Schlaf zurückzuführen ist.

Eine Störung von Gedächtnisfunktionen durch Benzodiazepine (Fossen et al., 1983, Krieger et al., 2003) und auch speziell durch Lormetazepam (Allain et al., 2003) ist bekannt. In der Studie von Franz et al. (1995) war die Wiedererkennungslleistung von

Wörtern im NAI sowohl für das Langzeit- als auch das Kurzzeitgedächtnis am Morgen nach abendlicher Gabe von 2mg Lormetazepam gestört. Auch die Leistung von Ratten im Wasserlabyrinth verschlechterte sich unter Benzodiazepin-Gabe (Keith et al., 2003). Dass in der vorliegenden Studie keine negativen Auswirkungen des Lormetazepam auf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten gefunden wurde, lag möglicherweise an der ungünstigen Verteilung der Substanz im Vergleich zu Plazebo auf die drei Messnächte.

5.5. Korrelationen zwischen objektiven und subjektiven Schlafparametern

In der vorliegenden Studie wurde eine gute Korrelation zwischen den gemessenen subjektiven und objektiven Schlafparametern gefunden. Insbesondere globale Maße im Schlafragebogen-A, wie die Faktoren Schlafqualität und Gefühl des Erholtseins, sowie subjektive Schlafzeit und Schlafeffizienz korrelierten gut mit objektiven Schlafparametern. Von den objektiven Schlafmaßen korrelierten besonders die Schlafzeit und die Schlafeffizienz mit subjektiven Schlafparametern, was damit übereinstimmt, dass letztere allgemein als globales polysomnographisches Maß für die Schlafqualität angesehen wird. Des weiteren gab es gute Zusammenhänge der Wachzeit und des Anteils an Stadium zwei-Schlaf mit der subjektiven Schlafwahrnehmung.

Der Schlafragebogen-A stellte sich also insgesamt als ein gutes Instrument zur Selbstbeurteilung des Schlafs dar. Kein so deutlicher Zusammenhang zu objektiven Schlafmaßen konnte bezüglich der Angabe der Schlafqualität auf einer einfachen visuellen Analogskala oder der Fremdeinschätzung mittels der CGI durch den Studienarzt gezeigt werden.

Insgesamt überwiegt in der Literatur der Befund einer schlechten Korrelation zwischen subjektiven und objektiven Schlafparametern bei Insomnie-Patienten (Perlis et al., 1997; Voderholzer et al., 2003 und Tang und Harvey, 2004). Der gute Zusammenhang, der in der vorliegenden Studie gefunden wurde, hängt möglicherweise mit der Tatsache zusammen, dass 26 der 29 untersuchten Patienten unter einer Depression litten. Armitage et al. (1997) und Argyropoulos et al. (2003) fanden für diese Patientengruppe gute Korrelationen zwischen subjektiven und objektiven Schlafmaßen, obwohl auch für depressive Patienten das Gegenteil gezeigt wurde (Rotenberg, 1993 und Rotenberg et al., 2000). Lee et al. (1993) fanden eine Verbesserung subjektiver Schlafparameter bei älteren depressiven Patienten, ohne dass

sich der Schlaf bezüglich der objektiven Schlafparameter verbesserte. Sie begründeten dieses Ergebnis damit, dass sich durch die Verbesserung der depressiven Symptomatik auch negative Kognitionen bezüglich des eigenen Schlafs reduzierten. Neben den unterschiedlichen subjektiven Schlafmaßen, die in den verschiedenen Studien gemessen wurden, könnte daher auch das Ausmaß der Depression für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein.

Dass in dieser Studie ein guter Zusammenhang zwischen subjektiven und objektiven Schlafparametern gefunden wurde, zeigt aber, dass auch bei älteren Patienten mit einer Schlafstörung die Angaben über ihren Schlaf die objektivierbare Störung gut widerspiegeln können und deshalb immer ernst genommen werden müssen.

Wenn man den Zusammenhang zwischen subjektiven und objektiven Schlafparametern nach Unterschieden zwischen den drei Medikationsbedingungen untersucht, fällt auf, dass unter Tiaprid überzufällig mehr Korrelationen zwischen subjektiven und objektiven Messwerten auftraten als unter beiden anderen Bedingungen. Alle diese Korrelationen zeigten in die erwartete Richtung, wobei auch ein vermehrter REM-Schlaf und eine verkürzte REM-Latenz als positiver für die Schlafqualität eingeschätzt wurden. Wie in Kapitel 5.1.1 beschrieben wurde, ist dieser Effekt jedoch weder auf eine relativ zu den anderen Medikationsbedingungen veränderte Einschätzung des Schlafs noch auf einen objektiv besseren oder schlechteren Schlaf unter Tiaprid gegenüber Plazebo zurückzuführen.

Die Tatsache, dass die Einschätzung des Schlafs nach Tiaprid genauer ist als nach Lormetazepam, könnte mit der bekannten amnestischen Wirkung der Benzodiazepine zusammenhängen, dies erklärt jedoch nicht die bessere Einschätzung des Schlafs unter Tiaprid gegenüber Plazebo. Bei der Schizophrenie, bei der in besonders eindrucksvoller Weise die Einsicht in die eigenen psychischen Symptome gestört ist, kann die Selbstwahrnehmung der psychischen Befindlichkeit durch die Gabe von atypischen Neuroleptika gebessert werden (Henry und Ghaemi, 2004). Möglicherweise wird also die genauere Wahrnehmung des eigenen Schlafs durch eine neuroleptikaähnliche Wirkung des Tiaprid vermittelt.

Ob sich hieraus eine klinische Anwendung, zum Beispiel zur Therapie der Fehlwahrnehmung des Schlafzustandes, ergeben könnte, lässt sich aus der vorliegenden Studie nicht direkt ableiten. Das Ergebnis könnte aber als Grundlage für weitere Untersuchungen bei Patienten mit dieser speziellen Schlafstörung dienen.

6. Zusammenfassung

Ein gesunder Schlaf ist für die volle körperliche und psychische Leistungsfähigkeit des Menschen notwendig. Auch bei älteren Menschen treten jedoch häufig Störungen des Schlafs auf. Diese können in Form von primären oder organischen Insomnien oder als Symptome bei psychischen oder körperlichen Erkrankungen vorkommen. Zur Behandlung von Schlafstörungen stehen neben der Therapie der Grunderkrankung, die bei sekundären Schlafstörungen primär erfolgen sollte, und verhaltenstherapeutischen Methoden verschiedene Medikamente zur Verfügung. Die Einsatzmöglichkeiten dieser Medikamente sind jedoch gerade bei älteren Patienten durch ihre unerwünschten Wirkungen, vor allem auf vegetative und kognitive Funktionen, eingeschränkt.

Als alternatives Schlafmedikament für ältere Menschen wurde wegen der fehlenden anticholinergen Wirkung und da keine negativen Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit bekannt sind, das Benzamid-Derivat Tiaprid in einer Pilotstudie untersucht. Es zeigte dabei eine mit Lormetazepam vergleichbare Wirkung auf das subjektive Schlafempfinden. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, diese Ergebnisse polysomnographisch abzusichern und mögliche unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Als Vergleichssubstanz diente erneut Lormetazepam, ein seit langem gegen Schlafstörungen eingesetztes Benzodiazepin.

Es wurden 29 gerontopsychiatrische Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Gießen im Schlaflabor der Klinik in einer Doppelblindstudie untersucht. Die Patienten erhielten in randomisierter Reihenfolge Tiaprid (150 oder 300 mg), Lormetazepam (0,5 oder 1 mg) und Plazebo. Für jede Bedingung wurden zu je einer Nacht polysomnographische und subjektive Schlafdaten erhoben, sowie Befragungen bezüglich der subjektiven Befindlichkeit durchgeführt. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mittels Reaktionszeitaufgaben und einer Labyrinth-Lernaufgabe untersucht.

Weder in den subjektiven noch in den objektiven, polysomnographisch gemessenen Schlafparametern zeigte sich ein positiver Effekt des Tiaprid als Schlafmedikament, während sich die erwarteten Effekte des Lormetazepam mit einer Verbesserung der Schlafzeit, Schlafeffizienz, dem Anteil an Stadium zwei an der Schlafperiode und einer Verringerung der Wachzeit, Vermehrung der Bewegungszeit und Reduktion der REM-Dichte nachweisen ließen. Es fanden sich keine Auswirkungen beider Medika-

mente auf die allgemeine Befindlichkeit oder basale Kreislaufparameter. Die kognitive Leistungsfähigkeit war unter Lormetazepam in Bereich des Arbeitsgedächtnisses vermindert. Unerwarteterweise fand sich auch für Tiaprid eine Störung kognitiver Funktionen, die wahrscheinlich auf eine reduzierte Konsolidierung von Gedächtnisinhalten im Schlaf zurückzuführen war.

Da die Ergebnisse der Schlafuntersuchungen in deutlichem Gegensatz zu den in der Pilotstudie gefundenen Tiaprid-Wirkungen standen, wurden verschiedene methodische Faktoren der vorliegenden Studie als mögliche Einflussfaktoren untersucht: weder durch geringe Störungen in der Ausbalancierung der Messreihenfolge des Cross-over-Designs, noch durch die Inhomogenität der Stichprobe konnte die fehlende Wirkung des Tiaprid erklärt werden. Eine Wirksamkeit in einer höheren Dosis von mindestens 300 mg konnte durch die Ergebnisse der Studie jedoch nicht ausgeschlossen werden. Als Erklärung für die Diskrepanz zu den Ergebnissen der Pilotstudie muss schließlich auch eine Abweichung vom strengen Cross-over-Design in der Pilotstudie in Betracht gezogen werden.

Einen unerwarteten Befund erbrachte die Untersuchung der Korrelation subjektiver und objektiver Schlafparameter, die unter Tiaprid deutlich besser war, was für eine genauere Wahrnehmung des eigenen Schlafs unter diesem Medikament spricht. Ob sich hieraus eine klinische Anwendbarkeit, zum Beispiel zur Behandlung der Fehlwahrnehmung des Schlafzustandes, ableiten ließe, könnte Gegenstand weiterer Studien sein.

Abstract

Healthy sleep is essential for maintaining full mental and physical performance. Sleep disorders are, however, quite frequent also in the elderly population. They occur as primary insomnia, organic sleep disorders or as a symptom of psychiatric or somatic diseases. Possible therapeutic interventions include the treatment of the underlying disorder in the case of secondary insomnias, behavioural therapy and various drugs. The applicability of drugs is limited especially in the elderly population due to unwanted side effects on vegetative and cognitive functioning.

Because of its lack of anticholinergic properties and because no negative side effects on cognitive functioning have been shown, tiapride, a benzamide derivative, was tested in a pilot study for sleep inducing properties. It could be shown that tiapride had positive effects on subjective sleep quality similar to lormetazepam. The aim of the present study was to add polysomnographic evidence to these findings and to detect possible side effects. Lormetazepam, a benzodiazepine that has long been used to treat insomnia, was again utilised as a comparison substance.

Twenty-nine gerontopsychiatric patients of the Psychiatric Clinic of the University Hospital of Giessen were enrolled in a double-blind study in the sleep laboratory of the clinic. They were given tiapride (150 – 300 mg), lormetazepam (0.5 – 1 mg) or placebo in randomized sequence. Under each condition, polysomnographic and subjective sleep parameters were measured, and questionnaires on subjective well-being were completed. Cognitive functioning was measured using reaction time tasks and a maze learning task.

There was no positive effect of tiapride on subjective and on objective, polysomnographic sleep parameters of the subjects. Lormetazepam, however, showed the expected effects: an increase in total sleep time, sleep efficiency, percentage of stage 2 sleep and movement time and a decrease of wake time and REM density. Both drugs had no effects on subjective well-being and basal cardiovascular parameters. Cognitive functioning in the domain of working memory was impaired under lormetazepam. Unexpectedly, there was also an impairment of cognitive functioning under tiapride, most likely in the area of memory consolidation during sleep. Because the results concerning sleep parameters were contrary to the effects of tiapride found in the pilot study, several methodological factors of the present study were examined as possible confounds: neither the slight imbalance of the sequence

in which the substances were administered in the cross-over design, nor the inhomogeneity of the subject sample could explain the missing effects of tiapride as a sleep medication. An efficacy of higher doses of at least 300 mg, however, could not be ruled out by the results of the study. Finally, a methodological deviation from a strict cross-over-design in the pilot study must be taken into account as a possible explanation for the discrepancy in findings.

There was an unexpected finding concerning the correlation between subjective and objective sleep parameters, which was notably stronger under tiapride indicating a more accurate perception of one's sleep under this medication. It could be the subject of future studies to examine the clinical relevance of this finding, for example as a treatment for sleep state misperception.

7. Literaturverzeichnis

- Adam, K., Oswald, I. (1984) Effects of lormetazepam and flurazepam on sleep. *Br J Clin Pharmacol* 17: 531-538
- Agnew, H., Webb, W., Williams, R. (1966) The first night effect: an EEG study of sleep. *Percept Psychophysiol* 2:263–266
- Alexopoulos, G.S., Streim, J., Carpenter, D., Docherty, J.P., Expert-Consensus-Panel-for-Using-Antipsychotic-Drugs-in-Older-Patients (2004) Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 65(Suppl 2):5-99
- Allain, H., Schuck, S., Mauduit, N., Djemai, M. (2001) Comparative effects of pharmacotherapy on the maintenance of cognitive function. *Eur Psychiatry* 16 (Suppl 1):35S-41S
- Allain, H., Bentue-Ferrer, D., Tarral, A., Gandon, J.M. (2003) Effects on postural oscillation and memory functions of a single dose of zolpidem 5 mg, zopiclone 3.75 mg and lormetazepam 1 mg in elderly healthy subjects. A randomized, cross-over, double-blind study versus placebo. *Eur J Clin Pharmacol* 59:179-88.
- American Psychiatric Association (Hrsg.), 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- Ancelin, M.L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A.-M., Touchon, J., Ritchie, K. (2006) Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 332:455-459
- Ancoli-Israel, S., Kripke, D.F., Klauber, M.R., Mason, W.J., Fell, R., Kaplan, O. (1991) Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 14:486–495.
- Ancoli-Israel, S., Gehrman, P., Kripke, D.F., Stepnowsky, C., Mason, W., Cohen-Zion, M., Marler, M. (2001) Long-term follow up of sleep disordered breathing in older adults. *Sleep Med* 2:511-516
- Annett, A. (1970) A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol* 61:303-321.
- Apud, J.A., Masotto, C., Monopoli, A., Ongini, E., Rovescalli, A.C., Racagni, G. (1987) Effects of repeated tiapride administration on anterior pituitary dopamine receptors and prolactin release in the rat. *Pharmacol Res Commun* 192:119-129
- Argyropoulos, S.V., Hicks, J.A., Nash, J.R., Bell, C.J., Rich, A.S., Nutt, D.J., Wilson, S.J. (2003). Correlation of subjective and objective sleep measures at different stages of the treatment of depression. *Psychiatry Res* 120:179-190.
- Armitage, R., Trivedi, M., Hoffmann, R., Rush, A.J. (1997) Relationship between objective and subjective sleep measures in depressed patients and healthy controls. *Depress Anxiety* 5:97–102
- Aserinsky, E., Kleitman, N. (1953) Regular occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118:273-274
- Askenays, J.J.M. (2002) Sleep disturbances in Parkinsonism. *J Neural Transm* 100:125.150

- Autret, A., Lucas, B., Mondon, K., Hommet, C., Cercia, P., Saudeau, D., Toffol, B. (2001) Sleep and brain lesions: a critical review of the literature and additional new cases. *Neurophysiol Clin* 31:356-375
- Baylor, G.W., Cavallero, C. (2001) Memory sources associated with REM and NREM dream reports throughout the night: a new look at the data. *Sleep* 24:165-170
- Bech, P., Gram, L.F., Dein, E., Jacobsen, O., Vitger, J., Bolwig, T.G. (1975) Quantitative rating of depressive states. *Acta Psychiatr Scand* 51:161-170
- Beekman, A.T.F., Copeland, J.R.M., Prince, M.J. (1999) Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiat* 174:307-311
- Belenky, G., Wesensten, N.J., Thorne, D.R., Thomas, M.L., Sing, H.C., Redmond, D.P., Russo, M.B., Balkin, T.J. (2003) Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res* 12:1-12.
- Bellingham, K.C., Funk, G.D. (2000) Cholinergic modulation of respiratory brain-stem neurons and its function in sleep-wake state determination. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27:132-137
- Benkert, O., Hippus, H. (2000) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 2. überarbeitete Auflage. Springer, Berlin
- Bischoff, S., Bittiger, H., Delini-Stula, A., Ortmann, R. (1982) Septohippocampal system: target for substituted benzamides? *Eur J Pharmacol* 79:225-232
- Blake, H., Gerard, R.W. (1937) Brain potentials during sleep. *Am J Physiol* 119:273-274
- Bliwise, D., Carey, E., Dement, W. (1983) Nightly variation in sleep related respiratory disturbance in older adults. *Exp Aging Res* 9:77-81
- Bliwise, D.L: (2000) Normal aging. in: Kryger, M.H., Roth, M.H., Dement, W.C. (Hrsg) Principles and practice of sleep medicine, 3rd edition. W.B. Saunders, Philadelphia, S.26-42
- Borkovec, T.D. (1979) Pseudo (experiential) insomnia and idiopathic (objective) insomnia: theoretical and therapeutic issues. *Adv Beh Res Ther* 2:27-55
- Breastrup, C., Abrechtsen, R., Squires, R.F. (1977) High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature* 269:702-704
- Brunello, N., Armitage, R., Feinberg, I., Holsboer-Trachsler, E., Léger, D., Linkowski, P., Mendelson, W.B., Racagni, G., Saletu, B., Sharpley, A.L., Turek, F., Van Cauter, E., Mendlewicz, J. (2000) Depression and sleep disorders: clinical relevance, economic burden and pharmacological treatment. *Neuropsychobiology* 42:107-119
- Bunke, D. (2001) Insomnie in der Allgemeinarztpraxis. Eine epidemiologische Studie in Freiburg und Göttingen. Inaugural-Dissertation. Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Freiburg i. Br.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J. (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28:193- 213.

- Campbell, S.S., Kripke, D.F., Gillin, J.C., Hrubovcak, J.C. (1988). Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiol Behav* 42:141–144.
- Carskadon, M.A., Dement, W.C., Mitler, M.M., Guilleminault, C., Zarcone, V.P., Spiegel, R. (1976) Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 133:1382-1388
- Carskadon, M.A., Dement, W.C. (1998) Normal human sleep: an overview. In: Kryger, M.H., Roth, M.H., Dement, W.C. (Hrsg) Principles and practice of sleep medicine. W.B. Saunders, Philadelphia, S.3-13
- Chambers, M.S., Atack, J.R., Carling, R.W., Collinson, N., Cook, S.M., Dawson, G.R. (2004) An orally bioavailable, functionally selective inverse agonist at the benzodiazepine site of GABAA alpha5 receptors with cognition enhancing properties. *J Med Chem* 18:5829-5832
- Chouinard, G., Ross-Chouinard A., Annable, L., Jones, B. (1980) The extrapyramidal symptom rating scale. *Can J Neurol Sci* 7:233.
- Christensen, H. (2001). What cognitive changes can be expected with normal aging? *Aust N Z J Psychiatry*, 35, 768-775.
- Cricco, M., Simonsick, E.M., Foley, D.J. (2001). The impact of insomnia on cognitive functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 49:1185-1189.
- Danker-Hopfe, H., Schäfer, M., Dorn, H., Anderer, P., Saletu, B., Gruber, G., Zeitlhofer, J., Kunz, D., Barbanoj, M.-J., Himanen, S. L., Kemp, B., Penzel, T., Röschkje, J., Dorffner, G. (2005) Percentile reference charts for selected sleep parameters for 20- to 80-year-old healthy subjects from the SIESTA database. *Somnologie* 9:3-14
- Davies, M., Bateson, A.N., Dunn, S.M.J. (1996) Molecular biology of the GABA-a receptor: functional domains implicated by mutational analysis. *Front Biosci* 1:d214-d233
- Davis, H., Davis, P.A., Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G. (1939) Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *J Neurophysiol* 2:500-514
- Dawson, G.R., Collinson, N., Atack, J.R. (2005) Development of Subtype Selective GABA_A Modulators. *CNS Spectr* 10:21-27
- Deijen, J.B., Meenstra, M.L., Orlebeke, J.F. (1991) Residual effects of lormetazepam on mood and performance in healthy elderly volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 40:267-271
- Dement, W., Kleitman, N. (1957) Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 9:673-690
- Derogatis, L.R. (1977) SCL-90-R, administration, scoring, and procedures manual-I for the R(evised) version. Johns Hopkins University School of Medicine
- Diaper, A., Hindmarch, I. (2004) A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of a valerian preparation on the sleep, cognitive and psychomotor function of sleep-disturbed older adults. *Phytother Res* 18:831-836

- Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy, M.J., Chairman (1997) ICSD-R - International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association, Rochester, Minnesota
- Dose, M., Lange, H.W. (2000) The benzamide tiapride: treatment of extrapyramidal motor and other clinical syndromes. *Pharmacopsychiatry* 33:19-27
- Drake, C.L., Roehrs, T., Roth, T. (2003) Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview. *Depress Anxiety* 18:163-176
- Drover, D.R. (2004) Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 43:227-238
- Duka, T., Curran, H.V., Rusted, J.M., Weingartner, H.J. (1996) Perspectives on cognitive psychopharmacology research. *Behav Pharmacol* 7:401-410.
- Duncan, G.E., Breese, G.R., Criswell, H.E., Mccown, T.J., Herbert, J.S., Devaud, L.L., Morrow, A.L. (1995) Distribution of (3H) zolpidem binding sites in relation to messenger RNA encoding the K1, L2 and Q2 subunits of GABA-A receptors in rat brain. *Neuroscience* 64:1113-1128.
- Dye, L., Alford, C., Bhatti, J.Z., Hindmarch, I. (1989) The effects of lormetazepam on aspects of memory, sleep and human performance. *Hum Psychopharmacol* 4:267-273
- Edinger, J.D., Krystal, A.D. (2003) Subtyping primary insomnia: is sleep state misperception a distinct clinical entity? *Sleep Med Rev* 7:203-214
- Eggers, C., Rothenberger, A. Berghaus, U. (1988) Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 237:223-229
- Feinberg, I., Floyd, T.C., March, J.D. (1987) Effects of sleep loss on delta (0.3-3Hz) EEG and eye movement density: new observations and hypotheses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 67:217-221
- Feinberg, I., Maloney, T., Campbell, I.G. (2000). Effects of hypnotics on the sleep EEG of healthy adults: new data and psychopharmacologic implications. *J Psychiatr Res* 34:423-438.
- Fleischmann, U.E. (1988) Freie Wiedergabe und Wiedererkennen von Wortmaterial. Eine gerontopsychiatrische Untersuchung zum Zwei-Phasen-Modell der Reproduktion. *Z Gerontol* 21:150-155
- Flicker, C., Serby, M., Ferris, S.H. (1990) Scopolamine effects on memory, language, visuospatial praxis and psychomotor speed. *Psychopharmacology* 100:243-50.
- Foley, D.J. Monjan, A., Simonsick, E.M., Wallace, R.B., Blazer, D.G. (1999) Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6800 persons over three years. *Sleep* 22(Suppl 2):S366-S372
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975). "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189-198
- Fontaine, J, Reuse, J. (1980) The effects of substituted benzamides on frog rectus abdominis. *Eur J Pharmacol* 68:55-60.

- Fossen, A., Godlibsen, O.B., Loyning, Y., Dreyfus, J.F. (1983) Effects of hypnotics on memory. *Pharmacology* 27(Suppl 2):116-126
- Franz, M., Gallhofer, B., Jantscher, M., Laschefski, U. (1995). Insomnia in the depressed elderly: tiapride or benzodiazepines? *Facts and Research in Gerontology* 9:331-341.
- Franz, M., Dlabal, H., Kunz, S., Ulferts, J., Gruppe, H., Gallhofer, B. (2001) Treatment of alcohol withdrawal: tiapride and carbamazepine versus clomethiazole. A pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251:185-192
- Friedman, L., Bliwise, D.L., Yesavage, J.A., Salom, S.R. (1991) A preliminary study comparing sleep restriction and relaxation treatments for insomnia in older adults. *J Gerontol* 46:P1-8
- Gaillard, J.-M., Schulz, P., Tissotz, R. (1973) Effects of three benzodiazepines (nitrazepam, flunitrazepam and bromazepam) on sleep of normal subjects with an automated sleep scoring system. *Pharmacopsychiatry* 6:207-217
- Gaillard, J.-M., Nicolson, A.N., Pascoe, P.A. (1998) Neurotransmitter systems. In: Kryger, M.H., Roth, M.H., Dement, W.C. (Hrsg) Principles and practice of sleep medicine. W.B. Saunders, Philadelphia, S.202-212
- Gais, S., Born, J. (2004) Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem* 11:679-685
- Gallhofer, B., Krieger, S., Lis, S., Hargarter, L., Röder, C., Lammers, C., Meyer-Lindenberg, A. (1997) Cognitive dysfunction in schizophrenia: Maze-solving behavior in treated and untreated patients. *CNS Spectrums* 6:26-42.
- Gatterer, G. (1987) Alters-Konzentrations-Test (AKT). Hogrefe, Göttingen
- Glovinski, P.B., Spielmann, A.J. (1991) Sleep restriction therapy. In: Hauri, P.J. (Hrsg) Case studies in insomnia. Plenum, New York S.49-63
- Görtelmeyer R. (1985) On the development of a standardized sleep inventory for the assessment of sleep. In: Kubicki, S., Herrmann, W.M. (Hrsg) Methods of Sleep Research. Gustav Fischer, Stuttgart, New York: S.93-98.
- Gosselin, M., Lanfranchia, P., Michaud, M., Fantinia, L., Carriera, J., Lavigne, G., Montplaisir, J. (2003) Age and gender effects on heart rate activation associated with periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol* 114:2188–2195
- Gottesmann, C. (2002) GABA Mechanisms and sleep. *Neuroscience* 111:231-239
- Grace, J.B., Walker, M.P., McKeith, I.G. (2000) A comparison of sleep profiles in patients with dementia with Lewi bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 15:1028-1033
- Guilleminault, C., Dement, W.C. (1978) Sleep apnea syndromes and related sleep disorders. In: Williams, R., Karacan, J. (Hrsg) Sleep disorders: Diagnosis and treatment. Wiley & Sons, New York.
- Gutzmann, H., Kuhl, K.P., Kaowski, S., Khan-Boluki, J. (1997) Measuring the efficacy of psychopharmacological treatment of psychomotoric restlessness in dementia: clinical evaluation of tiapride. *Pharmacopsychiatry* 30:6-11

- Hajak, G. (2001) Epidemiology of severe insomnia and its consequences in Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251:49-56
- Hajak, G., Müller, W.E., Wittchen, H.U., Pittrow, D., Kirch, W. (2003) Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 98:1371-1378.
- Hamilton, M. (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62.
- Happe, S. (2003) Excessive daytime sleepiness and sleep disturbances in patients with neurological diseases. Epidemiology and management. *Drugs* 63:2755-2737
- Hasselmo, M.E. (1999) Neuromodulation: Acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 3:351-359
- Hauri, P., Olmstead, E. (1980) Childhood-onset insomnia. *Sleep* 3:58-65
- Hauri, P. (1998) Primary insomnia. In: Kryger, M.H., Roth, M.H., Dement, W.C. (Hrsg) Principles and practice of sleep medicine. W.B. Saunders, Philadelphia, S.442-447
- Hemmeter, U., Müller, M., Bischof, R., Annen, B., Holsboer-Trachsler, E. (2000) Effect of zopiclone and temazepam on sleep EEG parameters, psychomotor and memory functions in healthy elderly volunteers. *Psychopharmacology* 147:384-396.
- Henry, C., Ghaemi, S.N. (2004) Insight in psychosis: a systematic review of treatment interventions. *Psychopathology* 37:194-199.
- Herings, R.M., Stricker, B.H., de Boer, A., Bakker, A., Sturmans, F. (1995) Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 155:1801-1807.
- Hobson, J.A., Pace-Schott, E.F., Stickgold, R. (2000) Dreaming and the brain: Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci* 23:793-1121
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R., Dement, W.C. (1973) Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 10:431- 436.
- Hohagen, F., Rink, K., Kappler, C., Schramm, E., Riemann, D., Weyerer, S., Berger, M. (1993) Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242:329-36.
- Hohagen, F., Montero, R.F., Weiss, E., Lis, S., Schönbrunn, E., Dressing, H., Riemann, D., Berger, E. (1994) Treatment of primary insomnia with trimipramine: an alternative to benzodiazepine hypnotics? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244:65-72
- Hornyak, M., Trenkwalder, C. (2004) Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. *J Psychosom Res* 56:543-548
- Idzikowski, C., Mills, F.J., Glennard, R. (1986) 5-Hydroxytryptamine-2-antagonist increases human slow wave sleep. *Brain Res* 378:164-168.
- Jenner, P., Elliott, P.N.C., Clow, A., Reavill, C., Marsden, C.D. (1978) A comparison of *in vitro* and *in vivo* dopamine receptor antagonism produced by substituted benzamide drugs. *J Pharm Pharmacol* 30:46-48

- Jones, B.E. (1998) Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger, M.H., Roth, M.H., Dement, W.C. (Hrsg) Principles and practice of sleep medicine. W.B. Saunders, Philadelphia, S.121-138
- Jurado, J.L., Luna-Villegas, G., Buella-Casal, G. (1989) Normal human subjects with slow reaction times and larger time estimations after waking have diminished delta sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 73:124-128
- Kafi, S., Gaillard, J.M. (1976) Brain dopamine receptors and sleep in the rat: effects of stimulation and blockade. *Eur J Pharmacol* 38:357-363
- Kales, A., Bixler, E.O., Soldatos, C.R., Mitsky, D.J., Kales, J.D. (1982) Dose-response studies of lormetazepam: efficacy, side-effects, and rebound insomnia. *J Clin Pharmacol* 22: 520-530
- Kales, A., Soldatos, C.R., Bixler, E.O., Kales, J.D. (1983) Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology* 26:121-137
- Kamenski, G., Pichler, I., Zohrer, B., Dobbs, F., Jones, R. (2004) Schlaflosigkeit und Schlafstörungen bei älteren Patienten in der Allgemeinpraxis. *Wien Med Wochenschr* 154:27-31
- Keith, J.R., Pitts, R.C., Pezzuti, T., Galizio, M. (2003) Effects of positive GABA(A) modulators on a multiple-component, repeated-acquisition test of spatial learning. *Behav Pharmacol* 14:67-75.
- King, A.C., Oman, R.F., Rassington, G.S., Bliwise, D.L., Haskell, W.L. (1997) Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 277:32-37
- Kornhuber, H.H., Kornhuber, J., Kim, J.S., Kornhuber, M.E. (1984) Zur biochemischen Theorie der Schizophrenie. *Nervenarzt* 55:11:602-606
- Krieger, S., Lis, S., Gallhofer, B. (2001a) Cognitive sub-processes and schizophrenia: A: reaction time decomposition. *Acta Psychiatr Scand* 104(Suppl. 408):18-27.
- Krieger, S., Lis, S., Gallhofer, B. (2001b) Cognitive sub-processes and schizophrenia: B: maze tasks. *Acta Psychiatr Scand* 104(Suppl. 408):28-41.
- Krieger, S., Lis, S., Meyer-Lindenberg, A. (2003) Neuropsychologische Aspekte der Therapie mit Psychopharmaka. In: Lautenbacher, S., Gauggel, S. (Hrsg) Die Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin
- Krieger, S., Lis, S., Cetin, T., Gallhofer, B., Meyer-Lindenberg, A. (2005) Executive function and cognitive subprocesses in first-episode, drug-naive schizophrenia: an analysis of N-back performance. *Am J Psychiatry* 162:1206-1208.
- Kubicki, S., Haag-Wusthof, C., Rohmel, J., Herrmann, W.M., Scheuler, W. (1987a) Der Einfluss von Lormetazepam, Triazolam und Flunitrazepam auf die schnellen Augenbewegungen, K-Komplexe und Schlafspindeln gesunder Probanden. *EEG-EMG-Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 18:61-67
- Kubicki, S., Herrmann, W.M., Holler, L., Haag, C. (1987b) On the distribution of REM and NREM sleep under two benzodiazepines with comparable receptor affinity but different kinetic properties. *Pharmacopsychiatry* 20:270-277

- Lacks, P., Rotert, M. (1986) Knowledge and practice of sleep hygiene techniques in insomniacs and poor sleepers. *Behav Res Ther* 24:365-368
- Lancel, M. (1999) Role of GABAA receptors in the regulation of sleep: initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists *Sleep* 22:33-42.
- Lang, P.J. (1980) Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: Computer applications. In Sidowski, J.B., Johnson, J.H., Williams, T.A. (Hrsg) Technology in mental health care delivery systems. Ablex, Norwood, NY. S.119-137
- Larsen, J.P., Tandberg, E. (2001) Sleep disorders in patients with Parkinson's disease. Epidemiology and management. *CNS Drugs* 15:267-275
- Lauer, C.J., Krieg, J.C., Riemann, D., Zulley, J., Berger, M. (1990): A polysomnographic study in young psychiatric inpatients: Major depression, anorexia nervosa, bulimia nervosa. *J Affect Disord* 18:235–245.
- Lee, J.H., Reynolds III, C.F., Hoch, C.C., Buysse, D.J., Mazumdar, S., George, C.J., Kupfer, D.J. (1993) Electroencephalographic sleep in recently remitted, elderly depressed patients in double-blind placebo-maintenance therapy. *Neuropsychopharmacology* 8:143–150.
- Lin, J.S. (2000) Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep Med Rev* 4:471–503
- Livingston, G., Blizard, B., Mann, A. (1993) Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London. *Br J Gen Pract* 43:445-448
- Malhotra, A., Crowley, S., Pillar, G., Kikinis, R., White, D.P. (2000). Aging related changes in the pharyngeal structure and function in normal subjects (abstract). *Sleep* 23: A42.
- Mann, K., Bauer, H., Hiemke, C, Roschke, J., Wtzel, H., Benkert, O. (1996) Acute, subchronic and discontinuation effects of zopiclone on sleep EEG and nocturnal melatonin secretion. *Eur Neuropsychopharmacol* 63:163-168
- Martin, J. (2000) Assessment and treatment of sleep disturbances in older adults. *Clin Psychol Rev* 20:783-805
- Maubach, K. (2003) GABA-A receptor subtype selective cognition enhancers. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2:233-239.
- McCall, W.V., Reboussin, B.A., Cohen, W. (2000). Subjective measurements of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep Res* 9:43-48.
- Meier-Koll, A., Bussmann, B., Schmidt, C., Neuschwander, D. (1999) Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Percept Mot Skills* 88:1141-1159
- Mendelson, W.-B. (1993) Pharmacologic alteration of the perception of being awake or asleep. *Sleep* 16:641-646
- Merz, J., Lehrl, S., Galser, V., Erzigkeit, H. (1975) MWT-B - Ein Intelligenzkurztest. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 27:423-428
- Milligan, S.A., Chesson, A.L. (2002) Restless legs syndrome in the older adult. Diagnosis and management. *Drugs Aging* 19:741-751

- Mirakhor, A., Craig, D., Hart, D.J., McIlroy, S.P., Passmore A.P. (2004) Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19:1035–1039.
- Misaki, K., Nakagawa, H., Koshino, Y., Kishi, H., Ota, T., Okuda, K, Kanda, I., Isaki, K., Ito, T. (1998) Effect of flunitrazepam on sleep and memory. *Psychiatry Clin Neurosci* 52:327-332.
- Mishima, K., Okawa, M., Satoh, K., Shimizu, T., Hozumi, S., Hishikawa, Y. (1997) Different manifestations of circadian rhythms in senile dementia of Alzheimer's type and multi-infarct dementia. *Neurobiol Aging* 18:105-109
- Montgomery, P., Dennis, J. (2002) Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003404
- Monti, J.M., Hawkins, M., Jantos, H., D'Angelo, L., Fernandez, M. (1988) Biphasic effects of dopamine D-2 receptor agonists on sleep and wakefulness in the rat. *Psychopharmacology* 95:395-400
- Monti, J.M., Jantos, H., Fernandez, M. (1989) Effects of the selective dopamine D-2 receptor agonist, quinolone on sleep and wakefulness in the rat. *Eur J Pharmacol* 169:61-66
- Morgan, K. (2003) Daytime activity and risk factors for late-life insomnia. *J Sleep Res* 12:231-238
- Morin, C.M., Blais, F.C., Mimeault, V. (1996) Changes in beliefs and attitudes about sleep among insomnia patients treated with cognitive-behaviour therapy and pharmacotherapy. *Sleep Res* 25:169
- Morin, C.M., Mimeault, V., Gagné, A. (1999). Nonpharmacological treatment of late-life insomnia. *J Psychosom Res* 46:103-116.
- National Institute of Mental Health. (1970) 12-CGI. Clinical Global Impressions. In Guy, W., Bonato, R.R. (Hrsg) Manual for the ECDEU Assessment Battery (Rev. Ed.). National Institute of Mental Health, Rockville, Maryland
- Naughton, M.T., Bradley, T.D. (1998) Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 19:99-113
- Neutel, C.I. (1995) Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 5:239-344
- Novak, M., Shapiro, C.M. (1997) Drug-induced sleep disturbances. Focus on nonpsychotropic medications. *Drug Saf* 16:133-149
- Ohayon M.M., Caulet, M. (1996) Psychotropic medication and insomnia complaints in two epidemiological studies. *Can J Psychiatry* 41:457-464
- Ohayon, M.M., Roth, T. (2003) Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 37:9–15
- Okawa, M., Hishikawa, Y., Hozumi, S., Hori, H. (1991). Sleep-wake rhythm disorder and phototherapy in elderly patients with dementia. *Biol Psychiatry* 1:837–840.
- Ongini, E., Bo, P., Dionisotti, S., Trampus, M., Savoldi, F. (1992) Effects of remoxipride, a dopamine D2-antagonist antipsychotic, on sleep-wake patterns and EEG activity in rats and rabbits. *Psychopharmacology* 107:236-242

- Ongini, E., Bonizzoni, E., Ferri, N., Milani, S., Trampus, M. (1993) Differential effects of dopamine D-1 and D-2 receptor antagonist antipsychotics on sleep-wake patterns in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 266:726-731
- Othmer, E. (1965) Persönlichkeit und Schlafverhalten *Psychologia Universalis* 9:1-128
- Ott, H., Oswald, I., Fichte, K., Sastre-y-Hernandez, M. (1986) Visuelle Analogskalen zur Erfassung von Schlafqualität. In: Collegium Internationale Psychiatriae Sclalarum (Ed): Internationale Skalen für Psychiatrie, Beltz, Weinheim
- Overall, J.E., Gorham, D.R. (1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10:799-812
- Park, D.C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson N.S., Smith, A. D., Smith, P. K. (2002) Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and aging* 17:299-320
- Patat, A., Alberini, H., Bonhomme, D., Soubrane, C., Allain, H., Gandon, J.M. (1999) Effects of tiapride on electroencephalograms and cognitive function in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol* 14:199-208
- Perlis, M.L., Giles, D.E., Mendelson, W.B., Bootzin, R.R., Wyatt, J.K. (1997) Psycho-physiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective *J Sleep Res* 6:179-188
- Perlis, M.L., Merica, H., Smith, M.T., Giles, D.E. (2001) Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Med Rev* 5:365-376.
- Petit, D., Gagnona, J.-F., Fantinia, M.L., Ferini-Strambid, L., Montplaisir, J. (2004) Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res* 56:487-496
- Pilcher, J.J., Huffcutt, A.I. (1996) Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep* 19:318-326
- Pollmächer, T., Lauer, C. (1992) Physiologie von Schlaf und Schlafregulation. In: Berger, M. (Hrsg) Handbuch des normalen und gestörten Schlafs. Springer, Berlin Heidelberg, New York. S.1-44
- Polo-Kantola, P., Saaresranta, T., Polo, O. (2001) Aetiology and treatment of sleep disturbances during perimenopause and postmenopause. *CNS Drugs* 15:445-452
- Porteus, S.D. (1914) The Porteus Maze Tests – Vineland Revision. Stoelting, New York
- Ramesh, M., Roberts, G. (2002) Use of night-time benzodiazepines in an elderly inpatient population. *J Clin Pharm Ther* 27:93-97
- Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968) A manual of standardised terminology: techniques and scoring stages of human subjects. Public Health Services; US Government Printing Office, Washington, DC
- Reite, M., Buysse, D., Reynolds, C., Mendelson, W. (1995) The use of polysomnography in the evaluation of insomnia. *Sleep* 18:58-70

- Reynolds III, C.F., Kupfer, D.J., Taska, L.S., Hoch, C.C., Spiker, D.G., Sewitch, D.E., Zimmer, B., Marin, R.S., Nelson, J.P., Martin, D. Morycz, R. (1985) EEG sleep in elderly depressed, demented, and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 20:431-442
- Richardson, G.S., Roehrs, T.A., Rosenthal, L. (2002) Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharm* 22:511-515
- Robert, P., Allain, H. (2001) Clinical management of agitation in the elderly with tiapride. *Eur Psychiatry* 16(Suppl 1):42S-47S
- Rote Liste Service GmbH (Hrsg) 2005. Rote Liste: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Editio Cantor Verlag, Frankfurt (Main)
- Rotenberg, V.S. (1993) The estimation of sleep quality in different stages and cycles of sleep. *J Sleep Res* 2:17–20.
- Rotenberg, V.S., Indursky, P., Kayumov, L., Sirota, P., Melamed, Y. (2000) The relationship between subjective sleep estimation and objective sleep variables in depressed patients. *Int J Psychophysiol* 37:291–297.
- Roth, T., Roehrs, T.A., Stepanski, E.J, Rosenthal, L.D. (1990) Hypnotics and behavior. *Am J Med* 88:43s-46s
- Saletu, A., Parapatics, S., Saletu, B., Anderer, P., Prause, W., Putz, H., Adelbauer, J., Saletu-Zyhlarz, G.M. (2005) On the pharmacotherapy of sleep bruxism: placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies with clonazepam. *Neuropsychobiology* 51:214-25.
- Salzman, C. (2000) Cognitive improvement after benzodiazepine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 20:99.
- Scatton, B., Cohen, C., Perrault, G., Oblin, A., Claustre, Y., Schoemaker, H., Sanger, D.J., Rouquier, L., Porsolt, R. (2001) The preclinical pharmacologic profile of tiapride. *Eur Psychiatry* 16(Suppl 1):29S-34S
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R., Ettinger, M.G., Mahowald, M.W. (1986) Chronic behavioral disorders in human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 9:293-308
- Schoiket, S.L., Bertelson, A.D., Lacks, P. (1988) Is sleep hygiene a sufficient treatment for sleep maintenance insomnia? *Behav Ther* 19:183-190
- Schröder, J., Kratz, B., Pantel, J., Minnemann, E., Lehr, U., Sauer, H. (1998) Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *J Neural Transm Suppl* 54:51-59
- Seppala, M., Alihanka, J., Himberg, J.J., Kanto, J., Rajala, T., Sourander, L. (1993) Midazolam and flunitrazepam: pharmacokinetics and effects on night time respiration and body movements in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 31:170-176.
- Seppala, M., Hyypä, M.T., Impivaara, O., Knuts, L.R., Sourander, L. (1997) Subjective quality of sleep and use of hypnotics in an elderly urban population. *Aging (Milano)* 9:327-34
- Shaw, G.K., Waller, S., Majumdar, S.K., Alberts, J.L., Latham, C.J., Dunn, G. (1994) Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics *Br J Psychiatry* 165:515-523

- Sperling, R., Greve, D., Dale, A., Killiany, R., Holmes, J., Rosas, H.D., Cochiarella, A., Firth, P., Rosen, B., Lake, S., Lange, N., Routledge, C., Albert, M. (2002) Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:455-60.
- Spiegel, R. (1992) Schlafstörungen im Alter. In: Berger, M. (Hrsg) Handbuch des normalen und gestörten Schlafs. Springer, Berlin, Heidelberg, NewYork, S.381-398
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.I., Lushene, R.E. (1970) Manual for the State-Trait Anxiety Inventory, California Consulting Psychologist Press, Palo Alto (CA)
- Steele, J.W., Faulds, D., Sorkin, E.M. (1993) Tiapride: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in geriatric agitation. *Drugs Aging* 3: 460-478
- Stevinson, C., Ernst, E. (2000) Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med* 1:91-99
- Tanaka, H., Taira, K., Arakawa, M., Urasaki, C., Yamamoto, Y., Okuma, H, Uezu, E., Sugita, Y., Shirakawam, S. (2002) Short naps and exercise improve sleep quality and mental health in the elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 56:233–234
- Tang, N.K.Y., Harvey, A.G. (2004) Effects of Cognitive Arousal and Physiological Arousal on Sleep Perception. *Sleep* 27:69-78
- Tractenberg, R.E., Singer, C.M., Cummings, J.L., Thal, L.J. (2003) The Sleep Disorders Inventory: an instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *J Sleep Res* 12:331–337
- Uchida, S., Okudaira, N., Nishihara, K., Iguchi, Y. (1996). Flunitrazepam effects on human sleep EEG spectra: differences in NREM, REM and individual responses. *Life Sci* 58:199-205.
- Vermeeren, A. (2004) Residual effects of hypnotics. Epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs* 18:297-328
- Vestal, R.E. (1997) Aging and pharmacology. *Cancer* 80:1302-1310
- Vitiello, M.V., Moe, K.E., Prinz, P.N. (2002) Sleep complaints cosegregate with illness in older adults. Clinical research informed by and informing epidemiological studies of sleep. *J Psychosom Res* 53:555– 559
- Vitiello, M.V., Larsen, L.H., Moe, K.E. (2004) Age-related sleep change. Gender and estrogen effects on the subjective-objective sleep quality relationships of healthy, noncomplaining older men and women. *J Psychosom Res* 56:503-510
- Voderholzer, U., Al-Shajlawi, A., Weske, G., Feige, B., Riemann, D. (2003) Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety* 17:162-172
- Vogel, G.W. (1984) Sleep laboratory study of lormetazepam. *Psychopharmacology-Supplementum* 1:69-78
- Von Zerssen, D., Köller, D.-M. (1976). Klinische Selbstbeurteilungsskalen (KSb-S) aus dem Muenchener Psychiatrischen Informationssystem (PSYCHIS Muenchen). Paranoid-Depressivitaets-Skala. Parallelfomen PD-S und PD-S'. Depressivitäts-Skala. Parallelfomen D-S und D-S'. Manual. Beltz, Weinheim

- Webb, W.B., Dreblow, L.M. (1982) A modified method for scoring slow wave sleep in older subjects. *Sleep* 5:195-199
- Whitehouse, P.J., Price, D.L., Struble, R.G., Clark, A.W., Coyle, J.T., DeLong, M.R. (1982) Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215:1237-1239
- Wiegand, M.H. (2003) Arzneimittelbehandlung von Schlafstörungen im Alter. *Internist* 44:1187-1192
- Williams, R.L., Karacan, I., Hirsch, C.J. (1974) EEG of human sleep: clinical applications. Wiley & Sons, New York
- Wilson, M.A., McNaughton, B.L. (1994) Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265:676-679
- Wittchen, H.-U., Krause, P., Höfler, M., Winter, S., Spiegel, B., Hajak, G., Riemann, D., Steiger, A., Pfister, H. (2001) NISAS-2000: Die „Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study“. *MMW Fortschr Med* 119:9-19
- Zammit, G.K., Weiner, J., Damato, N., Sillup, G.P., McMillan, C.A. (1999) Quality of life in people with insomnia. *Sleep* 22(Suppl):S379-S385
- Zaudig, M., Mittelhammer, J., Hiller, W. (1989) Strukturiertes Interview für die Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologien nach DSM-III-R und OCD-10: SIDAM. Logomed Verlag, München
- Zimmermann, D.W. (1994) Simplified interaction tests for non-normal data in psychological research. *Br J Math Statistical Psychol* 47:327-335

Anhang

Tab. A1: Stichprobenmerkmale der 10 aus der Auswertung ausgeschlossenen Personen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standartabweichung
Alter (Jahre)	67,3	59	82	8,71
ESRS	0,70	0	4	1,34
CGI ^a	4,4	2	6	1,33
BPRS	33,4	22	46	7,81
HAMD	15,6	9	22	4,70
DS ^c	17,2	6	29	7,79
PSQI ^a	12,7	7	19	3,61
CGI-Schlafstörung	4,7	4	5	0,48
SISCO	50,6	45	55	3,92
MMS	27,5	25	30	2,07
MWT-B	29,9	25	35	3,73
Händigkeit	55,8	21	60	12,26
Geschlecht	8 weiblich, 2 männlich			
Rekrutierung	10 stationär			
Schulbildung				
Hauptschule	7			
Realschule	1			
Gymnasium	2			
psychiatrische Hauptdiagnose (DSM-IV)				
Depression	8	1 mittelgradige depressive Episode (296.22)		
		1 schwere depressive Episode (296.23)		
		1 depressive Episode, teilremittiert (296.25)		
		3 rezidivierende depressive Störung, mittelschwere Episode (296.32)		
		2 rezidivierende depressive Störung, schwere Episode (296.33)		
andere	2	1 Primäre Insomnie (307.42)		
		1 Anpassungsstörung mit vorwiegend depressiver Symptomatik (309.0)		
psychotrope Medikation				
Mirtazapin	4			
Keine psychotrope Medikation	2			
Kombinationen	1		Mirtazapin + Citalopram	
Trizyklische Antidepressiva	1		Amitriptylin	
SSRI	2		Citalopram, Fluoxetin	

Der testweise Ausschluss von Probanden mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=9

Tab. A2: Stichprobenmerkmale der 22 Versuchspersonen, die die **Reaktionszeitaufgaben** vollständig bearbeiteten zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standartabweichung
Alter (Jahre)	62,0	56	77	5,85
ESRS	0,41	0	4	1,01
CGI ^a	5,2	3	6	0,98
BPRS	28,2	20	38	6,00
HAMD	13,8	5	25	5,85
DS'	19,5	6	33	7,94
PSQI ^b	12,0	6	16	2,93
CGI-Schlafstörung	4,7	2	6	0,84
SISCO ^b	52,3	47	55	2,15
MMS ^b	29,0	27	30	0,89
MWT-B	30,1	21	35	4,09
Händigkeit	56,2	16	60	9,36
Geschlecht	13 weiblich, 9 männlich			
Rekrutierung	18 stationär, 4 ambulant			
Schulbildung				
Sonderschule	1			
Hauptschule	14			
Realschule	6			
Gymnasium	1			
psychiatrische Hauptdiagnose (DSM-IV)				
Depression	20	5 leichte depressive Episode (296.21)		
		4 mittelgradige depressive Episode (296.22)		
		1 schwere depressive Episode (296.23)		
		2 depressive Episode, teilremittiert (296.25)		
		1 rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet (296.30)		
		2 rezidivierende depressive Störung, leichte Episode (296.31)		
		3 rezidivierende depressive Störung, mittelschwere Episode (296.32)		
		2 rezidivierende depressive Störung, schwere Episode (296.33)		
Demenz / kognitive Störung	2	2 Demenz vom Alzheimer-Typ, später Beginn (290.0)		
psychotrope Medikation				
Mirtazapin	8			
Keine psychotrope Medikation	5			
Kombinationen	2	1 x Citalopram + Venlafaxin + Opipramol 1 x Mirtazapin + Paroxetin		
Trizyklische Antidepressiva	3	2 x Doxepin 1 x Amitriptylin		
NSRI (Venlafaxin)	3			
Nefazodon	3			

Der testweise Ausschluss von Probanden mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=21, b) N=21

Tab. A3: Stichprobenmerkmale der 25 Versuchspersonen, die die **Labyrinthaufgaben** vollständig bearbeiteten zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standartabweichung
Alter (Jahre)	63,4	56	82	7,12
ESRS	0,36	0	4	0,95
CGI ^a	5,1	3	6	0,96
BPRS	28,8	20	41	6,83
HAMD	13,7	5	25	1,11
DS ^c	19,6	6	33	7,64
PSQI ^b	12,0	16	60	2,96
CGI-Schlafstörung	4,8	2	6	0,83
SISCO ^b	51,8	47	55	2,39
MMS ^b	28,8	26	30	1,11
MWT-B ^b	30,4	22	35	3,44
Händigkeit ^b	56,5	16	60	9,00
Geschlecht	15 weiblich, 10 männlich			
Rekrutierung	21 stationär, 4 ambulant			
Schulbildung				
Sonderschule	1			
Hauptschule	16			
Realschule	7			
Gymnasium	1			
psychiatrische Hauptdiagnose (DSM-IV)				
Depression	22	6 leichte depressive Episode (296.21)		
		3 mittelgradige depressive Episode (296.22)		
		1 schwere depressive Episode (296.23)		
		2 depressive Episode, teilremittiert (296.25)		
		1 rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet (296.30)		
		2 rezidivierende depressive Störung, leichte Episode (296.31)		
		4 rezidivierende depressive Störung, mittelschwere Episode (296.32)		
Demenz / kognitive Störung	3	2 Demenz vom Alzheimer-Typ, später Beginn (290.0)		
		1 kognitive Störung, nicht näher bezeichnet (294.9)		
psychotrope Medikation				
Mirtazapin	7			
Keine psychotrope Medikation	7			
Kombinationen	2	1 x Citalopram + Venlafaxin + Opipramol		
		1 x Mirtazapin + Paroxetin		
Trizyklische Antidepressiva	3	2 x Doxepin 1 x Amitriptylin		
NSRI (Venlafaxin)	3			
Nefazodon	2			
SSRI (Citalopram)	1			

Der testweise Ausschluss von Probanden mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=21, b) N=24

Tab. A4: Stichprobenmerkmale der 24 Patienten, für die die **Vitalwerte** vollständig erhoben wurden zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standartabweichung
Alter (Jahre)	63,4	56	82	7,51
ESRS	0,50	0	4	1,02
CGI ^a	5,2	3	6	0,93
BPRS	30,1	20	51	8,11
HAMD	14,8	5	25	6,08
DS ^c	21,1	6	33	8,17
PSQI ^b	12,4	6	16	2,9
CGI-Schlafstörung	4,8	2	6	0,83
SISCO ^b	51,5	47	55	2,41
MMS ^b	28,8	27	30	0,95
MWT-B ^b	30,3	22	35	3,43
Händigkeit ^b	54,9	16	60	11,95
Geschlecht	14 weiblich, 10 männlich			
Rekrutierung	20 stationär, 4 ambulant			
Schulbildung				
Sonderschule	1			
Hauptschule	17			
Realschule	5			
Gymnasium	1			
psychiatrische Hauptdiagnose (DSM-IV)				
Depression	22	6 leichte depressive Episode (296.21) 4 mittelgradige depressive Episode (296.22) 1 schwere depressive Episode (296.23) 2 depressive Episode, teilremittiert (296.25) 1 rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet (296.30) 1 rezidivierende depressive Störung, leichte Episode (296.31) 3 rezidivierende depressive Störung, mittelschwere Episode (296.32) 4 rezidivierende depressive Störung, schwere Episode (296.33)		
Demenz / kognitive Störung	2	2 Demenz vom Alzheimer-Typ, später Beginn (290.0)		
psychotrope Medikation				
Mirtazapin	7			
Keine psychotrope Medikation	6			
Kombinationen	2	1 x Citalopram + Venlafaxin + Opipramol 1 x Fluoxetin + Trimipramin		
Trizyklische Antidepressiva	3	2 x Doxepin 1 x Amitriptylin		
NSRI (Venlafaxin)	3			
Nefazodon	2			
SSRI (Citalopram)	1			

Der testweise Ausschluss von Probanden mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=20, b) N=23

Tab. A5: Stichprobenmerkmale der 13 Patienten, die die **höhere Prüfdosis** erhielten zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standartabweichung
Alter (Jahre)	65,5	56	82	8,80
ESRS	0,54	0	2	0,88
CGI ^a	5,27	5	6	0,47
BPRS	30,2	23	51	7,38
HAMD	15,4	6	25	6,36
DS'	21,4	10	33	7,96
PSQI	12,8	6	16	2,17
CGI-Schlafstörung	5,0	4	6	0,58
SISCO ^b	51,3	46	55	2,84
MMS ^b	28,4	24	30	1,62
MWT-B ^b	28,8	22	34	4,15
Händigkeit	48,4	16	60	18,50
Geschlecht	7 weiblich, 6 männlich			
Rekrutierung	12 stationär, 1 ambulant			
Schulbildung				
Sonderschule	1			
Hauptschule	7			
Realschule	5			
psychiatrische Hauptdiagnose (DSM-IV)				
Depression	11	2 leichte depressive Episode (296.21) 4 mittelgradige depressive Episode (296.22) 1 rezidivierende depressive Störung, leichte Episode (296.31) 2 rezidivierende depressive Störung, mittelschwere Episode (296.32) 2 rezidivierende depressive Störung, schwere Episode (296.33)		
Demenz / kognitive Störung	2	2 Demenz vom Alzheimer-Typ, später Beginn (290.0)		
psychotrope Medikation				
Mirtazapin	3			
Keine psychotrope Medikation	3			
Kombinationen	3		1 x Citalopram + Venlafaxin + Opipramol 1 x Fluoxetin + Trimipramin 1 x Mirtazapin + Rivastigmin	
Trizyklische Antidepressiva	2		2 x Doxepin	
NSRI (Venlafaxin)	2			

Der testweise Ausschluss von Probanden mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=11, b) N=12

Tab. A6: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den Patienten, die die **höhere Dosis** erhielten. N=13

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	4	5	4	0,46	,977
Lormetazepam	5	4	4		
Tiaprid	4	4	5		

Tab. A7: **PSYA**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den Patienten, die die **höhere Dosis** erhielten. N=12

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	4	4	4	0	1
Lormetazepam	4	4	4		
Tiaprid	4	4	4		

Tab. A8: **Analogscala**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den Patienten, die die **höhere Dosis** erhielten. N=12

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	4	5	3	1,00	,910
Lormetazepam	4	4	4		
Tiaprid	4	3	5		

Tab. A9: **REM-Latenz und REM-Dichte**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den Patienten, die die **höhere Dosis** erhielten. N=12

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	4	5	3	1,50	,827
Lormetazepam	5	3	4		
Tiaprid	3	4	5		

Tab. A10: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den Patienten, die die **geringere Dosis** erhielten. N=9

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	2	5	2	5,33	,255
Lormetazepam	3	1	5		
Tiaprid	4	3	2		

Tab. A11: Stichprobenmerkmale der 19 Personen mit einer **schweren Schlafstörung** (PSQI 12) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standartabweichung
Alter (Jahre)	65,0	56	82	7,96
ESRS	0,58	0	4	1,12
BPRS	30,7	20	51	7,85
CGI ^a	5,2	3	6	0,97
HAMD	14,2	5	25	6,12
DS'	23,2	10	33	7,38
PSQI	14,1	12	16	1,31
CGI-Schlafstörung	4,8	4	6	0,63
SISCO	51,1	46	54	2,39
MMS	28,4	24	30	1,35
MWT-B ^b	29,4	21	35	4,27
Händigkeit	51,6	16	60	15,74
Geschlecht	11 weiblich, 8 männlich			
Rekrutierung	16 stationär, 3 ambulant			
Schulbildung				
Sonderschule	1			
Hauptschule	14			
Realschule	4			
psychiatrische Hauptdiagnose (DSM-IV)				
Depression	17	3 leichte depressive Episode (296.21)		
		4 mittelgradige depressive Episode (296.22)		
		1 schwere depressive Episode (296.23)		
		1 depressive Episode, teilremittiert (296.25)		
		1 rezidivierende depressive Störung, leichte Episode (296.31)		
		4 rezidivierende depressive Störung, mittelschwere Episode (296.32)		
Demenz / kognitive Störung	2	3 rezidivierende depressive Störung, schwere Episode (296.33)		
		2 Demenz vom Alzheimer-Typ, später Beginn (290.0)		
psychotrope Medikation				
Mirtazapin	5			
Keine psychotrope Medikation	5			
Kombinationen	4	1 x Citalopram + Venlafaxin + Opipramol		
		1 x Mirtazapin + Rivastigmin		
		1 x Mirtazapin + Paroxetin		
		1 x Fluoxetin + Trimipramin		
Trizyklische Antidepressiva	1			
Trizyklische Antidepressiva	1 x Doxepin			
NSRI (Venlafaxin)	2			
Nefazodon	1			
SSRI (Citalopram)	1			

Der testweise Ausschluss von Probanden mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=17, b) N=18

Tab. A12: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den Patienten mit **schwerer Schlafstörung** N=19

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	4	7	8	2,21	,697
Lormetazepam	7	6	6		
Tiaprid	8	6	5		

Tab. A13: **PSYA**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den Patienten mit **schwerer Schlafstörung** N=16

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	4	5	7	2,63	,622
Lormetazepam	5	5	6		
Tiaprid	7	6	3		

Tab. A14: **subjektive Schlafzeit und Schlafeffizienz**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den Patienten mit **schwerer Schlafstörung** N=18

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	4	6	8	2,67	,615
Lormetazepam	6	6	6		
Tiaprid	8	6	4		

Tab. A15: **REM-Latenz und REM-Dichte**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den Patienten mit **schwerer Schlafstörung** N=17

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	4	6	7	1,77	,779
Lormetazepam	6	5	6		
Tiaprid	7	6	4		

Tab. A16: Stichprobenmerkmale der 19 Personen mit einer **ausgeprägten depressiven Symptomatik** (HAMD > 10) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Alter (Jahre)	63,5	56	77	6,79
ESRS	0,63	0	4	1,12
BPRS	32,3	20	51	7,94
HAMD	17,1	11	25	5,02
CGI ^a	5,1	3	6	0,93
DS ^c	20,4	6	33	8,60
PSQI ^b	12,2	6	16	2,89
CGI-Schlafstörung	4,7	2	6	0,89
SISCO ^b	51,4	47	55	2,55
MMS ^b	28,8	27	30	1,00
MWT-B ^b	30,3	22	35	3,55
Händigkeit	54,16	16	60	13,26
Geschlecht	12 weiblich, 7 männlich			
Rekrutierung	16 stationär, 3 ambulant			
Schulbildung				
Sonderschule	1			
Hauptschule	13			
Realschule	5			
psychiatrische Hauptdiagnose (DSM-IV)				
Depression	17	3 leichte depressive Episode (296.21)		
		4 mittelgradige depressive Episode (296.22)		
		1 schwere depressive Episode (296.23)		
		1 depressive Episode, teilremittiert (296.25)		
		1 rezidivierende depressive Störung, leichte Episode (296.31)		
		4 rezidivierende depressive Störung, mittelschwere Episode (296.32)		
Demenz / kognitive Störung	2	3 rezidivierende depressive Störung, schwere Episode (296.33)		
		2 Demenz vom Alzheimer-Typ, später Beginn (290.0)		
psychotrope Medikation				
Mirtazapin	5			
Keine psychotrope Medikation	3			
Kombinationen	3	1 x Citalopram + Venlafaxin + Opipramol		
		1 x Mirtazapin + Paroxetin		
		1 x Fluoxetin + Trimipramin		
Trizyklische Antidepressiva	3	2 x Doxepin		
		1 x Amitriptylin		
NSRI (Venlafaxin)	2			
Nefazodon	2			
SSRI (Citalopram)	1			

Der testweise Ausschluss von Probanden mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=17, b) N=18

Tab. A17: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den **akut depressiven** Patienten. N=19

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	7	6	6	1,26	,868
Lormetazepam	7	7	5		
Tiaprid	5	6	8		

Tab. A18: **PSYA**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den **akut depressiven** Patienten. N=16

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	7	3	6	2,63	,622
Lormetazepam	4	7	5		
Tiaprid	5	6	5		

Tab. A19: **subjektive Schlafzeit und Schlafeffizienz**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den **akut depressiven** Patienten. N=18

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	7	5	6	1,00	,910
Lormetazepam	6	7	5		
Tiaprid	5	6	7		

Tab. A20: **REM-Latenz und REM-Dichte**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei den **akut depressiven** Patienten. N=17

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	7	5	5	1,41	,842
Lormetazepam	6	6	5		
Tiaprid	4	6	7		

Tab. 4.21: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei allen in die Auswertung eingehenden Patienten. N=29

	1.Messtermin	2.Messtermin	3.Messtermin	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	9	11	9	0,83	,935
Lormetazepam	9	10	10		
Tiaprid	11	8	10		

Tab. A22: **PSYA**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei allen in die Auswertung eingehenden Patienten. N=25

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	9	8	8	1,68	,794
Lormetazepam	6	9	10		
Tiaprid	10	8	7		

Tab. A23: **subjektive Schlafzeit und Schlafeffizienz**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei allen in die Auswertung eingehenden Patienten. N=27

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	8	10	9	1,33	,856
Lormetazepam	8	10	9		
Tiaprid	11	7	9		

Tab. A24: **visuelle Analogskala**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei allen in die Auswertung eingehenden Patienten. N=28

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	9	11	8	1,71	,788
Lormetazepam	8	10	10		
Tiaprid	11	7	10		

Tab. A25: **REM-Latenz und REM-Dichte**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei allen in die Auswertung eingehenden Patienten. N=27

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	9	10	8	0,67	,955
Lormetazepam	8	9	10		
Tiaprid	10	8	9		

Tab. A26: **DS'**: Verteilung der Substanzen über die drei Messnächte bei allen in die Auswertung eingehenden Patienten. N=28

	1.Messnacht	2.Messnacht	3.Messnacht	Chi ² -Test	
				Chi ²	p
Plazebo	9	10	9	0,86	,931
Lormetazepam	8	10	10		
Tiaprid	11	8	9		

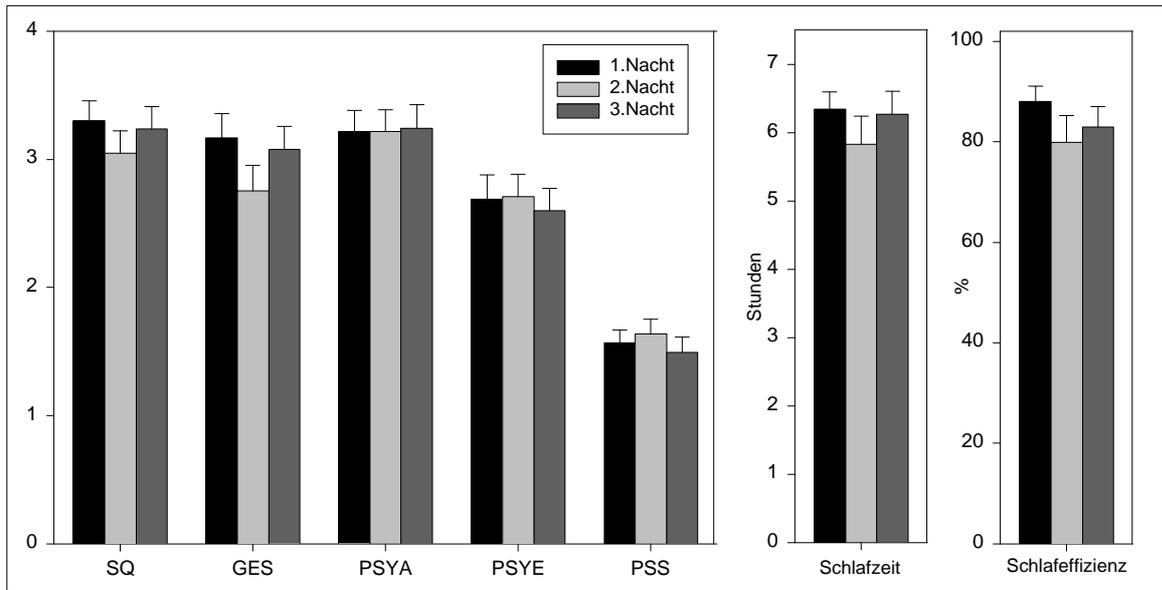


Abb. A1: **Schlaffragebogen A:** Vergleiche der einzelnen Faktoren (SQ=Schlafqualität, GES=Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf, PSYA=psychische Ausgeglichenheit am Abend, PSYE=psychische Erschöpfung am Abend, PSS=Psychosomatische Symptome) und der Schlafzeit und Schlafeffizienz zwischen den **Messterminen**: Mittelwerte und Standardfehler

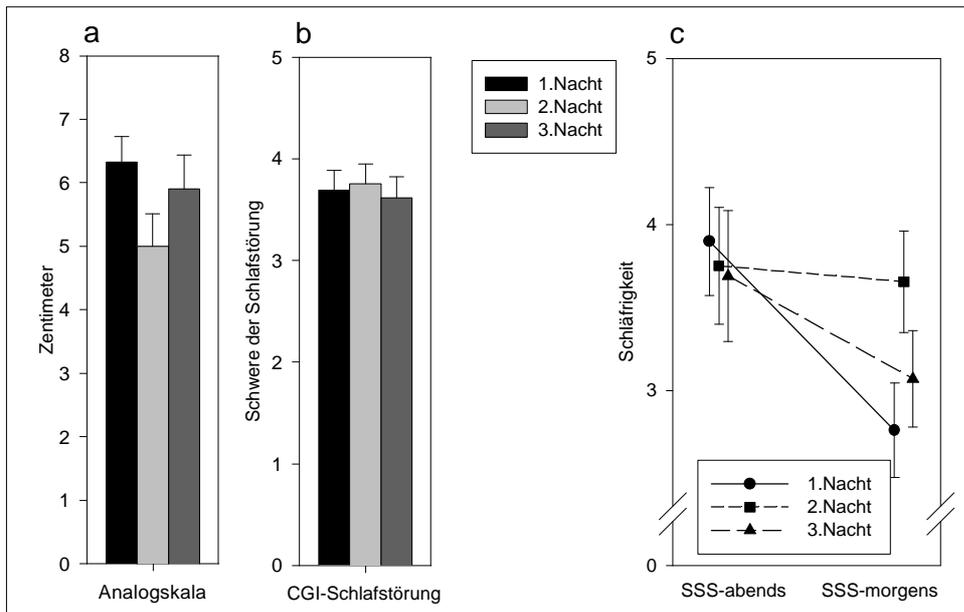


Abb. A2: **subjektive Schlafparameter:** a) visuelle Analogskala, b) CGI-Schlafstörung, c) Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) am Abend und am Morgen – Mittelwerte und Standardfehler; Vergleiche zwischen den **Messterminen**

Tab. A27: **subjektive Schlafparameter.** Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA mit post-hoc-t-Tests zwischen den **Messterminen**. Sofern nicht anders angegeben N=29

einfaktorielle ANOVA		
	F	p
Schlaffragebogen-A		
SQ	0,88	,406
GES	1,65	,203
PSYA ^a	0,01	,979
PSYE	0,20	,813
PSS	1,07	,351
Schlafzeit ^b	1,08	,334
Schlafeffizienz ^b	1,42	,250
visuelle Analogskala ^c	2,29	,112
CGI-Schlafstörung	0,21	,802

Der testweise Ausschluss von Patienten mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=25, b) N=27, c) N=28.

Tab. A28: **Stanford Schläfrigkeitsskala.** Ergebnisse der 3 x 2 ANOVA (N=29)

	3 x 2 ANOVA		Post-hoc Paarvergleiche	
	F	p	2. Nacht / 1.Nacht	3. Nacht / 1.Nacht
Messtermin (1-2-3)	1,37	,262		
Zeit (abends – morgens)	4,36	,046 *		
Messtermin x Zeit	3,08	,068 (*)	4,14	,052 (*)
			2,28	,143

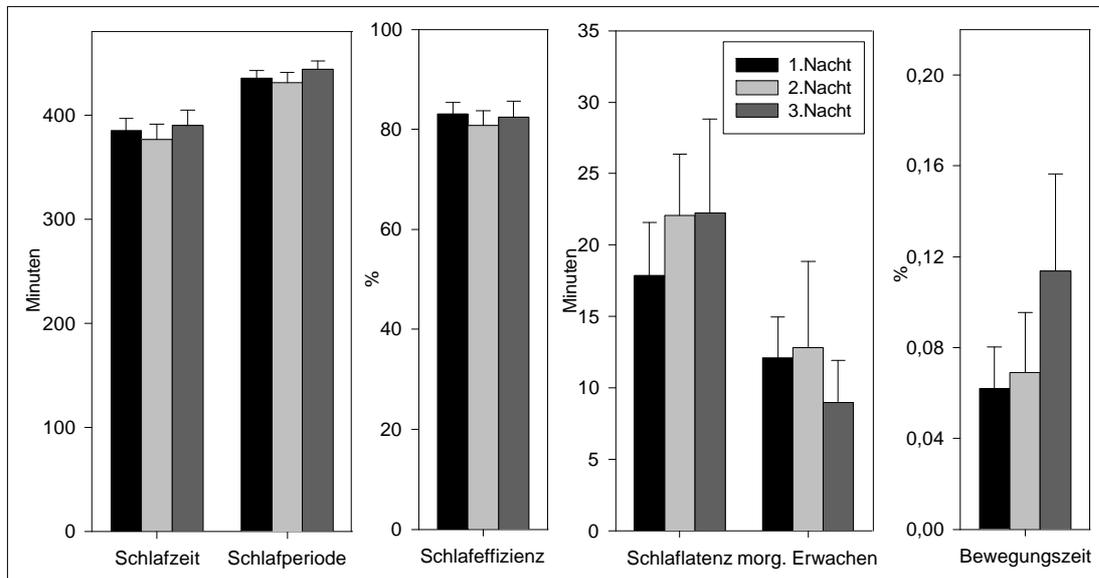


Abb. A3: **polysomnographische Parameter der Schlafkontinuität.** Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den **Messterminen**

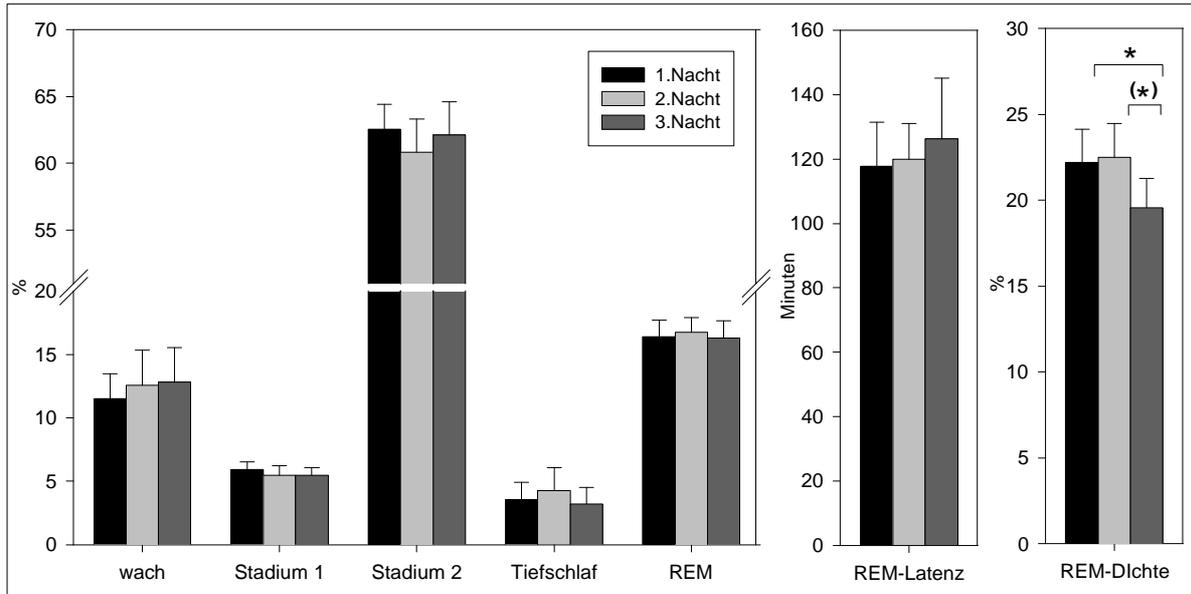


Abb. A4: polysomnographische Parameter der Schlafarchitektur und des REM-Schlafs. Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den Messterminen

Tab. A29: Polysomnographie. Ergebnisse der nonparametrischen Varianzanalyse mit Paarvergleichen zwischen den Messterminen. Sofern nicht anders angegeben N=29

	Friedman-ANOVA		Paarvergleiche Wilcoxon					
	Chi ²	p	1. Nacht / 2. Nacht		1. Nacht / 3. Nacht		2. Nacht / 3. Nacht	
			Z	p	Z	p	Z	p
Schlafkontinuität								
Bettzeit	3,84	,146						
Schlafzeit	5,03	,081 (*)	-0,12	,905	-1,23	,218	-1,40	,163
Schlafperiode	5,12	,077 (*)	-0,47	,639	-1,38	,166	-1,24	,214
Schlafeffizienz	4,41	,110						
Einschlaflatenz	3,18	,204						
Morgendliches Früherwachen	2,82	,244						
Bewegungszeit	2,34	,311						
Schlafarchitektur								
Wachzeit	0,48	,786						
Stadium 1	0,44	,803						
Stadium 2	2,14	,343						
Tiefschlaf	0,62	,735						
REM	0,12	,941						
REM-Schlaf								
REM-Latenz ^a	3,85	,146						
REM-Dichte ^a	8,07	,018 *	-0,41	,683	-2,10	,036 *	-1,92	,055 (*)

a) N=27 aufgrund fehlenden Auftretens von REM-Schlaf bei zwei Patienten

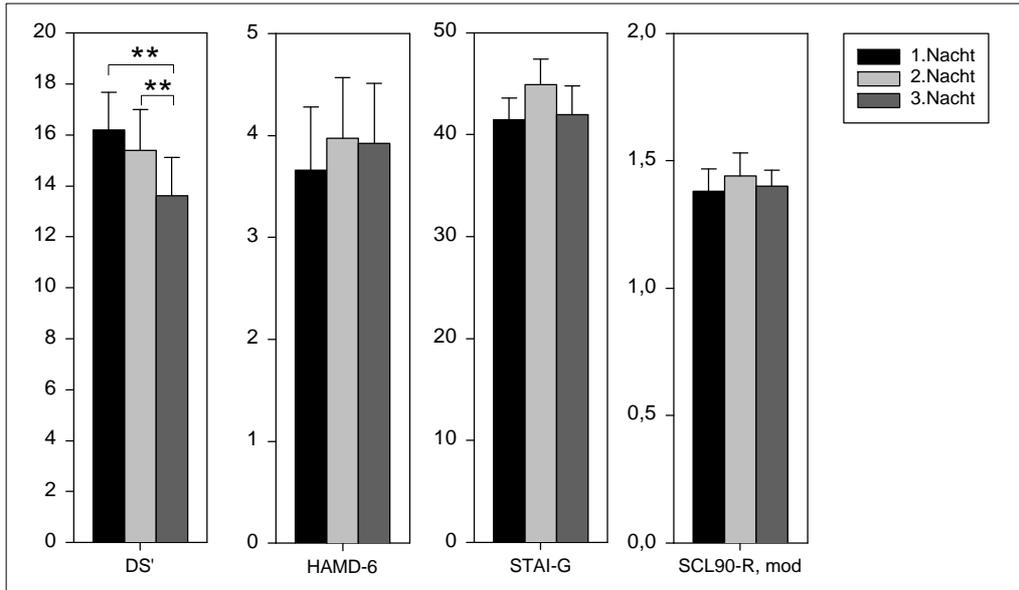


Abb. A5: **Parameter der allgemeinen Befindlichkeit:** Depressionsskala (DS'), Kurzform der Hamilton-Depressionsskala (HAMD-6), Zustandsteil des State-Trait-Angstinventars (STAI-G), modifizierte Hopkins-Symptom-Checkliste (SCL90-R). Mittelwerte und Standardfehler - Vergleiche zwischen den **Messterminen**

Tab. A31: **Parameter der Befindlichkeit.** Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA mit Paarvergleichen zwischen den **Messterminen**. Sofern nicht anders angegeben N=29

	einfaktorielle ANOVA		t-Test		
	F	p	1. Nacht / 2.Nacht	1. Nacht / 3. Nacht	2. Nacht / 3. Nacht
Depressionsskala DS' ^a	4,88	,019 *	0,77 ,450	3,01 ,005 **	2,95 ,006 **
HAMD6	0,24	,769			
STAI-G ^b	1,50	,234			
SCL-90-R, modifiziert ^a	0,37	,655			

Der testweise Ausschluss von Patienten mit fehlenden Einzelwerten führte zu verschiedenen Stichprobengrößen: a) N=28, b) N=27

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Christine Eßlinger

Gießen, 12.4.2006

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med Bernd Gallhofer danke ich für die Bereitstellung des Themas und der Möglichkeiten zur Durchführung dieser Arbeit.

Ganz besonders möchte ich Frau Dipl.-Psych. Dr. Stefanie Lis für die wertvolle inhaltliche Unterstützung, ihre Hilfe bei statistischen Problemen und der Auswertung der Polysomnogramme und ihre Geduld und Motivationshilfen danken.

Herrn Dr. Michael Hahn und Herrn Dr. Christof Schiel danke ich für die Einarbeitung in die EEG-Auswertung und die Mithilfe bei der Patientenrekrutierung und Frau Monika Bechthold und den Zivildienstleistenden des Schlaflabors für die technische Durchführung der Polysomnographien.

Schließlich möchte ich noch Frau Prof. Dr. Dr. Petra Netter danken, die mich vor allem zu Beginn der schriftlichen Ausarbeitung der Arbeit durch inhaltliche Anregungen sehr hilfreich unterstützt hat.

Lebenslauf

Name: Christine Eßlinger
 geboren: 18.4.1968 in Stuttgart

Schulbildung

1974 – 1978: Pestalozzi-Grundschule in Ludwigsburg
 1978 – 1987 Friedrich-Schiller-Gymnasium in Ludwigsburg

Freiwilliges Soziales Jahr

8/87 – 9/88: Sheiling Curative School in Ringwood, Großbritannien

Studium

13.9.88 – 27.4.95: Medizinstudium an der Universität Ulm

AiP-Zeit

1.8.95 – 6.2.96: Junior House Officer in Innerer Medizin im Southern General Hospital in Glasgow, Großbritannien
 6.2.96 – 6.8.96: Junior House Officer in Innerer Medizin in Stobhill Hospital in Glasgow, Großbritannien
 6.8.96 – 5.2.97: Junior House Officer in Allgemein Chirurgie in Hairmyres Hospital in East Kilbride, Großbritannien

Weiterbildungszeit

15.7.97 – 14.7.99: Assistenzärztin in der Neurologischen Abteilung der Bavaria Klinik in Kreischa, Sachsen
 1.8.99 – 31.7.01 Assistenzärztin in der Abteilung Neurologie des Zentrum für Psychiatrie Weinsberg
 seit 1.8.01 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum für Psychiatrie des Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen