

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Insomnie bei neurologischen Erkrankungen

Entwicklungsstufe: S2k

**Federführend: Prof. Dr. Geert Mayer,
Schwalmstadt-Treysa/Marburg**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e.V.

Die medizinisch wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalles. Leitlinien haben daher weder – im Falle von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Falle ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

AWMF-Versionsnr. 5.0

Vollständig überarbeitet: 2. März 2020

Gültig bis: 1. März 2025

(Gültigkeit der Leitlinie wurde am

17.02.2023 nach inhaltlicher Überprüfung

verlängert bis 01.03.2025)

Kapitel: Schlafstörungen

Zitierhinweis

Mayer, G. et al., Insomnie bei neurologischen Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Online: www.dgn.org/leitlinien

(abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

geert.mayer@hephata.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Was gibt es Neues?

Insomnie bei Kopfschmerz

- Es gibt eine Assoziation zwischen Migräne und Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch einerseits und Insomnie andererseits. Bei Spannungskopfschmerz sind die Befunde uneinheitlich.
- Kognitiv-behaviorales Therapietraining für Insomnie (CBTi) (Schlafhygiene und Schlafrestriktion) ist nach einer Pilotstudie wirksam bei chronischer und komorbider Insomnie.
- Eszopiclon reduziert in einer Pilotstudie die nächtliche Wachzeit bei Patienten mit Migräne.

Insomnie bei neurodegenerativen Bewegungsstörungen

- Die Insomnie ist eine der häufigsten assoziierten Schlafstörungen, gefolgt von Hypersomnie, schlafbezogenen Atmungsstörungen, Restless Legs und Parasomnien.
- Störungen der circadianen Rhythmik können neurodegenerativen Erkrankungen um Jahre vorausgehen.
- Derzeit besteht keine ausreichende Datenlage für eine spezifische Pharmakotherapie zur Langzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Parkinson (PK)-Patienten. Zuerst sollten andere Schlafstörungen ausgeschlossen, danach Parkinson-spezifische motorische Komplikationen/Störungen identifiziert und behandelt werden, u.a. eine Verbesserung der nächtlichen Akinese, z.B. durch eine Umstellung auf langwirksame L-Dopa-Präparate und Dopaminagonisten.
- Krankheitsdauer, weibliches Geschlecht und der Gebrauch von Dopaminagonisten können bei PK im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation Insomnie-verstärkende Faktoren sein.
- In kleinen Fallserien hatten verschiedene Antidepressiva (wie Trazodon, Doxepin), Melatonin/Ramelteon und GABA-Agonisten (Eszopiclon/Zolpidem) einen positiven Effekt auf insomnische Beschwerden bei der PK. Duloxetine, Quetiapin und Clozapin haben keinen Effekt auf die Insomnie.

- Die Behandlung mittels CBTi führte in kleineren Interventionsstudien, z.T. in Kombination mit Lichttherapie, zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiven Schlafqualität.
- Durchschlafstörungen bei PK nehmen in Abhängigkeit von der Einnahme von Dopaminagonisten und komorbider Depression in den ersten 5 Jahren der Erkrankung zu.
- Fallserien zeigen nach Tiefer bilatateraler und unilateraler Hirnstimulation im N. subthalamicus eine Besserung der subjektiven Schlafqualität.

Insomnie bei Multipler Sklerose

- Zwischen 12 und 22% aller Patienten mit Multipler Sklerose haben eine Insomnie.
- Insomnie tritt im Vorfeld der MS gehäuft auf und kann ihr bis zu 10 Jahre vorausgehen.
- Weibliches Geschlecht, Angststörung, Fatigue und weitere Komorbiditäten sind häufig mit chronischer Insomnie assoziiert.
- MS-Patienten mit Schlafstörungen berichten über subjektive kognitive Störungen, die in Studien nicht objektiviert werden konnten.
- Unter Corticosteroid-Therapie kann eine Suppression des Melatoninspiegels und damit eine Insomnie auftreten.

Insomnie bei traumatischen Hirnschäden

- Eine Metaanalyse aller Schädel-Hirn-Trauma-Schweregrade zeigt eine Prävalenz von Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen von 50%, eine Insomnie von 29%.
- 95% der Schädel-Hirn-Trauma-Patienten haben in der Akutphase erniedrigte Hypocretinspiegel im Liquor. Das Hypocretindefizit persistiert vor allem bei Patienten mit Narkolepsie-ähnlichen Symptomen.
- Weibliches Geschlecht, eine schlechte prätraumatische Schlafqualität, eine reduzierte Schlafwahrnehmung und Kognition 2 Wochen nach dem Akuttrauma sind prädiktiv für eine chronische Insomnie.
- 42% der Schädel-Hirn-Trauma-Patienten haben in abendlichen Speichelproben einen verminderten Melatoningehalt und eine verzögerte nächtliche Synthese als eine der möglichen Insomnie-Ursachen.

Insomnie bei Epilepsien

- Die Prävalenz der Insomnie bei Epilepsiepatienten beträgt 36–74,4%, meist als chronische Durchschlafstörung.
- 65,5% der Epilepsie-Patienten leiden an einer leichten bis moderaten und 28,9% an einer schweren Insomnie.
- Mit Tiefenhirnstimulation des Nucleus thalami anterior behandelte Epilepsie-Patienten haben unter Stimulation häufigere nächtliche Weckreaktionen als ohne Stimulation.
- In einer kleinen Studie mit 11 Kindern mit Epilepsien führten 9 mg Melatonin zu einer signifikanten Verkürzung der Einschlafzeit.
- Lamotrigin und Brivacetam können vermehrte insomnische Beschwerden verursachen.

Insomnie bei neuromuskulären Erkrankungen

- Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen haben häufiger Insomnien als gesunde Kontrollen.

Insomnien bei Schlaganfall

- Die Daten zum Schlaganfall-Risiko sind in prospektiven Studien für Patienten mit Insomnie auch unter Berücksichtigung konfundierender Faktoren nicht geklärt.
- Das Risiko eines späteren kardio-zerebralen vaskulären Ereignisses ist bei Ein- und Durchschlafproblemen und nicht erholsamem Schlaf leicht erhöht.
- Die Behandlung der Insomnie nach Schlaganfall sollte Verhaltensmaßnahmen beinhalten wie ruhige Atmosphäre in der Nacht mit Schutz vor übermäßigem Licht, am Tag möglichst viel Licht und körperliche Aktivität. Medikamentös sollte mit selektiven Benzorezeptoragonisten (Zolpidem) oder sedierenden Antidepressiva behandelt werden (Amitriptylin, Trazodon, Mianserin, Mirtazapin).
- Akupunktur kann bei der Behandlung der Insomnie hilfreich sein.

Insomnie bei Demenz und Prionenerkrankungen

- Patienten mit einer lang bestehenden Insomnie im Alter von 50–65 Jahren haben ein höheres Demenzrisiko.

- Gebrauch von Hypnotika mit einer langen Halbwertszeit und in einer hohen Dosis erhöht das Demenzrisiko.
- Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen haben sehr häufig weitere komorbide Schlafstörungen und können von deren Behandlung profitieren.
- Melatonin hat laut einer Cochrane-Analyse keinen Effekt auf die Insomnie bei Demenz. Trazodon 50 mg verlängert die Schlafdauer und die Schlaffeffizienz.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Insomnie bei Kopfschmerzen

- Neben der symptomorientierten medikamentösen Therapie wird bei Kopfschmerzen der Einsatz der kombinierten kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) empfohlen.
- Lichttherapie, kognitive Verhaltenstherapie und Melatonin können trotz fehlender belastbarer Daten aus entsprechenden randomisierten, kontrollierten Studien empfohlen werden.
- Eszopiclon, Doxepin, Zolpidem, Trazodon, Ramelteon und Melatonin können zur Behandlung der Insomnie bei PK eingesetzt werden. Die Evidenz bezüglich der Wirksamkeit ist jedoch derzeit noch ungenügend. (Übersicht bei Loddo, 2017; Rodriguez, 2016; Trotti, 2016).
- Die subjektive Schlafqualität kann durch Behandlung mit dem Antipsychotikum Pimavanserin und den Antidepressiva Venlafaxin und Nortriptylin verbessert werden.
- Die Behandlung mit Duloxetin, Quetiapin und Clozapin bei Insomnie wird wegen unzureichender Evidenz der Wirksamkeit nicht empfohlen.
- Lichttherapie mit 1000 bis 7500 Lux für 30 bis 90 Minuten kann zur Behandlung der Insomnie bei neurodegenerativen Erkrankungen empfohlen werden.
- Optimierung der Schlafhygiene, kognitiv-behaviorale Therapie (CBTi), Lichttherapie sowie Melatonin können in der Behandlung der Insomnie eingesetzt werden.

- Die Schlafqualität der Angehörigen/Pflegepersonen sollte ebenfalls evaluiert werden, da Störungen des Schlafes bei den Angehörigen/Pflegenden auch eine Qualitätsminderung der Versorgung bewirken können.

Insomnie bei Multipler Sklerose

- Zur Behandlung der Insomnie bei MS kann die CBTi empfohlen werden.
- Ein probatorischer Einsatz von Melatonin ist möglich.
- Insomnie gilt als Prodromalsymptom für das Auftreten einer MS und sollte bei einer differenzialdiagnostischen Abklärung der Ursachen einer Insomnie mitberücksichtigt werden.

Insomnie bei traumatischen Hirnschäden

- Der Einsatz der kombinierten pharmakologischen und kognitiven Verhaltenstherapie (CBTi) soll erfolgen, wenn es die klinischen Begleitumstände erlauben.

Insomnie bei Epilepsien

- Es sollten vorzugsweise AE eingesetzt werden, die den Schlaf nicht stören.
- Retardiertes Melatonin kann bei Epilepsie-Patienten eingesetzt werden, um die Einschlafzeit zu verkürzen.

Insomnie bei neuromuskulären Erkrankungen

- Insomnien sollten aufgrund ihrer klinischen Relevanz bei FSHD (Fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie), EBM (Einschlusskörpermyositis) und MD2 (Myotone Dystrophie Typ 2) anamnestisch und diagnostisch beachtet werden.

Insomnien bei Schlaganfall

- Therapien mit Echtheit, Benzodiazepinrezeptoragonisten, sedierenden Antidepressiva, kognitiver Verhaltenstherapie und Akupunktur können empfohlen werden.

Insomnie bei Demenz und Prionenerkrankungen

- Für die in der gängigen Praxis verordneten Hypnotika wie Benzodiazepine, Benzodiazepinrezeptoragonisten und Phytotherapeutika konnten keine Studien mit positivem Nutzen für Demenzkranke mit Insomnie gefunden werden. Diese Medikamente sollten primär zu Insomniebehandlung nicht verabreicht werden.
- Unretardiertes, retardiertes Melatonin und Melatoninagonisten sind bei Schlafstörungen von Patienten mit Alzheimer-Demenz nicht indiziert.
- Lichttherapie (2500 Lux Vollspektrum) in Kombination mit 30 Minuten Laufen an mindestens 4 Tagen der Woche wird zur Besserung der Schlafdauer empfohlen.

Inhalt

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | An wen richtet sich die Leitlinie? | 10 |
| 2 | Schlüsselwörter | 10 |
| 3 | Einleitung | 10 |
| 4 | Klassifikation und Definitionen | 11 |
| 4.1 | Begriffsdefinition | 11 |
| 5 | Diagnostik | 13 |
| 5.1 | Medizinische Anamnese/Diagnostik | 13 |
| 5.2 | Psychiatrische/psychologische Anamnese | 14 |
| 5.3 | Schlafanamnese | 14 |
| 5.4 | Aktigraphie | 14 |
| 5.5 | Polysomnographie | 14 |
| 6 | Therapeutische Prinzipien | 15 |
| 7 | Versorgungskoordination | 17 |
| 8 | Insomnien bei neurologischen Erkrankungen | 17 |
| 8.1 | Insomnie bei Kopfschmerzen | 17 |
| 8.2 | Insomnie bei neurodegenerativen Bewegungsstörungen | 19 |
| 8.3 | Insomnie bei Multipler Sklerose | 26 |
| 8.4 | Insomnie bei traumatischen Hirnschäden | 29 |
| 8.5 | Insomnie und Epilepsie | 30 |
| 8.6 | Insomnie und neuromuskuläre Erkrankungen | 33 |
| 8.7 | Insomnie bei Schlaganfall | 35 |
| 8.8 | Insomnie bei Demenz und Prionenerkrankungen | 38 |
| 9 | Leitlinienreport | 42 |
| 9.1 | Redaktionskomitee | 42 |
| 9.2 | Finanzierung der Leitlinie | 43 |
| 9.3 | Methodik der Leitlinienentwicklung | 43 |
| 9.4 | Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten | 51 |
| 9.5 | Verbreitung und Implementierung | 52 |
| 9.6 | Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren | 52 |
| | Anhang | 52 |
| | Literatur | 58 |

1 An wen richtet sich die Leitlinie?

- Die Leitlinie richtet sich an Neurologen, Nervenärzte, Psychologen und dient zur Information für Rehabilitationsmediziner und Pflegepersonal.
- Die Leitlinie soll in den Versorgungsbereichen der ambulanten, teilstationären, stationären Versorgung, im Bereich der Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Rehabilitation und Begutachtung Verwendung finden.
- Die Leitlinie ist erforderlich, um Neurologen, Nervenärzte, Psychologen, in der Praxis, Akutklinik und Rehabilitation auf die Bedeutung, Frühdiagnostik und Therapie von Insomnien bei neurologischen Erkrankungen aufmerksam zu machen.
- Erwachsene Patienten mit Insomnien, speziell Insomnien bei neurologischen Erkrankungen

2 Schlüsselwörter

Insomnie, Neurologie, Parkinson-Erkrankung, Multiple Sklerose, Kopfschmerz, Schädel-Hirn-Traumen, Epilepsie, Neuromuskuläre Erkrankungen, Schlaganfall. Das Restless-Legs-Syndrom und die Narkolepsie sind nicht aufgeführt, da hierfür eine eigene Leitlinie existiert.

3 Einleitung

Schlafstörungen wie Ein- und Durchschlafstörungen, exzessive Tagesschläfrigkeit, motorische Störungen im Schlaf und Parasomnien (Verhaltensauffälligkeiten im Schlaf) treten bei vielen neurologischen Erkrankungen auf.

Insomnien mit Ein- und Durchschlafstörungen, Früherwachen und schlechter Schlafqualität sind bei neurologischen Erkrankungen als sekundäre und komorbide Insomnien häufig. Die Ursachen sind bei vielen dieser Insomnien nicht vollständig geklärt. Neurodegenerative, entzündliche, traumatische oder ischämische Prozesse in schlafregulierenden Zentren wie dem Hirnstamm und Hypothalamus, mit konsekutiven Veränderungen des Gleichgewichts von Neurotransmittersystemen, sind an der Entstehung sekundärer Insomnien beteiligt. Die neurologischen Erkrankungen verursachen durch ihre Symptome

(z.B. motorische Defizite), Komorbiditäten (z.B. Schmerzen, Depressionen oder Angst) und einige Medikamente Schlafstörungen. Insomnien haben entscheidende Auswirkungen auf Lebensqualität, Kognition und körperliches Befinden und benötigen deshalb eine gesonderte Diagnostik und Therapie.

4 Klassifikation und Definitionen

Die Kapitel 4, 5 und 6 sind größtenteils der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, Update 2016, der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin entnommen. Die Literaturzitate sind zu finden unter <https://www.dgsm.de/> oder <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>.

Die wichtigsten Tabellen mit Hypnotika und Antidepressiva finden sich im Anhang.

4.1 Begriffsdefinition

Nach ICD-10 werden die Insomnien in „nicht organische Insomnien“ (F51.0) und „organische Insomnien“ (G47.0) unterteilt.

Die „**nicht organische Insomnie**“ ist folgendermaßen definiert:

- Es liegen Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Früherwachen oder eine schlechte Schlafqualität vor.
- Die Schlafstörungen treten wenigstens 3-mal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auf.
- Die Betroffenen denken vor allem nachts viel an ihre Schlafstörung und machen sich während des Tages übertriebene Sorge über deren negative Konsequenzen.
- Die unbefriedigende Schlafdauer oder -qualität verursacht entweder einen deutlichen Leidensdruck oder wirkt sich störend auf Alltagsaktivitäten aus.

Das DSM-5 und die ICSD-3 haben eine Kategorie „insomnische Störung“ eingeführt, wodurch die Unterscheidung in primäre und sekundäre Insomnien entfällt.

- A. Eine im Vordergrund stehende Beschwerde der Unzufriedenheit mit der Schlafqualität oder -quantität, verbunden mit einem (oder mehreren) der folgenden Symptome:
 - 1. Schwierigkeiten einzuschlafen
 - 2. Schwierigkeiten durchzuschlafen, charakterisiert durch häufige Wachperioden oder Schwierigkeiten, nach nächtlichen Wachperioden wieder einzuschlafen
 - 3. Frühmorgendliches Erwachen mit der Unfähigkeit, wieder einzuschlafen.
- B. Die Schlafstörung führt zu klinisch signifikantem Leiden oder Einschränkungen im sozialen, Ausbildungs- und beruflichen Leben oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- C. Die Schlafstörung tritt mindestens 3 Nächte pro Woche auf.
- D. Die Schlafstörung hält mindestens 3 Monate an.
- E. Die Schlafstörung tritt trotz ausreichender Gelegenheit für Schlaf ein.
- F. Die Insomnie wird nicht besser erklärt und tritt nicht ausschließlich im Rahmen einer anderen Schlaf-Wach-Rhythmusstörung auf.
- G. Die Insomnie ist nicht zurückführbar auf die physiologischen Effekte einer Substanz (z.B. einer Droge oder einer Medikation).
- H. Die koexistierenden psychischen und körperlichen Erkrankungen erklären nicht das Auftreten der Insomnie.

Sind die diagnostischen Kriterien einer insomnischen Störung im Kontext einer körperlichen oder psychischen Erkrankung erfüllt, werden beide Störungen diagnostiziert.

Situativ und transient auftretende Insomnien sind häufig und bedürfen meist keiner Behandlung. Behandlungsbedürftig sind chronische Insomnien. Gemäß ICD-10 ist eine krankheitswertige Insomnie dann gegeben, wenn die Beschwerden 4 Wochen persistieren, gemäß DSM-5 sind 3 Monate Krankheitsdauer erforderlich, die Störung wird dann als chronische Insomnie bezeichnet. Für Insomnien bei neurologischen Erkrankungen sollen die ICD-10/11-Kriterien gelten.

Organische Insomnien – Insomnien bei neurologischen Erkrankungen:

- Degenerative Erkrankungen (z.B. Parkinson-Syndrom, Multisystematrophien, Demenz, Dystonien, Chorea Huntington, hereditäre Ataxien, Fatal familial insomnia)
- Entzündliche ZNS Erkrankungen (MS, Meningitiden, Meningoenzephalitis)
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Hirntumoren, Schädel-Hirn-Traumen
- Epilepsien
- Andere spezifische schlafmedizinische Erkrankungen (z.B. Restless-Legs-Syndrom, Narkolepsie, Schichtarbeitersyndrom, schlafbezogene Atmungsstörungen)
- Chronischer Schmerz
- Neuromuskuläre und Motoneuron-Erkrankungen
- Kopfschmerz

5 Diagnostik

Gemäß ICD-10/11 erfolgt die Diagnose einer Insomnie klinisch. Diagnostische Schritte sind im Folgenden dargestellt:

5.1 Medizinische Anamnese/Diagnostik

- Frühere und jetzige körperliche Erkrankungen (z.B. Schmerzen)
- Medikamente, Alkohol, Nikotin, Drogen
- Labor (in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und Komorbidität)
- Gegebenenfalls EEG, EKG, CT/MRT des Schädels nach Klinik
- Standardschlaffragebögen (Pittsburgh Sleep Quality Index, Schlaffragebogen-A, Abend-Morgen-Protokolle, Insomnia Severity Index, s. Anhang mit Links)
- Spezielle Fragebögen (sind unter den jeweiligen neurologischen Krankheitsbildern dargestellt)

5.2 Psychiatrische/psychologische Anamnese

- Jetzige und frühere psychische Störungen
- Persönlichkeitsfaktoren
- Arbeits- und partnerschaftliche Situation
- Aktuelle Konflikte

5.3 Schlafanamnese

- Auslösende Faktoren einschließlich Traumata
- Arbeitszeiten/circadiane Faktoren (Schicht und Nachtarbeit)
- Aktuelles Schlafverhalten (u.a. Frequenz und Dauer der Schlafstörung, positive/negative Einflussfaktoren, Medienkonsum, Bettzeiten, subjektive Einschlaf latenz, Anzahl von Aufwachreaktionen, Dauer der Wachzeiten nach dem Einschlafen, subjektive Schlafqualität, Tagesbefindlichkeit)
- Vorgeschichte der Schlafstörung
- Schlaftagebuch
- Fremdanamnese (periodische Beinbewegungen/Atempausen, Verhaltensauffälligkeiten im Schlaf)

5.4 Aktigraphie

5.5 Polysomnographie

Für Insomnien bei neurologischen Erkrankungen wurden z.T. spezielle Fragebögen für einzelne Krankheitsbilder entwickelt, die dort erläutert werden.

Empfehlungen:

- Die Diagnostik soll eine umfassende Anamnese inklusive einer Abklärung körperlicher und psychischer Erkrankungen, eine körperliche Untersuchung sowie den Einsatz von Schlafragebögen und Schlaftagebüchern umfassen.
- Substanzen, die den Schlaf stören, sollen gezielt erfragt werden.
- Die Aktigraphie kann eingesetzt werden, um Bett- und Schlafenszeiten über den gesamten Tag zu erfassen.
- Die Polysomnographie soll bei begründetem Verdacht zum Ausschluss organischer Schlafstörungen (periodische Beinbewegungen im Schlaf, schlafbezogene Atmungsstörungen) verwendet werden.

Die Polysomnographie sollte durchgeführt werden bei:

- Therapieresistenter Insomnie
- Nach Ausschöpfung anderer diagnostischer Maßnahmen bei Verdacht auf eine organisch bedingte Insomnie (schlafbezogene Atmungsstörungen und Bewegungsstörung)
- Insomnie bei Risikogruppen in Verbindung mit Eigen- oder Fremdgefährdung, z.B. bei Berufskraftfahrern oder Patienten, die mit gefährlichen Maschinen arbeiten
- Verdacht auf erhebliche Diskrepanz zwischen subjektiv erlebter Wahrnehmung der Insomnie und klinischer Beurteilung.

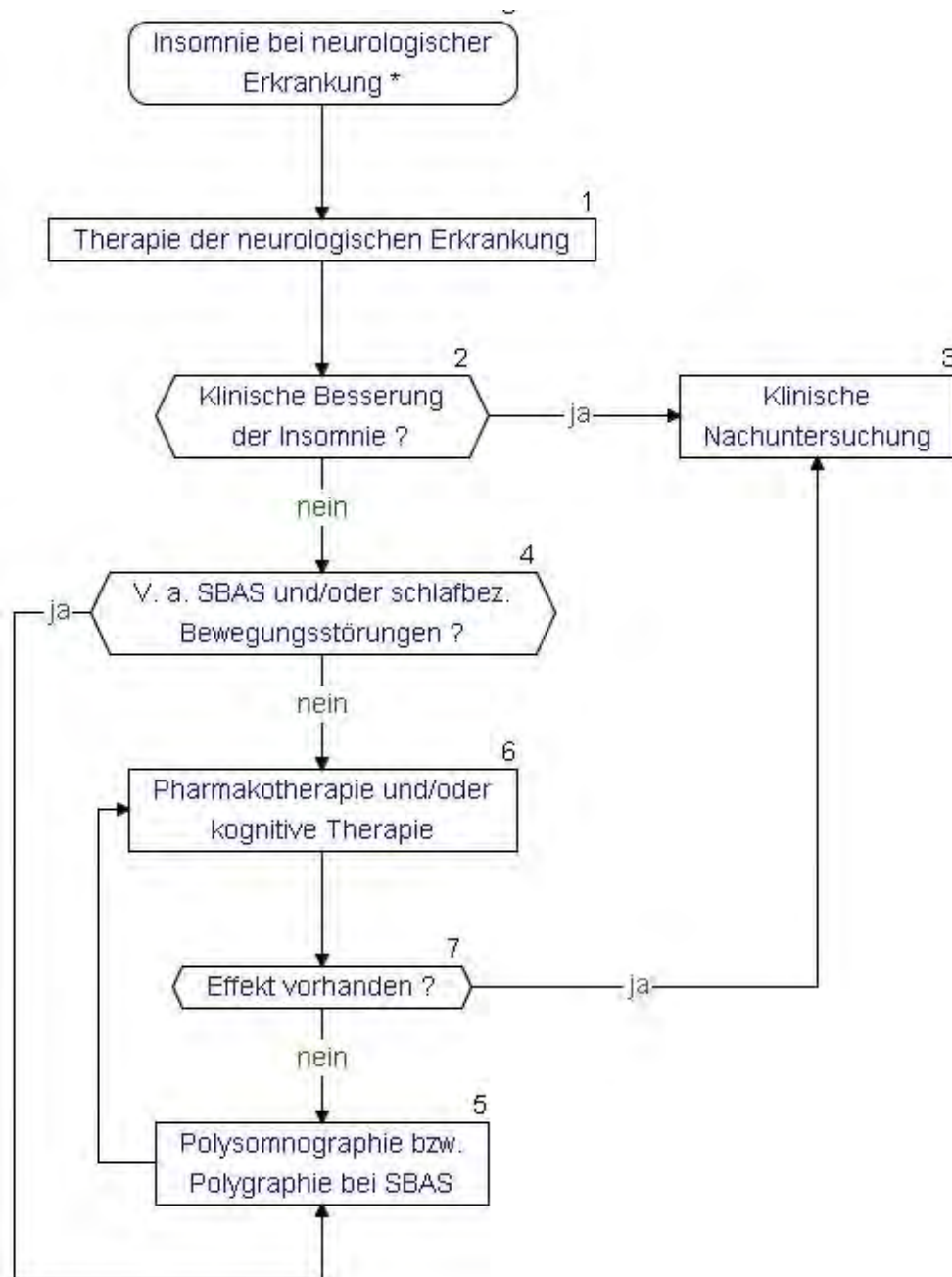
6 Therapeutische Prinzipien

Generell soll die Schlafhygiene evaluiert und Kenntnisse über eine Optimierung der Schlafhygiene (Psychoedukation) vermittelt werden. Darüber hinaus soll der Einsatz tagesstrukturierender Maßnahmen, wie z.B. einer verstärkten körperlichen Aktivierung am Tage, erwogen werden. Es soll immer geprüft werden, ob eine Verhaltensmodifikation der Insomnie (Schlafhygiene, Bettzeitverkürzung, Stimuluskontrolle, Entspannungstherapien, Reduktion des nächtlichen Grübelns und

dysfunktionaler Überzeugungen und/oder Psychoedukation) vor bzw. ggf. in Kombination mit medikamentösen Maßnahmen indiziert ist.

Eine spezifische Therapie ist die „kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie CBTi“. Die nicht pharmakologischen und pharmakologischen Therapien sind bei den jeweiligen neurologischen Krankheitsbildern dargestellt.

Abbildung 1. Flussdiagramm



*Wenn die Insomnie eine komorbide Störung ist, soll eine Therapie gem. „Insomnie-Leitlinie“ der DGSM durchgeführt werden

7 Versorgungskoordination

Die Diagnostik und Therapie der Insomnien bei neurologischen Erkrankungen sollte unter Einbeziehung eines Arztes/Ärztin mit der Zusatzbezeichnung „Schlafmedizin“ erfolgen und bei Notwendigkeit in Zusammenarbeit mit einem Schlaflabor nach DGSM-Standard erfolgen.

Im folgenden Kapitel werden Insomnien bei den häufigsten neurologischen Erkrankungen vorgestellt. Insomnie-Beschwerden bei Restless Legs und Narkolepsie werden nicht miteinbezogen; wir verweisen hier auf die entsprechenden eigenständigen Leitlinien der AWMF.

8 Insomnien bei neurologischen Erkrankungen

8.1 Insomnie bei Kopfschmerzen

Einleitung und Definition

Unter schlafbezogenen Kopfschmerzen versteht man idiopathische Kopfschmerzerkrankungen, die aus dem Schlaf heraus entstehen können und oft mit einer Insomnie einhergehen (gem. ICSD-3). Zu den schlafbezogenen Kopfschmerzen zählen die Migräne, der Clusterkopfschmerz, die Chronische Paroxysmale Hemikranie (CPH) und das Hypnic-Headache-Syndrom (deutsch: primärer schlafgebundener Kopfschmerz). Alle zeigen einen engen Zusammenhang zwischen Schmerzbeginn und Schlaf und werden deshalb als schlafbezogene Kopfschmerzen im Appendix A (Schlafbezogene körperliche und neurologische Störungen) in der International Classification of Sleep Disorders, in der derzeit mehr als 80 Schlafstörungen unterschieden werden, geführt (ICSD-3, 2014). Die International Headache Society (IHS) differenziert in ihrer International Classification of Headache Disorders weit über 200 Kopfschmerzformen (IHS 2018), die jedoch überwiegend keinen Bezug zum Schlaf aufweisen.

Schlafbezogene Kopfschmerzformen gehen häufig mit einer Insomnie einher. Die Beziehung ist bidirektional. Nicht in diese Gruppe fallen andere Kopfschmerzarten, die mit Schlafstörungen einhergehen, wie z.B. der Kopfschmerz beim obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom oder beim Bruxismus.

Was gibt es Neues?

- In einer großen koreanischen Bevölkerungsstudie berichteten etwa 46% aller Patienten mit Migräne sowie 33% aller Patienten mit anderen Kopfschmerzformen von einer unzureichenden Schlafdauer, während dies nur 20% Kontrollpersonen ohne Kopfschmerzen berichteten (Kim et al., 2017a). Etwa 9% der Patienten mit Migräne oder mit wahrscheinlicher Migräne leiden unter einer Insomnie (Kim et al., 2016). Bei einer verminderten Schlafdauer ist die Migränefrequenz erhöht (Kim et al., 2016; Song et al., 2018).
- In einem Kopfschmerzzentrum berichteten 49% der Migränapatienten unabhängig von episodischen oder chronischen Kopfschmerzen von einer gleichzeitig bestehenden Insomnie (Begasse de Dhaem et al., 2017).
- 13% Patienten mit isoliertem Kopfschmerz vom Spannungstyp berichteten selbst von einer Insomnie, während dies nur 6% Patienten ohne Kopfschmerz taten (Kim et al., 2017b). In einer norwegischen Polysomnographie-Studie bei Patienten mit Spannungskopfschmerz fand sich ein erhöhter Tiefschlafanteil mit wenigen Arousals und damit einer objektiv besseren Schlafqualität (Engstrom et al., 2014). Eine andere Polysomnographie-Studie konnte zeigen, dass etwa 50% der Patienten mit chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp und mit chronischer Migräne subjektiv zugleich eine Insomnie angaben, während die objektiven Schlafparameter im Vergleich mit Betroffenen ohne subjektiv angegebene Insomnie nicht signifikant unterschiedlich waren (Verma et al., 2016).
- In einer lateinamerikanischen Bevölkerungsstudie gaben 44% der Patienten mit Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch gleichzeitig eine Insomnie an (Shand et al., 2015).
- In einer Pilotstudie mit 31 Patienten mit chronischer Insomnie und komorbider Insomnie, randomisiert einer Patientengruppe zugeteilt, die 2-mal wöchentlich 30 Minuten lang ein kognitiv-behaviorales Therapietraining für Insomnie (CBTi) (Schlafhygiene und Schlafrestriktion) erhielt, oder einer Gruppe, die eine Kontrollbehandlung (unspezifische Lebensstil-Regeln) erhielt (Smitherman et al., 2016). Die Intention-to-Treat-Analyse zeigte für beide Gruppen 2 Wochen nach Behandlungsende eine Reduktion der Kopfschmerzfrequenz von 26,9% bei der CBTi-Gruppe und von 36,2% bei der Kontrollgruppe. Bei der Folgeuntersuchung 6 Wochen

nach Behandlungsende war die Frequenz in der CBTi-Gruppe um 48%, bei der Kontrollgruppe um 25% gesenkt. CBTi zeigte auch eine signifikante Besserung der Schlaffeffizienz (mittels Aktigraphie gemessen) und der subjektiven Besserung der Insomniebeschwerden.

- In einer Pilotstudie (RCT) mit 79 Migränepatienten mit und ohne Aura erhielt die Hälfte der Patienten für 6 Wochen zur Bettzeit 3 mg Eszopiclon oder Placebo (Spierings et al., 2015). Von den nächtlichen Schlafparametern Schlaffeffizienz, Gesamtschlafzeit, Schlafqualität und Wachzeit war in der Eszopiclongruppe nur die Anzahl der nächtlichen Wachzeit signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Am Tage waren Fatigue, Vigilanz und Leistungsvermögen signifikant verbessert. Die Kopfschmerzdauer, Frequenz und Intensität unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick:

- Bei Kopfschmerzpatienten kann neben der symptomorientierten medikamentösen Therapie der Einsatz der kombinierten kognitiven Verhaltenstherapie (CBTi) empfohlen werden (Smitherman et al., 2016).
- Eszopiclon kann bei zugleich bestehender Insomnie zumindest über 6 Wochen verabreicht werden, da es keinen Einfluss auf die Frequenz, Dauer und Intensität von Migräneattacken hat (Spierings et al., 2015).

8.2 Insomnie bei neurodegenerativen Bewegungsstörungen

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf die Parkinson-Krankheit (PK), die atypischen Parkinson-Syndrome und auf die spinocerebellären Ataxien (SCA). Neurodegenerative Erkrankungen, die sich primär über eine Demenz definieren, werden an anderer Stelle behandelt. Die Empfehlungen zur Insomnie bei Chorea/Morbus Huntington sind in einer eigenen überarbeiteten LL enthalten (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-028l_S2k_Chorea_Morbus_Huntington_2017-12_1.pdf).

Einleitung und Definition

Schlafstörungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sind sehr häufig, betreffen bis zu 90% der Patienten und beeinflussen u.a. die Lebensqualität und Kognition negativ (Stavitsky, 2012). Die Insomnie ist eine der häufigsten assoziierten Schlafstörungen (Videnovic, 2017). Ca. 35 bis 60% aller Patienten mit Parkinson-Krankheit (PK) erfüllen die Kriterien einer chronischen Insomnie. Durchschlafstörungen und Früherwachen werden von bis zu 88% der Patienten angegeben und treten häufiger als Einschlafstörungen auf. (Videnovic, 2011) Andere häufige Schlafstörungen sind die Hypersomnie (ca. 29–59%), schlafbezogene Atmungsstörungen (ca. 25–50%), circadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen und schlafbezogene Bewegungsstörungen wie das Restless-Legs-Syndrom und periodische Beinbewegungen im Schlaf sowie Parasomnien, v.a. die REM-Schlafverhaltensstörung (RBD, 30–60%). Patienten mit Multisystematrophie (MSA) leiden häufig unter Schlaffragmentierung, schlafbezogenen Atmungsstörungen in Verbindung mit Stridor sowie unter einer erhöhten Tagesschläfrigkeit.

Schlafstörungen bei neurodegenerativen Erkrankungen können den motorischen Symptomen um Jahre vorausgehen. Die Pathophysiologie dieser Schlafstörungen ist noch nicht vollständig geklärt. Degenerative Veränderungen in schlafregulierenden Regelkreisen (z.B. des Locus coeruleus und der Raphe-Kerne, Affektion unterschiedlicher Neurotransmittersysteme (Högl & Videnovic, 2015)), Störungen von Uhrengenen mit Änderungen der circadianen Rhythmik, Medikationseffekte sowie motorische (wie nächtliche Akinese) und nicht motorische Symptome (z.B. Angst, Depression) und Begleiterkrankungen wie auch primäre Schlafstörungen (z.B. schlafbezogene Atmungsstörungen) spielen eine Rolle.

Studien zur Therapie der Insomnie bei neurodegenerativen Bewegungsstörungen beziehen sich auf die PK. Therapiestudien, die die Insomnie bei Supranukleärer Blickparese (PSP), Corticobasaler Demenz (CBD) oder MSA speziell adressieren, gibt es derzeit nicht. Die Task-Force der Movement Disorder Society für evidenzbasierte Medizin kommt zu dem Schluss, dass es derzeit keine ausreichende Datenlage gibt, um eine spezifische Pharmakotherapie für die Langzeitbehandlung der Schlafstörungen bei PK-Patienten zu empfehlen (Seppi, 2011). Allerdings gibt es Fallserien und kleinere randomisierte Studien, die z.T. über positive Effekte einzelner Medikamente berichten. Gemäß den Empfehlungen der EFNS/MDS-ES (European Federation

of Neurological Societies/Movement Disorder Society) für die Therapie der Insomnie bei PK müssen zunächst andere Schlafstörungen wie schlafbezogene Atmungsstörungen ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Im nächsten Schritt sollten zunächst Parkinson-spezifische motorische Komplikationen/Störungen identifiziert und behandelt werden (Ferreira, 2013). Dazu zählt die Verbesserung nächtlicher Akinese, z.B. durch eine Umstellung auf langwirksame L-Dopa-Präparate und Dopaminagonisten (Übersicht bei Loddo, 2017).

Medikamentöse Verfahren sollen zusammen mit nicht medikamentösen, verhaltens- und schlafhygienischen Maßnahmen angewendet werden. Es wird empfohlen zu bedenken, dass Medikamente, wie z.B. Antidepressiva, die die Insomnie positiv beeinflussen können, gleichzeitig zu einer Verschlimmerung anderer Schlafstörungen wie REM-Schlafverhaltensstörung oder Restless-Legs-Syndrom führen können.

Was gibt es Neues?

- Eine von der Movement Disorder Society beauftragte Task-Force empfiehlt folgende Skalen für das Screening auf Schlafprobleme sowie die Bewertung des Schweregrads bei der PK: die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und SCOPA-Sleep (Högl 2010).
- Störungen der circadianen Rhythmik („innere Uhr“) werden als charakteristisches Merkmal neurodegenerativer Erkrankungen wie u.a. der PK erkannt. Diese zeigen sich in Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, des Rhythmus der Melatonin-/Cortisolsekretion sowie der Körperkern-temperatur. Bei neurodegenerativen Erkrankungen wurde eine veränderte Rhythmik in der Expression der sog. clock genes (Uhrgene) beobachtet: So konnte z.B. bei der PK eine Reduktion der Amplitude in der rhythmischen Expression der für die innere Uhr wichtigen Transkriptionsfaktoren *bmal 1* sowie *per 2* nachgewiesen werden. Einzel-Nukleotid-Polymorphismen von *bmal 1* und *per 1* sind mit einem erhöhten Risiko für eine PK verbunden. Die Störung der circadianen Rhythmik nimmt wiederum Einfluss auf Gentranskription und proinflammatorische Prozesse. Somit könnte die Fehlfunktion der „inneren Uhr“ nicht nur eine Folge der Neurodegeneration sein, sondern auch direkt zur Krankheitsprogression beitragen. (Übersicht bei Abbott, 2016 und Hood, 2017)

- Analysen einer nationalen Datenbank in Großbritannien zeigten für die Insomnie ein prodromales Inzidenzrisiko von 1,38 (CI 1,11–1,70) für die klinische Manifestation einer PK (Schrag, 2015). Ein sehr ähnliches Inzidenzrisiko von 1,37 (CI 1,21–1,55) ergab sich für die chronische Insomnie aus einer nationalen Registeranalyse in Taiwan (Hsiao, 2017).
- Eine Fragebogen-gestützte Erhebung an 1447 zufällig ausgewählten PK-Patienten aus Finnland zeigte eine chronische Insomnie bei 36,9%, wobei 18% der Patienten eine Einschlafstörung, 40% ein Früherwachen und 81% eine Durchschlafstörung berichteten. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer chronischen Insomnie und Restless-Legs-Beschwerden sowie einer schlechteren Lebensqualität (Ylikoski, 2016).
- Es gibt Hinweise, dass das Alter einen Prädispositionsfaktor für eine Insomnie darstellt: In einer Fragebogen-gestützten Studie an 156 PK-Patienten aus Indien hatten PK-Patienten mit einem Lebensalter > 40 Jahre bei Diagnose der Erkrankung signifikant häufiger eine Insomnie, verglichen mit Patienten mit einem Alter < 40 Jahre bei Diagnose (Mahale, 2015).
- Es gibt Hinweise auf einen bidirektionalen Zusammenhang zwischen Insomnie und Depression/Angst bei PK-Patienten im Frühstadium ohne Medikation (Rutten, 2016).
- In einer Vergleichsstudie von PK-Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung mit altersgleichen gesunden Kontrollen erwiesen sich Krankheitsdauer, weibliches Geschlecht und der Gebrauch von Dopaminagonisten als Insomnie-verstärkende Faktoren (Telarovic, 2015).
- In einer longitudinalen prospektiven Kohortenstudie in Norwegen korrelierte die Einnahme von Dopaminagonisten sowie komorbide Depression mit einer Zunahme der Durchschlafstörungen bei Abnahme der Einschlafstörungen in den ersten 5 Jahren des Krankheitsverlaufs (Tholfsen, 2017). Eine longitudinale prospektive Kohortenstudie aus den Niederlanden bestätigte den negativen Einfluss der Dopaminagonisten und einer komorbiden Depression. Die Studie zeigte auch eine Assoziation von Insomnie mit motorischen Komplikationen (Fluktuationen) sowie autonomen Störungen und Halluzinationen (Zhu, 2016).
- Eine Verbesserung der subjektiven und teilweise auch der objektiven Schlafqualität konnte durch die Gabe langwirksamer Dopaminagonisten

oder von L-Dopa (Ferreira, 2014) erreicht werden, die zumindest teilweise durch eine Abnahme der motorischen Einschränkungen hervorgerufen wurde (Pahwa, 2007; Trenkwalder, 2011). Kleinere Fallserien zeigen, dass sowohl verschiedene Antidepressiva (wie Trazodon, Doxepin) wie auch Melatonin/Ramelteon und GABA-Agonisten (Eszopiclon/Zolpidem) einen positiven Effekt auf insomnische Beschwerden bei der PK haben (Übersichten Loddo, 2017; Rodriguez, 2016; Trotti, 2016).

- Eine Verbesserung der subjektiven Schlafqualität konnte auch durch die Behandlung mit Pimavanserin und Venlafaxin sowie Nortriptylin erzielt werden (Amara, 2017). Duloxetine, Quetiapin und Clozapin hatten keinen Effekt auf die Insomnie (Amara, 2017).
- Die Behandlung mittels CBTi führte in kleineren Interventionsstudien, z.T. in Kombination mit Lichttherapie, zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiven Schlafqualität (Rios Romenets, 2013; Yang, 2012). Größere Studien liegen aktuell jedoch nicht vor.
- Durch die Tiefenhirnstimulation im Nucleus subthalamicus kann die subjektive Schlafqualität verbessert werden. Fragebogen-gestützte Fallserien zeigen nach Tiefer bilateraler und auch unilateraler Hirnstimulation im N. subthalamicus eine Besserung der subjektiven Schlafqualität (Chahine, 2011; Amara, 2012; Choi, 2019). Eine sehr kleine (N=5) Polysomnographie- und Fragebogen-gestützte Pilotstudie zur Stimulation im Globus pallidus internus bds. ergab in Fragebögen keine signifikante Besserung der Schlaffeffizienz und Schlaflatenz oder der Schlaf-Scores (Tolleson, 2016).
- Im Vergleich zur PK weisen Patienten mit PSP häufiger eine Insomnie und Störungen der Schlafarchitektur auf (Übersicht bei Abbott, 2014; Walsh, 2017).
- Zur CBD existieren nur sehr kleine Fallserien, die nahelegen, dass auch diese Patienten insomnische Beschwerden haben (Übersicht bei Abbott, 2014).
- Die Inzidenz der Schlafstörungen ist mit 70% bei MSA höher als bei PK-Patienten (62%), wobei die Insomnie nicht spezifisch adressiert wird (Übersicht bei Abbott, 2014).
- Patienten mit SCA Typ 3 leiden in 37,7% der Fälle an einer Insomnie (Übersicht bei Pedroso, 2016). Eine Fallsammlung von Patienten einer

Familie mit SCA Typ 2 zeigte eine starke Assoziation der Insomnie mit einer Depression (Hsu, 2016).

Empfehlungen:

- Der Einsatz bzw. die Umstellung auf langwirksame Dopaminagonisten, der transdermalen Applikationsform sowie retardierter Levodopa-Präparate kann dosisabhängig zu einer Verbesserung der subjektiven Schlafqualität empfohlen werden (Übersicht bei Loddo, 2017). Eszopiclon, Doxepin, Zolpidem, Trazodon, Ramelteon und Melatonin können zur Behandlung der Insomnie bei PK eingesetzt werden. Die Evidenz bezüglich der Wirksamkeit ist jedoch derzeit noch ungenügend (Übersicht bei Loddo, 2017; Rodriguez, 2016; Trotti, 2016)
- Die subjektive Schlafqualität kann durch Behandlung mit dem Antipsychotikum Pimavanserin und den Antidepressiva Venlafaxin und Nortriptylin verbessert werden. Die Behandlung mit Duloxetin, Quetiapin und Clozapin bei Insomnie wird wegen unzureichender Evidenz der Wirksamkeit nicht empfohlen (Übersicht bei Amara, 2017). Lichttherapie mit 1000 bis 7500 Lux für 30 bis 90 Minuten kann zur Behandlung der Insomnie bei neurodegenerativen Erkrankungen empfohlen werden (Übersicht bei Amara, 2017).
- Optimierung der Schlafhygiene, kognitiv-behaviorale Therapie, Lichttherapie sowie der Einsatz von Melatonin können in der Behandlung der Insomnie eingesetzt werden.
- Die multifaktorielle Genese des Symptoms Insomnie/Schlafstörung durch Komorbiditäten sowie Grunderkrankungs-immanente Probleme wie Restless-Legs-Syndrom, periodische Beinbewegungen im Schlaf oder auch Exazerbation motorischer Symptome wie Akinese, Rigor und/oder Ruhetremor sowie nicht motorische Störungen wie Nykturie und Komplikationen wie Halluzinationen soll bei der Therapie berücksichtigt werden. Diese müssen durch geeignete diagnostische Maßnahmen identifiziert und spezifisch adressiert werden.
- Die Schlafqualität der Angehörigen/Pflegepersonen sollte ebenfalls evaluiert werden, da Störungen des Schlafes bei den Angehörigen/Pflegenden auch eine Qualitätsminderung der Versorgung bewirken können.

8.3 Insomnie bei Multipler Sklerose

Einleitung und Definition

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronische entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Bei MS bestehen, insbesondere mit zunehmender Dauer der MS, häufig Schlafstörungen: Insomnie (25–55%), Restless-Legs-Syndrom (RLS) (5–19%) und schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) (20–60%). Die Ursachen für die Insomnie sind vielfältig und beinhalten neben der primären Insomnie, der psychophysiologischen Insomnie auch RLS, SBAS, Schmerzen, Nykturie/Inkontinenz i.R. einer neurogenen Blasenfunktionsstörung, Spastik und Übergewicht. Zudem können manche medikamentöse MS-Basistherapien auch zu einer Schlafstörung führen. Insomnien sind mit körperlichen und funktionellen Beeinträchtigungen und Depression assoziiert. Je nach Diagnosekriterien und Erhebungsinstrument klagen zwischen 25 und 54% der Patienten mit MS über einen nicht erholsamen Schlaf (Braley & Boudreau, 2016; Caminero & Bartolome, 2011; Veauthier, 2015). Oftmals besteht eine antidepressive Behandlung. Auch ist bei einer Behandlung mit einem Antidepressivum Insomnie u.U. eine Nebenwirkung und/oder kann zur Verstärkung der Fatigue tagsüber oder dem Auftreten von RLS abends/nachts führen und somit den Nachtschlaf stören.

Zu Beginn der MS ist die Schlafqualität bei jungen Erwachsenen oftmals normwertig (Sadeghi Bahmani et al., 2018). Das Risiko, eine Insomnie zu entwickeln, ist mit erhöhten Fatigewerten verbunden (Kotterba et al., 2018). Die Effekte der Basistherapien auf den Schlaf bzw. Fatigue sind nur wenig untersucht. Einzelne Studien deuten auf eine Verbesserung dieser Symptome durch eine entsprechende Basistherapie der MS hin (Kotterba et al., 2018; Penner et al., 2015).

Limitationen: Sämtliche Studien messen Insomnie/Schlafstörungen mittels Fragebögen und/oder Interviews. Zum Teil besteht keine genauere Differenzierung der insomnischen Beschwerden und des MS-Typs, der Schwere der Erkrankung oder des Vorhandenseins einer medikamentösen Behandlung. Die Studien sind zumeist keine RCTs. Alle Studien benutzen unterschiedliche Methoden und Zeiträume.

Was gibt es Neues?

- In einer kleinen US-amerikanischen Fallserie wurde der Effekt der kognitiven Verhaltenstherapie zur Behandlung der Insomnie bei MS als positiv beurteilt (Clancy M et al., 2015).
- Eine prospektive multizentrische Studie aus Portugal mit 206 MS-Patienten zeigte bei 22,6% der MS-Erkrankten eine chronische Insomnie. Weibliches Geschlecht, eine Angststörung, Fatigue und das Vorhandensein weiterer Komorbiditäten waren häufig mit chronischer Insomnie assoziiert (Viana et al., 2015). In einer Studie aus Polen (Brozek et al., 2017) wurde bei 13,2% der 53 Patienten mit schubförmiger MS eine Insomnie diagnostiziert. Für die Region Nordtenderiffa wurde anhand von 240 MS-Patienten (144 davon RRMS) die Prävalenz einer Insomnie von 12,5% dokumentiert (González-Platas et al., 2016).
- Insomnie konnte als ein Prodromalsymptom der MS identifiziert werden. In einer Datenbank-Studie, die 10.000 MS-Patienten und 40.000 gematchte Kontrollen untersuchte, wurden mehrere Symptome identifiziert, die 0–10 Jahre vor dem Auftreten einer MS dokumentiert worden waren. Insomnie kann ein Risikofaktor für das Auftreten einer späteren MS sein (Disanto et al., 2018).
- In einer Studie aus Frankreich, die jeweils 26 Patienten mit MS, mit und ohne Insomnie sowie Patienten mit neurologischen Erkrankungen und Insomnie u.a. mittels einer neuropsychologischen Testung verglich, wurden für Insomnie typische Befunde (z.B. höheres Arousal-Level) bei den MS-Patienten mit Insomnie festgestellt (Schellaert et al., 2018).
- In einer kleineren Studie wurden im MS-Tiermodell und bei MS-Erkrankten erniedrigte Melatonin-Serumspiegel unmittelbar nach einer Steroid-Pulstherapie belegt (Dokoohaki et al., 2017). Erniedrigte Melatonin-Serumspiegel wurden als mögliche Ursache für die häufig unter Steroidtherapie auftretende Insomnie beurteilt. In einer Fall-Kontrollstudie mit 102 MS-Patienten wurde über einen Zeitraum von 3 Monaten ein (anhand von Fragebögen beurteilt) positiver Effekt von 5 mg Melatonin auf eine zuvor bestehende Insomnie festgestellt (Adamczyk-Sowa et al., 2014).
- Unter monatlichen intramuskulären Injektionen mittels ACTH zur Behandlung einer hochaktiven schubförmigen MS trat Insomnie als eine der häufigen Nebenwirkungen auf (Berkovich et al., 2017).

- In einer Studie aus den Niederlanden wurden 71 MS-Patienten mit 40 Kontrollen bezüglich der Rolle von Schlafstörungen auf Kognition bzw. funktionelle Konnektivität untersucht. Es konnten keine Unterschiede zwischen schlafgestörten (N=23) MS-Patienten und nicht gestörten bzw. Kontrollen in den kognitiven Testungen und in der strukturellen MRT festgestellt werden. Schlafgestörte MS Patienten gaben subjektiv stärkere kognitive Einschränkungen an. Die thalamische funktionelle Konnektivität war bei diesen Patienten reduziert (van Geest et al., 2017).
- Hare CJ et al. stellten 2017 in einer Fragebogenstudie mit 115 MS-Patienten eine Assoziation zwischen Insomnie und kognitiver (aber nicht physischer) Fatigue fest (Hare et al., 2017).

Empfehlungen:

- Die kognitive Verhaltenstherapie sollte trotz nur bedingt belastbarer Daten aus entsprechenden randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt werden.
- Ein probatorischer Einsatz von Melatonin sollte trotz fehlender belastbarer Daten aus entsprechenden randomisierten, kontrollierten Studien evaluiert werden.
- Bei Patienten mit einer gleichzeitig bestehenden Depression sollte mit einem schlaffördernden Antidepressivum behandelt werden.
- Insomnie tritt im Vorfeld einer MS gehäuft auf und sollte bei einer möglichen differenzialdiagnostischen Abklärung der Ursachen einer Insomnie auch berücksichtigt werden.
- Es sollte zwecks Einleitung einer gezielten Therapie eine präzise differenzialdiagnostische Abklärung der Insomnie erfolgen.
- Die Assoziation zwischen Fatigue und Insomnie und ihre Differenzierung sollten sowohl diagnostisch als auch therapeutisch Beachtung finden.

8.4 Insomnie bei traumatischen Hirnschäden

Einleitung und Definition

Traumatische Hirnschäden gelten als einer der häufigsten Gründe für eine dauerhafte neurologische Behinderung.

Mehr als die Hälfte der Patienten leiden an Schlaf-Wach-Störungen unabhängig vom Schweregrad des Schädel-Hirn-Trauma. Insomnische Störungen haben einen negativen Einfluss auf die Neuroplastizität und den Heilungsverlauf nach dem Trauma sowie auf Kognition, nächtliches Schmerzempfinden und senken die Schwelle zur psychiatrischen Komorbidität.

Was gibt es Neues?

- Eine Metaanalyse an 1706 Teilnehmern aller Schädel-Hirn-Trauma-Schweregrade zeigt eine Prävalenz von Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen von 50%, wobei die Insomnie (29%), Hypersomnie (28%) und Schlafapnoe (25%) am häufigsten vorkommen (Mathias et al., 2012).
- Während 95% der Schädel-Hirn-Trauma-Patienten in der Akutphase erniedrigte Hypocretinspiegel im Liquor aufweisen, persistiert dieses Hypocretindefizit vor allem bei Patienten mit Narkolepsie-ähnlichen Symptomen. Posttraumatische Autopsiestudien zeigten auch eine Reduktion von Orexinneuronen im Hypothalamus (Review: Baumann, 2016).
- Rezentere Post-mortem-Studien der gleichen Arbeitsgruppe zeigten bei 7 von 12 Patienten eine 41%-Reduktion tuberomammilärer histaminerger Neurone, aber nur eine 21%-Reduktion von Orexinneuronen (Valko et al., 2016).
- Angesichts der Heterogenität der Läsionsorte und Schweregrade der Traumata, aber auch der häufigen psychiatrischen Komorbidität wird von einer multifaktoriellen Neuropathophysiologie von Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen nach Schädel-Hirn-Trauma ausgegangen (Sandmark et al., 2017).
- Weibliches Geschlecht, eine schlechte prätraumatische Schlafqualität und eine reduzierte Schlafwahrnehmung sowie Kognition 2 Wochen nach dem Akuttrauma sind prädiktiv für eine chronische Insomnie (Theadom, 2015).
- Circadiane Störungen, vor allem das Syndrom der verzögerten Schlafphase, gelten als wichtige Differenzialdiagnosen bei über einem

Drittel aller an Insomnie leidenden Schädel-Hirn-Trauma-Patienten (Sandsmark et al., 2017).

- 42% der Schädel-Hirn-Trauma-Patienten weisen einen verminderten Gehalt von Melatonin in der abendlichen Speichelprobe bzw. auch eine verzögerte nächtliche Synthese auf (Grima et al., 2016).
- Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma zeigen in der chronischen Phase eine Zunahme an Tiefschlaf, woran die Hypothese geknüpft wurde, dass hierdurch die posttraumatische Neuroplastizität gefördert werde (Sandsmark et al., 2017; Imbach et al., 2015).

Empfehlungen:

Eine symptomorientierte somatische (z.B. CPAP bei obstruktiver Schlafapnoe) und pharmakologische Therapie sollte unter Berücksichtigung der Komorbiditäten erfolgen.

Der Einsatz der kombinierten pharmakologischen und kognitiven Verhaltenstherapie (CBTi) soll erfolgen, wenn es die klinischen Begleitumstände erlauben.

8.5 Insomnie und Epilepsie

Einleitung und Definition

Epilepsien im Erwachsenenalter haben eine Prävalenz von ca. 3% und gehören somit zu den häufigen neurologischen Erkrankungen. Die symptomatische Pharmakotherapie zur Reduktion der Anfallsfrequenz ist die Therapie der Wahl. Invasive Verfahren wie die Tiefenhirnstimulation oder die Vagus-Stimulation stellen nur in einem ganz eng umschriebenen Kollektiv pharmakorefraktärer Epilepsien eine Therapieoption dar. Die Auswirkungen der Epilepsieerkrankung und der Pharmakotherapie oder alternativer invasiver Therapien auf den Schlaf werden im klinischen Kontext immer wieder beschrieben.

Was gibt es Neues?

- In einer chinesischen Studie wurden insgesamt 150 erwachsene Patienten mit einer gesicherten Epilepsie gemäß der internationalen Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (ILAE) bei Vorliegen von subjektiv

empfundenen Schlafstörungen eingeschlossen. Als Vergleichsgruppe dienten 100 gesunde alters- und geschlechtsvergleichbare Kontrollpersonen. Während im PSQI keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden wurden, zeigten sich im Insomnia Severity Index (ISI) signifikant höhere Werte in der Gruppe mit Schlafstörungen ($9,28 \pm 6,3$ versus $7,23 \pm 3,83$). Insgesamt konnte bei 29 Patienten (19%) anhand der Werte im ISI eine Insomnie festgestellt werden. In der Gruppe der Epilepsie-Patienten mit Insomnie nahmen signifikant mehr Patienten Lamotrigin ein als in der Gruppe mit Epilepsie ohne Insomnie (Shen et al., 2017).

- Eine prospektive Querschnittsstudie mit 95 Patienten mit nicht klassifizierten Epilepsien konnte zeigen, dass 65,5% der Patienten an einer leichten bis moderaten und 28,9 % an einer schweren Insomnie litten. Als Prädiktoren für eine schwere Insomnie konnten u.a. ein Schädel-Hirn-Trauma in der Vorgeschichte, die Einnahme von sedierenden Pharmaka, ein vorweggegangener epilepsiechirurgischer Eingriff und eine Antikonvulsiva-Polytherapie ermittelt werden (Yang et al., 2016).
- Die Auswirkung von Tiefenhirnstimulation des Nucleus thalamicus anterior (ANT) bei 9 Patienten mit Epilepsie wurde in einer prospektiven Beobachtungsstudie untersucht. Stimulationsbedingte Weckreaktionen wurden in 14–67% der Stimulation detektiert. (Voges et al., 2015)
- In einer Fragebogen-basierten Studie wurden u.a die Schlafqualität und die Häufigkeit von Insomnien bei 208 Patienten mit Epilepsien im Vergleich zu 212 Kontrollpersonen untersucht. 24% der Epilepsie-Patienten zeigten eine chronische Einschlafstörung, wogegen nur 20 % der Kontrollpersonen eine Einschlafstörung aufwiesen. Eine chronische Insomnie zeigten 36% der Epilepsiepatienten gegenüber 15% der Kontrollpersonen. Die Schlafqualität, gemessen mit dem PSQI, war bei 30% der Epilepsiepatienten schlecht im Vergleich zu 16% bei den Kontrollpersonen (Ismayilova et al., 2015).
- Die schlafanstoßende Wirkung von Melatonin wurde einer pädiatrischen Studie bei 11 Kindern mit Epilepsien im Alter von 6–11 Jahren in einem doppelblinden Cross-over-Design gegen Placebo untersucht. 9 mg retardiertes Melatonin 30 Minuten vor dem Zu-Bett-Gehen führte zu einer signifikanten Verkürzung der Einschlaflatenz (Jain et al., 2015).

- In einer spanischen Studie litten 22% von insgesamt 237 Patienten mit nicht refraktärer Epilepsie an Schlafstörungen, während 45% von 264 Patienten mit refraktärer Epilepsie an Schlafstörungen litten (Garcia-Morales et al., 2014)
- Die Prävalenz der Insomnie bei 165 amerikanischen Veteranen mit Epilepsie betrug 40%. Schädel-Hirn-Verletzungen, die Einnahme von Lamotrigin und affektive Störungen waren in dieser Kohorte stärker mit dem Auftreten einer Insomnie assoziiert (Lopez et al., 2013).
- In einer unkontrollierten Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatztherapie der fokalen Epilepsien konnte in der Gruppe, die 20 mg Brivaracetam erhielt, bei 3% der Patienten eine Insomnie beobachtet werden. In der Gruppe mit 50 mg wurde bei 6,9% der Patienten eine Insomnie festgestellt (Biton et al., 2014).
- Eine Metaanalyse zur Prävalenz der Insomnie bei Epilepsiepatienten hat aus 425 Studien 31 Studien (21 Erwachsenen-Studien und 10 pädiatrische Studien) analysiert. Bei Erwachsenen wurde eine Prävalenz der Insomnie bei Epilepsiepatienten zwischen 36 und 74,4 % beschrieben. Die häufigste Form der Insomnie bestand in einer chronischen Durchschlafstörung. Bei Kindern mit Epilepsie betrug die Prävalenz 11% (Macedo et al., 2014).

Limitationen: In den Studien wird meistens nur mittels Selbsteinschätzungsskalen und Fragebögen die Insomnie festgestellt. Die Epilepsien werden in den Studien nicht differenziert. Polysomnographie-basierte Daten fehlen. Die Studie zur Wirkung von Melatonin bei Kindern hat eine sehr kleine Zahl von Patienten untersucht.

Empfehlungen:

- Es sollten vorzugsweise AE eingesetzt werden, die den Schlaf nicht stören.
- Die Polysomnographie kann bei Patienten mit DBS eingesetzt werden zur Detektion stimulationsbedingter Arousals.
- Retardiertes Melatonin kann bei Epilepsie-Patienten eingesetzt werden, um die Einschlaf latenz zu verkürzen (nur bei Kindern geprüft).

8.6 Insomnie und neuromuskuläre Erkrankungen

Einleitung und Definition

Die Gesamtprävalenz von neuromuskulären Erkrankungen (NME) ist epidemiologisch nicht genau festgelegt. Die allermeisten der erworbenen und genetisch bedingten NME sind seltener als 1:2000. Die häufigsten genetischen NME stellen die Muskeldystrophie Duchenne, die Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie und Myotone Dystrophie Typ 1 (Curschmann-Steinert) dar. In der Gruppe der erworbenen NME ist die Myasthenia Gravis, bei den inflammatorischen Formen die Polymyositis häufig.

Die Amyotrophe Lateralsklerose nimmt eine besondere Stellung bezüglich des oft raschen Verlaufs und der frühen Zeichen der schlafbezogenen Atmungsstörungen im Krankheitsverlauf ein.

Was gibt es Neues?

- Eine deutsche Studie hat die Häufigkeit von nicht motorischen Symptomen bei 90 MNE-Patienten im Vergleich zu einer alterskorrelierten Kontrollgruppe untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe der NME signifikant häufiger Insomnien bestanden (Gunther et al., 2016).
- In einer chinesischen Studie wurden 258 Patienten mit ALS auf den Gebrauch integrativer Therapien (chinesische Kräuter, Massage, Akupunktur) untersucht. Es fand sich eine Häufung vom Gebrauch integrativer Therapien bei ALS-Patienten mit Insomnie (Pan et al., 2013).
- In einem Fallbericht aus Japan wird beschrieben, dass eine Insomnie eine führende Beschwerde des Patienten darstellte (Takekawa et al., 2001).
- In einer Studie aus Italien wurde die Assoziation von Schlafstörungen und der Fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FHD) untersucht. Es wurden die Polysomnographie-Daten von 32 Patienten mit genetisch nachgewiesener FHD mit denen alterskorrelierter Kontrollen verglichen. In der FHD-Gruppe wurden längere Einschlafzeiten, kürzere Schlafdauer, häufigere Wach-Episoden und ein geringerer REM-Anteil beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass FHD-Patienten mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankungen geringere Körperbewegungen im Schlaf aufwiesen (Della Marca et al., 2010).

- Eine italienische und eine US-amerikanische Studie beschreiben je einen Fall mit einem Morvan-Syndrom. In beiden Fällen bestand eine ausgeprägte Neuromyotonie, kombiniert mit einer schweren Insomnie. In beiden Fällen wurden Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (VGKC) nachgewiesen. In einem Fall konnte durch eine Plasmapherese eine Restitution hergestellt werden (Provini et al., 2011) und in dem anderen Fall durch eine Thymektomie (Abou-Zeid et al., 2015).
- Die Häufigkeit von Schlafstörungen und der Myotonen Dystrophie Typ 2 (MD2) wurde in einer US-amerikanischen Studie untersucht. Hierzu wurden neben den klinischen Daten die polysomnographischen Daten und Werte der Epworth-Schläfrigkeitsskala von 8 Patienten mit MD2 ausgewertet. 5 (62,5%) der Patienten wiesen eine Insomnie auf (Shepard et al., 2012).
- In einer italienischen Studie wurde die Häufigkeit von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei 13 Patienten mit sporadischer Einschlusskörpermyositis (EBM) im Vergleich zu altersgematchten Kontrollen untersucht. Es zeigten sich bei Patienten mit EBM eine geringere Schlaffeffizienz (EBM: $78.8 \pm 12.0\%$, Kontrollen: $94.0 \pm 4.5\%$, $p < 0.001$), häufigeres nächtliches Erwachen (EBM: 11.9 ± 11.0 , Kontrollen: 5.2 ± 7.5 , $p = 0.009$) und längere nächtliche Wach-Zeiten (EBM: 121.2 ± 82.0 min., Kontrollen: 46.12 ± 28.8 min., $p = 0.001$) (Della Marca et al., 2013).

Limitationen: In den Studien werden meistens nur vereinzelte NME betrachtet. Die Fallzahlen sind immer sehr gering.

Empfehlungen:

- Im Rahmen einer ALS-Erkrankung soll eine Insomnie als relevante Schlafstörung in Betracht bezogen werden.
- Insomnien sollten aufgrund ihrer klinischen Relevanz bei FSHD, EBM und MD2 anamnestisch und diagnostisch beachtet werden.
- Die Insomnie soll als eine integrale Schlafstörung beim Morvan-Syndrom beachtet werden, weil sie sich die Therapieoptionen wie die Plasmapherese oder die Thymektomie bessert.

8.7 Insomnie bei Schlaganfall

Einleitung und Definition

Schlaganfälle, in 85% der Ereignisse ischämisch, gehören zu den dritthäufigsten Todesursachen und sind oft Ursache von Langzeitbehinderungen. Prinzipielle zentrale Anliegen sind einerseits, das Risiko des Auftretens eines Schlaganfalls zu reduzieren, indem Risikofaktoren gefunden und behandelt werden, und andererseits, die Folgen eines Schlaganfalles möglichst gering zu halten, um die Lebensqualität der Betroffenen langfristig zu verbessern.

Die Befundlage zum Risiko eines Schlaganfalls bei Vorliegen einer Insomnie ist jedoch uneinheitlich und lässt keine klare Aussage zu.

Nach einem Schlaganfall sollte ein Screening auf Insomnie vorgenommen werden, da diese in der Akutphase häufig auftritt.

Was gibt es Neues?

In mehreren Studien zeigte sich ein leicht bis mäßig erhöhtes Schlaganfall-Risiko bei Vorliegen einer Insomnie. Dies steht in Widerspruch zu anderen Studien, in denen dies nicht nachgewiesen werden konnte. Dabei scheint vor allem die Kontrolle konfundierender Variablen, das Risiko zu relativieren.

Das Risiko, nach einem Schlaganfall eine Insomnie zu entwickeln, ist deutlich erhöht. Bei chronischem Verlauf ist das Risiko für psychische Störungen und für eine stärkere körperliche Einschränkung erhöht.

Das Vorliegen einer Insomnie nach einem Schlaganfall führt zu einer schlechteren Lebensqualität.

Es gibt Hinweise darauf, dass durch medikamentöse, verhaltenstherapeutische Maßnahmen und Akupunktur die Insomnie nach einem Schlaganfall verbessert werden kann. Der Einsatz von Hypnotika scheint den Rehabilitationsverlauf nicht negativ zu beeinflussen.

Risiko für Schlaganfall

- In einer Kohortenstudie war das Schlaganfall-Risiko in einem 10-Jahres-Follow-up für Patienten mit Insomnie erhöht (HR 1.85; 1.62–2.12), auch bei Kontrolle mehrerer weiterer Risikofaktoren (Hsu et al., 2015).

- In einer Registerstudie mit N=21.430 wurde in einem 4-Jahres-Beobachtungszeitraum ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall bei Vorliegen von Insomnie gefunden (HR 1.54; 1.38–1.72) (Wu et al., 2014).
- Eine Kohortenstudie (N=5494) ergab bei Vorliegen von Insomnie-Symptomen ein leicht erhöhtes Risiko für einen früheren Schlaganfall (OR 1.26; 1.03–1.55), im Verlauf (bis 6-Jahres-Follow-up) kein erhöhtes Risiko für Schlaganfall bei Vorliegen einer Insomnie (Jausset et al., 2013).
- In einer Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien erwies sich das Risiko eines späteren kardio-zerebralen vaskulären Ereignisses als leicht erhöht bei Ein- (RR 1.27; 1.15–1.40) und Durchschlafproblemen (RR 1.11; 1.04–1.19) sowie nicht erholsamem Schlaf (RR 1.18; 1.05–1.32), kein erhöhtes Risiko zeigte sich bei Früherwachen. Allerdings wurde keine Trennung zwischen kardialen und zerebralen Ereignissen vorgenommen (He et al., 2017).
- Es fand sich in einer weiteren Kohortenstudie mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 14 Jahren kein erhöhtes Risiko für Schlaganfall bei Vorliegen von Ein- oder Durchschlafstörungen nach Kontrolle anderer Risiken. Bei kurzem Schlaf (≤ 5 h) und langem Schlaf (≥ 10 h) war bei Männern nach Kontrolle verschiedener Risikofaktoren ein leicht erhöhtes, aber nicht signifikantes Risiko vorhanden (HR 1.89; 0.96–3.73 resp. HR 1.72; 0.89–3.33), bei Frauen nicht (Helbig et al., 2015).
- In der HUNT-3-Studie (N=24.715) fand sich nach Korrektur mit konfundierenden Variablen keine Risikoerhöhung für Schlaganfall bei Vorliegen einer Insomnie (Sivertsen et al., 2014).

Insomnie nach einem Schlaganfall

- In einem Review wird festgehalten, dass ca. 50% nach einem Schlaganfall eine Insomnie haben, bei 1/3 bestand diese vorher nicht. Moderatoren sind Umgebungsbedingungen und Komorbiditäten, selten direkte Folge der Hirnschädigung (Hermann & Bassetti, 2016).
- In einer prospektiven Studie hatten 59.8% (N=214) während des ersten Monats nach dem Schlaganfall mindestens ein Insomniesymptom (Kim et al., 2017).
- In einer longitudinalen Kohortenstudie (N=100) zeigte sich eine stärker eingeschränkte Schlafqualität (gemessen mit dem PSQI) bei Frauen in der Akutphase, aber nicht mehr nach 6 Monaten (Bakken LN et al. 2014).

- In einer prospektiven Studie (N=508) fanden sich 3 Monate nach einem Schlaganfall bei 36.6% der Patienten Insomnie-Symptome, bei 12.6% mit Tagessymptomatik, vor allem bei Frontallappeninfarkt (Chen YK et al. 2011).
- In einer multizentrischen prospektiven Studie (N=809) fanden sich bei 26.9% eine Insomnie (DSM IV-Kriterien) und bei 56.7% irgendeine Schlafstörung. Bei Vorliegen irgendeiner Schlafstörung war die Erholung vom Schlaganfall weniger gut nach mäßig ausgeprägten Ausfällen, bei leichteren Ausfällen fanden sich keine Unterschiede (Joa KL et al. 2017).
- In einer prospektiven Multicenterstudie (N=441, <65 Jahre) war eine Insomnie in einem Beobachtungszeitraum von 1 Jahr nach dem Schlaganfall bei 30 bis 37% der Patienten vorhanden. 16% hatten eine chronische Insomnie (Insomnie an der Baseline und nach 6 Monaten). Für diese Gruppe ergaben sich erhöhte Risiken dafür, deprimiert (OR 6.75; 2.78-16.4), ängstlich (OR 3.31; 1.54-7.09) oder körperlich behindert zu sein (OR 3.60; 2.07-6.25) (Glozier N et al. 2017).
- Die Lebensqualität am Ende der ersten Woche nach einem Schlaganfall erwies sich als schlechter bei Vorliegen einer Insomnie (Kim et al., 2017).
- Die gesundheitsbezogene Quality of Life (HRQoL) ist reduziert bei Vorliegen einer Insomnie, die nach dem Schlaganfall (N=336) aufgetreten ist (Tang et al., 2015).
- Einen Monat nach einem Schlaganfall (N=214) fand sich ein Zusammenhang zwischen Symptomen einer Insomnie und reduzierter HRQoL bei körperlichen, aber noch mehr bei mentalen Faktoren (Kim et al., 2017).
- Die Behandlung der Insomnie nach Schlaganfall sollte Verhaltensmaßnahmen beinhalten wie ruhige Atmosphäre in der Nacht mit Schutz vor übermäßigem Licht, am Tag möglichst viel Licht und körperliche Aktivität. Medikamentös sollte mit selektiven Benzorezeptoragonisten (Zolpidem) oder sedierenden Antidepressiva behandelt werden (Amitriptylin, Trazodon, Mianserin, Mirtazapin) (Hermann & Bassetti, 2016).
- In einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie (N=15) fand sich bei Einsatz von kognitiver Verhaltenstherapie (CBTi) eine Verbesserung der Schlafstörung gegenüber „treatment as usual“ (TAU) nach 4 Monaten, keine Überlegenheit mehr beim Follow-up (Nguyen et al., 2017).

- In einer kleinen prospektiven Studie mit subakutem Schlaganfall (N=30) zeigten sich im Vergleich zwischen Patienten nach Schlaganfall ohne Hypnotika und solchen, die wegen einer Insomnie Hypnotika (N=15 Zolpidem, zusätzlich bei einem Patienten 0.125 mg Triazolam und bei 2 Patienten zusätzlich Trazodon 25 mg) erhielten, nach 3 Wochen keine Unterschiede funktional, kognitiv oder hinsichtlich einer Depression, was als Hinweis darauf gewertet wurde, dass diese Medikamente die Rehabilitation nicht behindern (Kim et al., 2010).
- Akupunktur erweist sich in einer Metaanalyse als hilfreich in der Behandlung der Insomnie nach Schlaganfall (Lee & Lim, 2016).

Empfehlungen:

- Die Insomnie sollte behandelt werden, um das Outcome und die Lebensqualität zu verbessern.
- Therapien mit Echtlicht, Benzodiazepinrezeptoragonisten, sedierenden Antidepressiva, kognitiver Verhaltenstherapie und Akupunktur können empfohlen werden.

8.8 Insomnie bei Demenz und Prionenerkrankungen

Einleitung und Definition

Die Literatur der letzten 20 Jahre gibt zunehmend Hinweise, dass Schlafstörungen jedweder Form an der Entstehung von Demenzen beteiligt sind. Dies konnte bisher für schlafbezogene Atmungsstörungen, Hypersomnolenzen und Insomnien nachgewiesen werden, wobei offensichtlich die Insomnien in ganz besonderer Weise zur Entstehung von Alzheimer-Demenz beitragen sollen. Ein Früherkennen der Schlafstörungen und deren Behandlung können somit zur Prävention der Demenzen beitragen.

Pathophysiologisch beginnt die Aggregation von Beta-Amyloid (A β) schon 20 Jahre vor Beginn der Demenz. Insomnien können zur Aggregation der Demenzen beitragen, da die A β -Ausscheidung durch das glymphatische System nicht ausreichend lang stattfindet und daher im Gehirn akkumuliert. Bei schlafbezogenen Atmungsstörungen findet sich ein erhöhtes t-tau/A β ₄₂-Verhältnis, das

ebenfalls den demenziellen Prozess verstärken kann. Das sogenannte Sundowning Syndrom kann zu den insomnischen Beschwerden beitragen, stellt aber ein eigenständiges Syndrom dar, dessen Behandlung daher für diese Leitlinie nicht relevant ist.

Was gibt es Neues?

- In einer populationsbasierten italienischen Studie mit 750 über 65 Jahre alten Personen fand sich bei 86 Personen eine nach DSMV klassifizierte Demenz. Hiervon hatten 84,7% eine Insomnie, 26,2% Schnarchen und Apnoen, 25,7% Beinbewegungen und 30,6% exzessive Tagesschläfrigkeit. Nur die exzessive Tagesschläfrigkeit erwies sich als prädiktiver Faktor für eine kognitive Verschlechterung (Merlino et al., 2010).
- In einer Studie mit fast 500 Patienten mit frühen Formen von Lewy-Körpern, Alzheimer- und Parkinson-Demenz fanden sich mittels Fragebögen meist mehrere Schlafstörungen (Insomnien: 29,9%, nächtliche Wadenkrämpfe 24,1%, exzessive Tagesschläfrigkeit 22,6%, RLS 20,7%, RBD 18,5%). Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ hatten weniger Schlafstörungen als die anderen beiden Formen (Rongve et al., 2010).
- Patienten mit einer lang bestehenden Insomnie im Alter von 50–65 Jahren haben ein höheres Demenzrisiko (HR, 5.22; 95% CI, 2.62–10.41) als über 65-Jährige ohne Insomnie (HR, 2.33; 95% CI, 1.90–2.88). Bei Gebrauch von Hypnotika mit einer langen Halbwertszeit und einer hohen Dosis besteht ein erhöhtes Demenzrisiko (Chen et al., 2012).
- Durchschlafstörungen bei Menschen > 75 Jahre erhöhen das zukünftige Risiko für kognitive Verschlechterung von primär kognitiv nicht beeinträchtigten Patienten (Johar et al., 2016).
- In einer prospektiven Studie (5.4 Jahre im Mittel) mit über 55-Jährigen mit MCI entwickelten 29% eine Alzheimer-Demenz. Bei komorbiden affektiven Symptomen fand sich ein vermindertes Risiko, eine Demenz vom Alzheimer-Typ zu entwickeln (OR 0.35, $p < 0.001$). Symptome einer Depression und Angststörung wiesen dieselbe Tendenz auf (Ramakers et al., 2010).
- Schlafstörungen (verlängerte Schlaflatenz, geringe Schlaffeffizienz) sind bei AD-Patienten mit kognitiven Störungen (frontale exekutiv- und visuospatiale Funktionen) assoziiert (Shin et al., 2014).

- Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen haben polysomnographisch neben der veränderten Schlafstruktur (Verringerung von Total Sleep Time, Schlafspindeln und K-Komplexen, Schlaffragmentierung, REM-Schlaf ohne Atonie) sehr häufig komorbide weitere Schlafstörungen (Hypersomnie 39%, Insomnie 46%, RLS 25%, Parasomnien 32%). Die Patienten können von der Behandlung der komorbiden Schlafstörungen profitieren (Kang et al., 2016).
- Melatonin, in Dosierungen bis 10 mg und als 2.5 mg retardiert, hat keinen Effekt auf Schlafstörungen bei Alzheimer-Demenz (McCleery et al., 2016).
- Eine Kombination von Laufen und Echtlichtexposition von > 4 Tagen/Woche über 6 Monate verbesserte bei Patienten mit Alzheimer-Demenz ihre aktigraphisch gemessene Schlafdauer (McCurry et al., 2011).
- Eine evidenzbasierte Leitlinie zur Verordnung von Neuroleptika für „Verhaltens- und psychologische Probleme bei Demenzpatienten mit Insomnie (VSPD)“ kommt zu folgenden Empfehlungen: 1. Für Patienten mit 3-monatiger Störung (Symptome stabilisiert oder inadäquate Response): Neuroleptika in Absprache mit Patienten und Versorgern langsam um 25–50% in 1–2-wöchentlichen Abständen reduzieren (starke Empfehlung mit moderater Evidenz für Qualität). Diese Empfehlung gilt nicht für Patienten mit psychotischen Symptomen 2. Bei Erwachsenen mit primärer Insomnie unabhängig von der Behandlungsdauer und für sekundäre Insomnien mit behandelten Komorbiditäten sollten die Neuroleptika abgesetzt werden. Ein langsames Absetzen ist nicht erforderlich (Bjerre et al., 2018).
- Eine Cochrane-Metaanalyse (2013) von 10 Studien zeigte wenig oder keine Evidenz, dass das Absetzen von über lange Zeit verordneten Neuroleptika bei Patienten mit VSPD, die über 65 Jahre alt sind, einen Effekt auf die Symptome hat (Declercq et al., 2013).
- Eine Cochrane-Studie von 2016 untersuchte die Effekte von Melatonin, Trazodon und Ramelteon (Mc Cleery et al., 2016). In 4 RCTs mit Melatonin bis 10 mg und unretardiertem Melatonin 2.5 mg über 8–10 Wochen fand sich bei Patienten mit Demenz und Schlafstörungen für keinen Schlafparameter eine signifikante Verbesserung. In einer Studie (30 Patienten) mit Trazodon 50 mg ergab sich eine Verlängerung der Schlafdauer und Schlaffeffizienz, aber keinerlei Effekt auf die nächtliche

Wachzeit und die Häufigkeit des Erwachens. Trazodon 8 mg hatte in einer 8-wöchigen Studie keinerlei Effekt auf den Schlaf.

Limitationen: Die meisten Studien messen Schlafstörungen mittels Fragebögen, Interviews und Aktigraphie. Wenige Studien sind RCTs. Alle Studien benutzen unterschiedliche Methoden und Zeiträume.

Empfehlungen:

- Bei Patienten mit demenzbedingten Verhaltensstörungen, deren Insomnie über Jahre erfolglos mit Neuroleptika behandelt wurde, sollten die Neuroleptika abgesetzt werden, da sie auf das auffällige Verhalten und die psychologischen Symptome keine Auswirkungen haben.
- Für die in der gängigen Praxis verordneten Hypnotika wie Benzodiazepine, Benzodiazepinrezeptoragonisten und Phytotherapeutika konnten keine Studien mit positivem Nutzen für Demenzkranke mit Insomnie gefunden werden. Diese Medikamente sollten primär zur Insomniebehandlung nicht verabreicht werden.
- Unretardiertes, retardiertes Melatonin und Melatoninagonisten sind bei Schlafstörungen von Patienten mit Alzheimer-Demenz nicht indiziert.
- Trazodon 50 mg zur Nacht kann zur Verbesserung der Schlafdauer und der Einschlafzeit bei Patienten mit AD am Abend empfohlen werden, wirkt aber nicht auf die Schlaffragmentierung.
- Lichttherapie (2500 Lux Vollspektrum) in Kombination mit 30 Minuten Laufen an mindestens 4 Tagen der Woche wird zur Besserung der Schlafdauer empfohlen.

9 Leitlinienreport

9.1 Redaktionskomitee

Koordination: Prof. Dr. med. Geert Mayer, Neurologische Abteilung der Hephata-Klinik, 34613 Schwalmstadt-Treysa, Schimmelpfengstr. 6;
Neurologische Abteilung der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers, Krankenhaus Lindenbrunn, Abteilung Neurologie, 31863 Coppenbrügge, Lindenbrunn 1

Prof. Dr. med. Svenja Happe, Klinik Maria Frieden, Klinik für Neurologie, 48291 Telgte, Am Krankenhaus 1

Dr. med. Wiebke Hermann, Klinik und Poliklinik für Neurologie/ZB Schlafmedizin und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), 18147 Rostock, Gehlsheimer Str. 20

Sabine Jansen, Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz, 10969 Berlin, Friedrichstr. 236

PD Dr. med. Ulf Kallweit, Private Universität Witten/Herdecke gGmbH, 58448 Witten, Alfred-Herrhausen-Str. 50

Dr. med. Maria-Lucia Muntean, Paracelsus Elena Klinik, 34130 Kassel, Schanzenstr. 85

Dr. med Dieter Pöhlau, DRK Kamillus Klinik, 53567 Asbach, Hospitalstr. 6

Prof. Dr. rer. soc. Dipl.-Psych. Dieter Riemann, Psychiatrische Universitätsklinik Freiburg, 79104 Freiburg, Hauptstraße 5

PD Dr. med. Michael Saletu, LKH – Graz II, Standort Süd, A-8053 Graz, Wagner Jauregg Platz 1, Österreich

Dr. rer. nat. Melanie Schichl, DRK Kamillus Klinik, 53567 Asbach, Hospitalstr. 6

Dr. med. Dipl.-Psych. Wolfgang J. Schmitt, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, 3008 Bern, Murtenstrasse 21, Schweiz

PD Dr. med. Friederike Sixel-Döring, Paracelsus-Elena-Klinik, 34128 Kassel, Klinikstr. 16

Prof. Dr. med. Peter Young, Neurologische Klinik Reithofpark, 83075 Bad Feilnbach, Reithof 1

9.2 Finanzierung der Leitlinie

Die Reisekosten der Teilnehmer der Konsensuskonferenz wurden von der DGN übernommen. Darüber hinaus fand keine Finanzierung statt.

9.3 Methodik der Leitlinienentwicklung

9.3.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): Prof. Dr. rer. soc. Dieter Riemann

Für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN): Prof. Dr. med. Geert Mayer

Für die Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., Selbsthilfe Demenz:
Sabine Jansen

Für den Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. : Dr. rer. nat. Melanie Schichl

Für die Deutsche Parkinson Gesellschaft e.V.: Dr. med. Wiebke Hermann,

Für die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.:
Prof. Dr. med. Stephan Evers

Für die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft: Teilnahme wurde nicht für erforderlich erachtet.

Die Deutsche Epilepsievereinigung war an der Leitlinie nicht aktiv beteiligt, hat ihr aber in dieser vorliegenden Version zugestimmt.

9.3.2 Beteiligte Selbsthilfegruppen

Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., Selbsthilfe Demenz, Friedrichstr. 236,
10969 Berlin

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. DMSG,
Krausestr. 50, 30171 Hannover

Deutsche Parkinson Vereinigung e.V. – Bundesverband –, Moselstraße 31,
41464 Neuss

Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, Migräne- und Kopfschmerzklinik Königstein, Ölmühlweg 31, 61462 Königstein im Taunus

9.3.3 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Die Literaturrecherche erfolgte in Medline, Pubmed, Embase, Web of Science und Cochrane. Die Recherche wurde für die Jahre 11/2009 bis 12/2018 durchgeführt und auf Erwachsene beschränkt. Die Suchbegriffe (in englischer Sprache) waren “insomnia in neurologic disease” und “insomnia in central neurologic diseases” sowie „insomnia and – entsprechende neurologische Erkrankung” (s. Einzelkapitel).

Selektionskriterien: Die Literatur musste mindestens eine Insomniedefinition enthalten, die mit den gängigen Klassifikationssystemen übereinstimmt. Alle randomisierten, kontrollierten Studien mit mehr als 5 erwachsenen Personen wurden eingeschlossen. Fehlten Studien hoher Evidenz, wurden Studien niedrigerer Evidenz eingeschlossen, wenn sie Material enthielten, das den Selektionskriterien entsprach. Die Klassifikation der Studien erfolgte gemäß den Evidenzgraden für therapeutische und diagnostische Maßnahmen (Klassen I–IV) gemäß standardisierten europäischen Prozeduren (Lorenz et al., 2001). Empfehlungsgrade sind A–D.

Die Literatur wurde von 2 Gutachtern unabhängig nach den Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2001) bewertet.

Insomnie und Kopfschmerz

Literaturrecherche:

Pubmed: (“insomnia” and “headache” (“2010/01/01”[PDat] : “2017/12/31”[PDat]) AND “insomnia and migraine”, “insomnia and hypnic headache”, “insomnia and tension headache”, “insomnia and cluster headache”, “insomnia and hemicrania” (N=562)

Einträge aus Datenbanken insgesamt (Pubmed, Mesh) (N=562)

Eingeschlossene Arbeiten aufgrund eines Querverweises (N=0)

Screening von 121 Abstracts

Screening von 14 Volltexten

4 Volltexte ausgeschlossen – Begründung: keine extrahierbare Information

10 Volltexte eingeschlossen

Insomnie bei neurodegenerativen Erkrankungen

Pubmed: (("insomnia" and "neurodegenerative diseases") AND ("2009/10/01"[Date - Publication] : "2017/12/31"[Date - Publication])) OR (("sleep disturbances" and "Parkinson's disease, atypical Parkinsonism, multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), spinocerebellar ataxia (SCA ")") (N=750)

MeSH: (("Sleep Initiation and Maintenance Disorders" [Mesh] AND "Brain Injuries, Traumatic"[Mesh]) AND ("2012/10/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=120)

Einträge aus Datenbanken insgesamt (Pubmed, Mesh) (N=870)

Eingeschlossene Arbeiten aufgrund eines Querverweises (N=0)

Duplikate ausgeschlossen (N=24)

Screening von Abstracts (N=116)

Screening von 45 Volltexten

22 Volltexte ausgeschlossen – Begründung: keine extrahierbare Information

23 Volltexte eingeschlossen – 7 Übersichtsarbeiten/Metaanalyse, 2 Reviews, 14 Fallberichte/prospektive Kohortenstudien

Insomnie und MS

Pubmed: (("insomnia" and "multiple sclerosis") AND ("2009/10/01"[Date - Publication] : "2017/12/31"[Date - Publication])) OR (("sleep disturbances" and "disseminated encephalomyelitis, relapsing remitting MS, progressive MS, secondary progressive MS, primary progressive MS, clinically isolated syndrome (CIS), radiologically isolated syndrome (RIS), oligoclonal bands (OCB)") AND ("multiple sclerosis" and "sleep disorders, restless legs syndrome, PLMS, insomnia , narcolepsy, hypersomnia, tiredness / fatigue , daytime sleepiness , REM Sleep Behavior disorder, parasomnia, sleep breathing disorder, sleep apnea, snoring, bruxism, nycturia, nocturnal spasms, nocturnal / nighttime spasticity, human leukocyte antigen (HLA) DRB1, sleep quality")2009/10/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=472)

MeSH: (("sleep wake disorders, insomnia" [Mesh] AND "multiple sclerosis"[Mesh]) AND ("2009/10/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=16)

Einträge aus Datenbanken insgesamt (Pubmed, Mesh) (N=220)

Eingeschlossene Arbeiten aufgrund eines Querverweises (N=0)

Duplikate ausgeschlossen (N=25)

Screening von 65 Abstracts

Screening von 38 Volltexten

27 Volltexte ausgeschlossen – Begründung: keine extrahierbare Information

16 Volltexte eingeschlossen – 3 Reviews, 1 RCT, 1 tierexperimentelle Studie,
5 prospektive Kohortenstudien, 3 Cross-sectional-Studien, 3 Fallserien-Studien

Insomnie bei traumatischen Hirnschäden

Pubmed: (("insomnia" and "traumatic brain injury") AND ("2012/10/01"[Date - Publication] : "2017/12/31"[Date - Publication])) OR (("sleep disturbances" and "traumatic brain injury") AND ("2012/10/01"[Date - Publication] : "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=132)

MeSH: (("Sleep Initiation and Maintenance Disorders" [Mesh] AND "Brain Injuries, Traumatic" [Mesh]) AND ("2012/10/01"[Date - Publication] : "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=16)

Einträge aus Datenbanken insgesamt (Pubmed, Mesh) (N=148)

Eingeschlossene Arbeiten aufgrund eines Querverweises (N=1)

Duplikate ausgeschlossen (N=11)

Screening von 137 Abstracts

Screening von 28 Volltexten

22 Volltexte ausgeschlossen – Begründung: keine extrahierbare Information

6 Volltexte eingeschlossen – 1 Metaanalyse, 2 Reviews, 2 prospektive Kohortenstudien, 1 retrospektive Kohorte

Insomnie und Epilepsie

Pubmed: ("insomnia" and "epilepsy" ("2010/01/01"[PDat] : "2017/12/31"[PDat]) AND "Insomnia AND seizure, convulsion, anticonvulsive therapy, antiepileptic therapy, carbamazepine, oxcarbazepine, valproic acid, levetiracetam, lamotrigine, topiramate, tiagabine, felbamate, zonisamide, vigabatrin, gabapentin, pregabalin, primidone, phenytoin, phenobarbital, Janz syndrome,

juvenile myoclonic epilepsy, frontal lobe epilepsy, temporal lobe epilepsy, epilepsy surgery“ (N=96)

MeSH: (("Sleep Initiation and Maintenance Disorders" [Mesh] AND "general surgery; epilepsy; antiepileptic medication; surgical procedures operative "[Mesh]) AND ("2012/10/01"[Date - Publication] : "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=0)

Einträge aus Datenbanken insgesamt (Pubmed, Mesh): (N=96)

Eingeschlossene Arbeiten aufgrund eines Querverweises (N=0)

Duplikate ausgeschlossen (N=51)

Screening von 36 Abstracts

Screening von 14 Volltexten

5 Volltexte ausgeschlossen – Begründung: keine extrahierbare Information

9 Volltexte eingeschlossen

Insomnie bei neuromuskulären Erkrankungen

Pubmed: (("insomnia" and "neuromuscular disorder") AND ("2012/10/01"[Date - Publication] : "2017/12/31"[Date - Publication])) OR (("sleep disturbances" and "neuromuscular disorder") AND ("myopathy, myositis, neuropathy, polyneuropathy, neuromyotonia, Morvan Syndrome, myotonic dystrophy, facio scapula humeral dystrophy, Duchenne, Curschmann Steinert, spinal muscular atrophy, Charcot-Marie-Tooth disease, hereditary neuropathy, myasthenia gravi, muscle cramps, dysesthesia, myotonia, neuromyotonia"): "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=308)

MeSH: (("Sleep Initiation and Maintenance Disorders" [Mesh] AND "neuromuscular disorder"[Mesh]) AND ("2012/10/01"[Date - Publication] : "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=8)

Einträge aus Datenbanken insgesamt (Pubmed, Mesh) (N=324)

Eingeschlossene Arbeiten aufgrund eines Querverweises (N=0)

Duplikate ausgeschlossen (N=30)

Screening von 80 Abstracts

Screening von 27 Volltexten

1 Volltext ausgeschlossen – Begründung: Es wurde die Assoziation von neuropathischen Schmerzen und Insomnie betrachtet, ohne dass die zugrunde liegenden NME benannt wurden

13 Volltexte eingeschlossen – 6 Reviews, 4 prospektive Kohorten-Studien, 2 Fallberichte, 1 prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studie

Insomnie bei Schlaganfall

Pubmed ((insomnia AND stroke) AND ("2009/01/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) OR ((insomnia) AND "cerebrovascular disorders") AND ("2009/01/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) OR (("sleep disturbances") AND "cerebrovascular disorders") AND ("2009/01/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) OR (("sleep disturbances") AND stroke) AND ("2009/01/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=228)

MeSH ((sleep initiation and maintenance disorders[MeSH Terms])) AND cerebrovascular accidents[MeSH Terms]) AND ("2007/01/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) OR ((insomnia[MeSH Terms]) AND stroke[MeSH Terms]) AND ("2007/01/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) (N= 41)

Duplikate ausgeschlossen (N=38)

Screening von N=231 Abstracts

N=166 ausgeschlossen, da inhaltlich zu wenig zutreffend oder keine verwertbare Information (u.a. Überblickartikel nicht in englischer oder deutscher Sprache)

N=48 ausgeschlossen, da Aussagen nicht klar zu interpretieren oder zu anderen Artikeln redundant

N=17 eingeschlossen

Insomnie bei Demenz und Prionenerkrankungen

Pubmed: (("insomnia" and "dementia/dementia of Lewy body disease/Alzheimer's disease/prion disease/vascular dementia/corticobasal dementia/fatal familial insomnia/Creutzfeld Jakob Disease") AND ("2010/01/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) OR (("sleep disturbances" and "dementia/dementia of Lewy body disease/Alzheimer's

disease/vascular dementia/corticobasal dementia prion disease/fatal familial insomnia/Creutzfeld Jakob Disease ") AND ("2010/01/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=1585)

MeSH: (("Insomnia" [Mesh] AND "dementia/ dementia of Lewy body disease/Alzheimer's disease/vascular dementia/corticobasal dementia prion disease/fatal familial insomnia/Creutzfeld Jakob Disease "[Mesh]) AND ("2010/01/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication])) (N=30)

Einträge aus Datenbanken insgesamt (Pubmed, Mesh) (N=1615)

Screening von 85 Abstracts

Screening von 33 Volltexten

52 Volltexte ausgeschlossen – Begründung: Reviews ohne zusätzliche Informationen

Volltexte eingeschlossen – Metaanalyse, Reviews, prospektive Kohortenstudien, retrospektive Kohortenstudien

9.3.4 Verfahren zur Konsensusbildung

Modifiziertes Delphiverfahren: Leiter PD Dr. Sitter

Der zur Erstellung der Empfehlungen der Leitlinie notwendige Konsensprozess wurde durch die Kombination zweier formalisierter Konsensverfahren erzielt (Konsensuskonferenz in Frankfurt am 10.09.2019 und eine Delphirunde mit Konsensfindung per E-Mail im Februar 2020). Die hierzu eingesetzten Verfahren sind der nominale Gruppenprozess und die Delphitechnik. Beim nominalen Gruppenprozess treffen sich die Beteiligten unter Leitung eines neutralen Moderators zu streng strukturierten Sitzungen, deren Ablauf in folgende Schritte gegliedert ist:

- 1) Präsentation der zu konsentierenden Aussagen.
- 2) Jeder Teilnehmer verfasst Änderungsvorschläge und Anmerkungen zu den vorgeschlagenen Aussagen und Algorithmen.
- 3) Diese Kommentare werden der Reihe nach von einem unabhängigen und nicht stimmberechtigten Moderator abgefragt und gesammelt. Ähnliche Kommentare werden zusammengefasst.
- 4) Über jeden Vorschlag wird abgestimmt, ob darüber diskutiert werden soll.

- 5) Daraus ergibt sich eine Rangfolge der Vorschläge für die Diskussion.
- 6) Nun findet die Diskussion gemäß der Rangfolge statt.
- 7) Die Mehrheitsentscheidung zu jedem Punkt wird protokolliert und die Leitlinie wird gemäß diesen Beschlüssen bis zum nächsten Treffen überarbeitet.
- 8) Beim nächsten Treffen durchläuft man wieder die obigen Schritte 1 bis 7 für die überarbeitete Version.
- 9) Ein Zustimmungskonsens war bei Zustimmung von > 95% der Teilnehmer erreicht. Dies gilt für alle in der Leitlinie aufgeführten Empfehlungen.

Dieses Verfahren wird bis zur Erzielung eines Konsenses fortgesetzt. Für Fragen, die bei der obigen Priorisierung eine untergeordnete Rolle spielten, wurde die Delphitechnik benutzt. Nach einer Runde wurde für diese fünf Empfehlungen ein starker Konsens erzielt. Bei einem Delphiprozess verläuft die Konsensfindung analog zu den oben beschriebenen Schritten, jedoch treffen sich die Teilnehmer nicht, sondern kommunizieren nur auf schriftlichem Weg.

Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften haben die Leitlinie in der vorliegenden Form autorisiert.

9.3.5 Empfehlungsgraduierung

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle. Verwendete Empfehlungsgrade

| Beschreibung | Ausdrucksweise |
|--------------------------|----------------|
| Starke Empfehlung | Soll |
| Empfehlung | Sollte |
| Empfehlung offen | Kann |

9.4 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Um eine Verzerrung des Leitlinienprozesses durch Interessenkonflikte zu vermeiden, wurden verschiedene vorbeugende Mechanismen zur Anwendung gebracht: (1) die systematische Erfassung und Bewertung der Interessenkonflikte aller am Leitlinienprozess Beteiligten sowie sich daraus ableitende Maßnahmen, (2) die interdisziplinäre Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie (3) die Veröffentlichung einer Konsultationsfassung, um auch nicht direkt am Leitlinienprozess Beteiligten die Möglichkeit zur Stellungnahme zu geben.

Alle Autoren und Teilnehmer des nominalen Gruppenprozesses haben potenzielle Interessenkonflikte über das hierfür seitens der AWMF bereitgestellte Formular offengelegt. Die beiden Mitglieder des Steering-Komitees (G. Mayer, H. Sitter) haben die Interessenkonflikte aller Beteiligten überprüft und entsprechend den Empfehlungen der AWMF in gering, moderat und hoch eingeteilt. Zweifelsfälle wurden in der gesamten Leitliniengruppe diskutiert. Die Leitliniengruppe hat die Selbsteinschätzung der Interessenkonflikte der beiden Vertreter des Steering-Komitees überprüft.

Bei geringem Interessenkonflikt genügt die einfache Offenlegung, bei moderatem Interessenkonflikt zu einem Themenkomplex wird die betreffende Person vom diesbezüglichen Abstimmungsprozess ausgeschlossen, bei hohem Interessenkonflikt darüber hinaus vom diesbezüglichen Diskussionsprozess.

Ergebnisse der Gruppendiskussion der Leitlinien-Mitglieder: Als moderater Interessenkonflikt wurden direkte Verbindungen in die Industrie oder andere Interessengruppen bewertet, die mit relevanten direkten oder indirekten finanziellen Zuwendungen (z.B. für die Durchführung klinischer Studien oder die Übernahme von Reisekosten oder Referentenhonoraren) in Zusammenhang mit in der Leitlinie behandelten Fragestellungen verbunden waren.

Interessenkonflikte Autoren

Hohe und/oder moderate Interessenkonflikte wurden nicht festgestellt.

Zusätzlich zum Leitlinien-internen Steering-Komitee hat ein externer Interessenkonfliktbeauftragter der DGN die COI-Formulare durchgesehen. Als

potenzielle Interessenkonflikte wurden gesehen: Eine Studie zu Suroverexant und Kooperationen mit Firmen zu Fragen der zirkadianen Rhythmik.

Es wurde im Einzelfall geklärt, ob hier Interessenkonflikte generell oder partiell vorliegen:

- Idorsia, Studie zu Survorexant: Präparat ist nicht zugelassen, daher kein Einfluss auf die Leitlinie.
- Kooperation mit Firmen zu Fragen der zirkadianen Rhythmik: Außer dem Präparat Tasimelteon keine Erforschung spezifischen Produkte oder dazu stattgehabte Beratung. Tasimelteon ist lediglich für Blinde zugelassen und ist das einzige indizierte Präparat.

Auf Ausschlüsse von Abstimmungen wurde daher verzichtet.

9.5 Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird auf der Homepage der AWMF (<http://www.awmf.org>) und der DNG (<http://www.dng.org>) einzusehen sein.

9.6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die aktualisierten Kapitel bzw. diese Aktualisierung erhalten ihre Gültigkeit 3 Jahre nach dem Erscheinungsdatum.

Koordination: Prof. Dr. med. Geert Mayer, Neurologische Abteilung der Hephata-Klinik, 34613 Schwalmstadt-Treysa, Schimmelpfengstr. 6;
Neurologische Abteilung der Philipps-Universität Marburg
E-Mail: geert.mayer@hephata.de

Anhang

Tabellen 21 bis 25 aus der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, Update 2016 der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

Tab. 21. Benzodiazepine und Benzodiazepinrezeptor-Agonisten

| Wirkstoff | Empfohlene Dosierung (mg) | HWZ in h | Anwendungsgebiete | | Hinweise zur Verwendung | |
|---|---------------------------|----------|--|--|-------------------------|---|
| Benzodiazepine mit Zulassung für isolierte Schlafstörungen | | | | | | |
| Flunitrazepam | 0.5–1 (2) | 16–35 | Zulassung zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen (alle Substanzen) | | 1. | Sorgfältige Indikationsstellung |
| Flurazepam | 15–30 | 48–120 | | | 2. | Bei Abhängigkeitsanamnese besondere Vorsicht |
| Lormetazepam | 0.5–1 (2) | 8–15 | | Prämedikation und postoperativ | 3. | Kleinste Packungseinheit verordnen |
| Nitrazepam | 5–10 | 25–35 | | BNS-Krämpfe bei Kindern und Jugendlichen | 4. | In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen; Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern |
| Temazepam | 10–20 (40) | 8–20 | | | 5. | Therapiedauer vor Behandlungsbeginn vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen |
| Triazolam | 0.125–0.25 | 1.4–4.6 | | Insbesondere bei Einschlafstörungen | 6. | Frühzeitig schrittweise Dosisreduktion |
| Benzodiazepinrezeptor-Agonisten mit Zulassung für isolierte Schlafstörungen | | | | | | |
| Zolpidem | 5–10 | 2–4 | Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen | | 7. | Aufklärung, dass Benzodiazepine keineswegs an Dritte weiterzugeben sind |
| Zopiclon | 3.75–7.5 | 5–6 | Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen | | 8. | Verordnungen von Benzodiazepinen stets eigenhändig ausfertigen und persönlich aushändigen |
| Gelegentlich eingesetzte Benzodiazepine ohne Empfehlung für isolierte Schlafstörungen | | | | | | |
| Clonazepam | 0.5–3 | 30–40 | Epilepsie des Säuglings und des Kindes | Off-label-Nutzung bei schweren Parasomnien möglich | 9. | Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation |
| Diazepam | 5–10 (20) | 30–100 | Erhöhter Muskeltonus, prä- und postoperativ | Metabolite mit langen Halbwertszeiten, Kumulationsgefahr | 10. | Alle Abhängigkeitsfälle an Arzneimittelkommission melden |

Tab. 22. Antidepressiva, die auch zur Insomniebehandlung eingesetzt werden

| Wirkstoff | Empfohlene Dosierung (mg) ¹ | HWZ in h | Anwendungsgebiete | Hinweise zur Verwendung |
|--|--|---------------------------|---|---|
| Antidepressivum mit Zulassung für isolierte Schlafstörungen | | | | |
| Doxepin | 3–100 | 8–24 (Metabolit 33–81) | Depressive Erkrankungen, Angstsyndrome, leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit, Unruhe, Angst, Schlafstörungen und funktionelle Organbeschwerden | Einziges Antidepressivum mit Zulassung bei isolierter Schlafstörung in D |
| Antidepressiva mit verbreiteter Anwendung bei Schlafstörungen | | | | |
| Agomelatin | 25–50 | 1–2 | Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung | Melatonerge und somit möglicherweise rhythmisierende Wirkkomponente bei insg. guter Verträglichkeit; Vorgaben zu Leberfunktionstests beachten |
| Amitriptylin | 25–100 | 10–28 | Depressive Erkrankungen; langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts | Substanzen sind hilfreich bei Schlafstörungen im Rahmen einer depressiven Episode, verbreitet in der Off-label-Anwendung bei isolierten Schlafstörungen |
| Trazodon | 25–100 | 4.9-8.2 | Depressive Erkrankungen | |
| Trimipramin | 05–100 | 15–40 | Depressive Erkrankungen mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst, innere Unruhe | |
| Mirtazapin | 3.75–7.5 | 20–40 | Depressive Erkrankungen | |

¹ Dosierungen für die Indikation Insomnie

Tab. 23. Antipsychotika

| Wirkstoff | Empfohlene Dosierung (mg) ² | HWZ in h | Anwendungsgebiete | Hinweise zur Verwendung |
|---|--|----------|--|---|
| Antipsychotika mit Zulassung für isolierte Schlafstörungen | | | | |
| Melperon | 25–100 (400) | 4–8 | Zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten der Geriatrie und Psychiatrie - Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen - Alkoholkrankheit | Geeignet zur Sedierung/Schlafunterstützung bei geriatrischen Patienten |
| Pipamperon | 40–120 | 17–22 | Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten; psychomotorische Erregungszustände. | |
| Antipsychotika ohne Empfehlung für isolierte Schlafstörungen | | | | |
| Quetiapin | 12.5–150 | 7–12 | Schizophrenie; manische und depressive Episoden bei bipolarer Erkrankung, Phasenprophylaxe | Geeignet zur Sedierung/Schlafunterstützung bei psychiatrischer Komorbidität, komplexes Nebenwirkungsprofil beachten |
| Olanzapin | 5–10 | 32–52 | Schizophrenie; akute Manie; Phasenprophylaxe | |
| Prothipendyl | 40–120 | 2–3 | Dämpfung psychomotorischer Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen | |
| Chlorprothixen | 15–90 | 8–12 | Zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen im Rahmen akuter psychotischer Syndrome; zur Behandlung von maniformen Syndromen | |
| Levomepromazin | 15–30 (150) | | Zur Dämpfung psychomotorischer Unruhe und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Störungen; bei akuten Erregungszuständen bei manischen Episoden; zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von schweren und/oder chronischen Schmerzen. | |

² Dosierungen für die Indikation Insomnie

Tab. 24. Antihistaminika

| Wirkstoff | Empfohlene Dosierung in mg | HWZ in h | Anwendungsgebiete | Hinweise zur Verwendung |
|----------------|----------------------------|----------|---|--|
| Diphenhydramin | 25–50 | 3–9 | Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen | Frei verkäuflich |
| Doxylamin | 25–50 | 3–6 | Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen | Frei verkäuflich |
| Hydroxizin | 37.5–75 | 7–20 | Angst- und Spannungszustände, Ein- und Durchschlafstörungen, Urtikaria | Verschreibungspflichtig. Potentes Antihistaminikum auch bei Pruritus |
| Promethazin | 25–100 | 10–12 | Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen; wenn therapeutische Alternativen nicht erfolgreich waren, bei Übelkeit/Erbrechen und Schlafstörungen bei Erwachsenen | Verschreibungspflichtig. |

Tab. 25. Phytotherapeutika

| Wirkstoff | Empfohlene Dosierung in mg | HWZ in h | Anwendungsgebiete | Hinweise zur Verwendung |
|---|--|---------------------------------------|---------------------------------|---|
| Baldrianwurzel (Valerianae radix) | z.B. 400–800 (abhängig von Zusammensetzung und Zubereitungsform) | Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch | Schlafstörungen, Unruhezustände | Frei verkäuflich |
| Passionsblume (meist Passiflora incarnata) | Abhängig von Zusammensetzung und Zubereitungsform | Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch | Schlafstörungen, Unruhezustände | Frei verkäuflich |
| Melissenblätter (Melissae folium) | Abhängig von Zusammensetzung und Zubereitungsform | Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch | Schlafstörungen, Unruhezustände | Frei verkäuflich |
| Hopfenzapfen (Lupuli strobulus) | Abhängig von Zusammensetzung und Zubereitungsform | Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch | Schlafstörungen, Unruhezustände | Frei verkäuflich |
| Kava-Kava (Piper methysticum) | Abhängig von Zusammensetzung und Zubereitungsform | Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch | Schlafstörungen, Unruhezustände | Aufgrund von unklaren Leberschäden durch pharmazeutische Kava-Produkte in Deutschland seit 2001 nicht auf dem Markt |