

Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus bei Patienten mit einer Demenz – Grundlagen und Therapieoptionen

J. Staedt¹, P. Calabrese², A. B. Schmitt³

¹Klinikum Spandau, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Memory Clinic, ²Bereich Neuropsychologie und Verhaltensneurologie, Neurologische Universitätsklinik Bochum, ³Janssen-Cilag GmbH, Medizin und Forschung, Neuss

Zusammenfassung

Der Schlaf-Wach-Rhythmus (SWR) ist bei fast allen Patienten mit einer Demenz im Krankheitsverlauf gestört. Die damit häufig einhergehenden nächtlichen Unruhe- und Verwirrheitszustände sind einer der Hauptgründe für eine frühzeitige Heimeinweisung. Bei dementen Patienten wird der Einsatz von üblicherweise verwendeten Schlafmitteln wie Benzodiazepinen, konventionellen Neuroleptika oder schlaffördernden Antidepressiva durch unerwünschte Wirkungen eingeschränkt. Häufig werden in der Gerontopsychiatrie konventionelle Neuroleptika eingesetzt. Diese verursachen selbst in niedrigen Dosierungen extrapyramidal-motorische Störungen. Sedierende Effekte von Benzodiazepinen, aber auch von niederpotenten Neuroleptika können Tagesmüdigkeit, Schwindel, Gangunsicherheit und somit erhöhte Sturzgefahr verursachen. In Anbetracht dieser Nebenwirkungen muss der Nutzen konventioneller Neuroleptika und Benzodiazepine bei Patienten mit Demenzen streng gegen die gewünschte therapeutische Wirkung abgewogen werden. Inzwischen kommen bei dementen Patienten vermehrt atypische Neuroleptika mit besserer Verträglichkeit zum Einsatz. Risperidon ist als einziges atypisches Neuroleptikum zur Behandlung dementer Patienten mit schwerer chronischer Aggressivität mit Selbst-/Fremdgefährdung und beeinträchtigenden psychotischen Symptomen zugelassen. In klinischen Studien ergaben sich darüber hinaus konsistent Hinweise auf einen positiven Einfluss auf die Störungen des SWR. Risperidon scheint hierbei insbesondere den zirkadianen Rhythmus der Patienten zu normalisieren und die gestörte Schlafstruktur zu verbessern.

Schlüsselwörter: Schlafstörung, Alter, Demenz, Neuroleptika, Risperidon

Disturbances of sleep-wake-rhythm in patients with dementia – basic principles and therapeutic options

J. Staedt, P. Calabrese, A. B. Schmitt

Abstract

In almost all patients with dementia the sleep-wake-rhythm (SWR) is affected during the course of the disease. Subsequently, frequent nocturnal episodes of agitation and disorientation are major causes for early institutionalization. The use of commonly prescribed sedatives such as benzodiazepines, conventional neuroleptics or antidepressants is limited in demented patients due to undesirable side effects. Gerontopsychiatrists frequently prescribe conventional neuroleptics, which cause extrapyramidal symptoms even in minimal doses. Sedative effects of benzodiazepines and low potent neuroleptics may lead to day time somnolence, dizziness and abnormal gait, which results in increased risk of falls. In the light of these possible side effects the benefit of conventional neuroleptics and benzodiazepines in demented patients must be rigorously evaluated in regard of the desired therapeutic effect. Today, an increased use of atypical neuroleptics with better tolerability can be observed. At this moment, risperidone is the only atypical neuroleptic licensed for the treatment of demented patients with chronic severe aggressive behavior and constricting psychotic symptoms. In several studies positive effects of risperidone on SWR could be observed. Risperidone seems to normalize patients circadian rhythm and to improve patients sleep architecture.

Key words: sleep disorder, old age, dementia, neuroleptics, risperidone

© Hippocampus Verlag 2004

Einleitung

Etwa 80–90% aller Demenzpatienten entwickeln im Krankheitsverlauf Verhaltensstörungen und psychotische Symptome, auch »behavioral and psychological symptoms of dementia« (BPSD) genannt [30], die nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern auch die der pflegenden Angehörigen erheblich beeinträchtigen können. Zu diesen Verhaltensstörungen zählen insbesondere auch Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (SWR) [10, 12, 73]. Etwa 34–43% der diagnostizierten Patienten mit Alzheimer-Demenz [88] weisen eine Störung des SWR auf. Mehr als 80% der Alzheimer-Patienten wachen nachts auf [89]. Die spektakulärste Störung des Schlafes bei dementen Patienten ist das »Sundowning«. Hierbei handelt es sich um eine in der Dämmerung oder frühen Nacht auftretende Verwirrtheit. Nach Schätzungen betrifft Sundowning etwa 10–25% der dementen Heimpatienten [57]. Bei einer Untersuchung von 638 Demenz-Patienten fand sich bei 17,4% nächtliches Wandern, das häufig mit wahnhaftem Erleben und Halluzinationen assoziiert war [45]. Zusätzlich stehen die Patienten bereits frühmorgens auf und schlafen dann am Tage häufig ungewollt ein. Die vermehrte Tagesmüdigkeit kann v. a. in Kombination mit sedierend wirkenden Substanzen zu Schwindel, Gangunsicherheit und Stürzen mit Verletzungsfolgen führen [64, 75, 79]. Die Störungen des SWR mit häufig einhergehenden Verwirrheitszuständen bei Demenz-Patienten stellen eine hohe Belastung für die betreuenden Personen dar und sind einer der Hauptfaktoren für Familien, ihre Angehörigen mit einer Demenz frühzeitig in ein Pflegeheim zu verlegen [18, 38].

Grundlagen der Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus von Patienten mit Demenz

Bei älteren Menschen treten qualitative und quantitative Veränderungen des Schlafes auf [73]. Körperliche Erkrankungen, fehlende Tagesstruktur und mangelnde Aktivität begünstigen zusätzlich noch Schlafstörungen [69]. Grundsätzlich kommt es mit zunehmendem Alter zu einer abnehmenden Konsolidierung des NONREM-Schlafes [24]. Der Tiefschlaf (NONREM-Stadium III und IV) nimmt ab und der leichte Schlaf (NONREM-Stadium I) nimmt zu, gleichzeitig finden sich vermehrt Schlafstadienwechsel und Aufwachvorgänge [83]. Der REM-Schlaf (REM=rapid eye movement) bleibt im Alter dagegen weitgehend stabil. Polyphasische Schlafmuster werden durch Inaktivität, nicht ausreichende Beleuchtungsstärke und Napping (Nickerchen) begünstigt. Insbesondere abendliches Napping verkürzt die Schlafzeit und führt zu früherem Erwachen und Veränderungen der zirkadianen Rhythmik [98]. Des Weiteren können organisch bedingte Dyssomnien, z. B. im Rahmen eines Restless legs Syndroms, Schlafapnoe Syndroms oder einer Enuresis nocturna hinzukommen. Bei dementiellen Erkrankungen sind polysomnographisch nachts vor allem Störungen der Schlafkontinuität und der Schlafarchitektur mit Verminderung des NONREM-Schlafes Stadium III und IV (Tiefschlaf) zu beobachten [7]. Neben diesen Faktoren korreliert die Ausprägung

der Störung des Nachtschlafes mit der Demenzschwere [11]. Das legt die Vermutung nahe, dass demenz-assoziierte neuropathologische Veränderungen eine wichtige Einflussgröße sind. Tatsächlich konnte anhand neurophysiologischer und neuropathologischer Untersuchungen im Nucleus suprachiasmaticus (innerer Zeitgeber) eine Abnahme der neuronalen Aktivität gezeigt werden [85, 86]. Die beiden Kerngebiete des inneren Zeitgebers liegen unterhalb des anterioren Hypothalamus auf dem Chiasma opticum und werden durch den dritten Ventrikel getrennt. Projektionen dieser Kerne zum anterioren und posterioren Hypothalamus können maßgeblich zur Regulation des SWR und der Temperatur beitragen [58]. Bei Alzheimer Patienten finden sich neuropathologisch im Nucleus suprachiasmaticus eine reduzierte Expression von Neurotensin und Vasopressin sowie Hinweise auf ein verstärktes Astrozytenwachstum [77, 86]. Diese Veränderungen scheinen die neuropathologische Grundlage für pharmakologische und nicht pharmakologische Therapieansätze insbesondere bei älteren Patienten mit Demenz zu sein.

Moduliert wird der aktivierende retinale Input auf den Nucleus suprachiasmaticus durch serotonerge Bahnen aus den Raphe Kernen [32]. Dazu passend zeigten sowohl tierexperimentelle als auch klinische Studien, dass insbesondere eine Modulation von serotonergen 5-HT₂ und 5-HT₇-Rezeptoren, die im Nucleus suprachiasmaticus in hoher Konzentration vorliegen, den SWR beeinflusst [33, 42]. Beispielsweise zeigte sich bei jungen Probanden mit Schlafstörungen unter dem Serotoninantagonist Ritanserin polysomnographisch eine Normalisierung der nächtlichen Schlafarchitektur [90]. Dies passt zu Beobachtungen in klinischen Studien, die ergaben, dass der SWR bei älteren Demenz-Patienten unter der Behandlung von Serotoninantagonisten häufig positiv beeinflusst wird [34, 49].

Neben dem serotonergen System wird die Schlaf/Wach-Regulation auch wesentlich durch cholinerge Neurone des aufsteigenden aktivierenden Systems beeinflusst [44, 76]. Der Untergang cholinergischer Neurone bei der Alzheimer Demenz trägt folglich auch zur Störung des SWR bei.

Erschwerend kommt bei dementen Patienten hinzu, dass insbesondere aufgrund der häufig vorliegenden Orientierungsstörung sowohl externe biologische Zeitgeber wie der Hell-Dunkel- bzw. Tag-Nacht-Wechsel oder soziale Zeitgeber wie z. B. regelmäßige Essenszeiten nicht ausreichend wahrgenommen werden. Mangelnde Lichtexposition kann hierbei ein wichtiger Kofaktor der SWR-Störungen sein [47]. Auf die Retina fallende Lichtstrahlen wirken über den glutamatergen retino-hypothalamischen Trakt aktivierend auf den Nucleus suprachiasmaticus [6].

Sozialrelevante Aspekte von Schlafstörungen

Sekundär zu den unmittelbar den Patienten betreffenden Schlafstörungen ergeben sich aus der veränderten Schlafarchitektur auch für die Betreuungspersonen relevante und teilweise alltagsbestimmende Konsequenzen, die in vielen Fällen ausschlaggebend für eine Heimeinweisung sind. Dies gilt insbesondere, weil nächtliche Schlafdiskontinuitäten

unweigerlich mit erhöhten Verhaltensstörungen am Tage verbunden sind [62] und somit von Angehörigen zu den deutlichsten den Alltag beeinträchtigenden Veränderungen im Rahmen einer Demenz gezählt werden [25]. Die Sekundärfolgen für die pflegenden Angehörigen bestehen in einem protrahierten Schlafdefizit mit der Folge einer reduzierten Belastbarkeit hinsichtlich der Pflege- und Betreuungsfähigkeit sowie einer vermehrten Inanspruchnahme ärztlicher Konsultationen und vermehrter Selbstmedikation. Wenngleich das Verhalten der Patienten in den nächtlichen Wachphasen individuell variieren kann, führt es doch in den meisten Fällen zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Schlafes der betreuenden Angehörigen bzw. Mitbewohner [53].

Nicht-pharmakologische Behandlung von Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus

Neben der demenzassoziierten Aktivitätsabnahme des Nucleus suprachiasmaticus begünstigen körperliche Inaktivität, mangelnde soziale Kontakte und Napping Störungen des SWR [2]. Daher hat sich ein multimodaler Therapieansatz in der Behandlung von SWR bei Demenzerkrankungen als erfolgreich erwiesen [12]. Grundsätzlich sollte bei SWR-Störungen zunächst die Struktur des Tagesablaufes überprüft werden, um – entsprechend dem allgemein geltenden Konsens, nach dem vor dem Einsatz von Medikamenten eine kritische Überprüfung der nicht-medikamentösen Optionen erfolgen sollte – etwaige Möglichkeiten maximal auszuschöpfen. Wichtig sind hierbei die möglichst genaue Erfassung der Tages- und Nachtzeit, zu welcher die Schlaf- bzw. Wachverschiebungen stattfinden, sowie deren Auftretenshäufigkeit, -umstände und damit einhergehende Verhaltensweisen. Eine genauere neurologisch-internistische Anamnese zur Berücksichtigung etwaiger korollärer, die Schlafstörungen verursachender und/oder begünstigender Begleit- und Zusatzerkrankungen (respiratorische Erkrankungen, kardio-vaskuläre Erkrankungen, periphere Verschlusskrankheiten, Arthritis, Schmerzsyndrome, Prostatabeschwerden u. a.) sollte ebenfalls kritische Berücksichtigung finden. Schwer demente Patienten schlafen häufiger am Tage [3], so dass es notwendig ist, eine ausreichende körperliche Aktivierung und soziale Kontakte sicherzustellen. Dazu passend konnte in Studien durch eine soziale Aktivierung der Patienten einem polyphasischen Schlafrythmus entgegengewirkt werden [26, 88]. Um der Destruktion zirkadianer Rhythmen entgegenzuwirken, ist eine klare Abgrenzung der Hell-Dunkel-Phasen zwingend notwendig. Aus Untersuchungen ist bekannt, dass in Heimen z. B. durchschnittlich nur eine Lichtstärke von 54 Lux gemessen wurde, wobei die Bewohner nur ca. 10 Minuten mit mehr als 1.000 Lux verbrachten [69]. Im Vergleich dazu erreichen wir in unseren beleuchteten Arbeitsräumen 300–500 Lux, und selbst an bewölkten Wintertagen beträgt die Lichtstärke im Freien noch 3.000–4.000 Lux. Der positive Effekt des Tageslichtes auf den Schlaf konnte in einer Untersuchung an älteren Schlafgestörten bestätigt werden [59]. Hierbei führte eine Tageslichtexposition von 10:00–12:00 Uhr und von

14:00–16:00 Uhr zu einer Schlafverbesserung, was mit erhöhten Melatoninspiegeln einherging.

Bei dementen Patienten reduziert abendliche Lichttherapie nächtliche motorische Unruhe [36, 66], aber auch morgendliche Lichttherapie ist wirksam [54, 61]. Auch eine indirekte Lichttherapie mit verstärkter Lichtintensität in den Aufenthaltsräumen führt zu einer Stabilisation des SWR [90]. Neben der Stabilisation des SWR führen morgendliche und auch abendliche Lichttherapie zu einer Verbesserung im Mini Mental State Test (MMST) [35, 97]. Für demente Patienten ist von der zeitlichen Belastung eine 30-minütige Lichttherapie mit 10.000 Lux gut durchführbar, alternativ können auch 2.500 Lux über 2 Stunden empfohlen werden. Allerdings ist anzumerken, dass schwer demente Patienten mit ausgeprägter Degeneration des Nucleus suprachiasmaticus von der Lichttherapie nur begrenzt profitieren können [3].

Da Lichtexposition tagsüber zu erhöhten nächtlichen Melatoninspiegeln führt [59], ist auch der direkte Einsatz von Melatonin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Demenzen von Interesse. Melatonin soll in erster Linie über Mel_{1a} Rezeptoren die Aktivität des Nucleus suprachiasmaticus hemmen [41, 52] und so indirekt durch Hemmung der zirkadianen »Wach-Aktivität« den Schlaf begünstigen [5]. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch, dass Musiktherapie bei Alzheimer-Patienten die Melatoninspiegel erhöht und möglicherweise über diesen Mechanismus auch beruhigend wirkt [48]. Zwei placebo-kontrollierte Studien zum Einsatz von Melatonin ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Eine Studie ergab unter Melatonin (3 mg) nach 4 Wochen eine signifikante Abnahme nächtlicher Aktivität, eine Verlängerung des Schlafes und eine Verbesserung kognitiver Leistungen im Vergleich zu Placebo [4]. In einer anderen Studie war nach 2 Wochen unter 6 mg Melatonin keine Verbesserung des Schlafes gefunden worden [68]. Die Wirksamkeit von Melatonin sollte daher erst nach längerfristiger Gabe überprüft werden. Dazu wurde über 4 Monate unter 6 mg Melatonin ein positiver Einfluss auf Sundowning und Schlaf beobachtet [16]. Schließlich sei insbesondere bei institutionalisierten Demenz-Patienten auf diätetische Möglichkeiten der Einflussnahme auf den Schlaf-Wach-Rhythmus hingewiesen. Tatsächlich fördert der durch ein reichhaltiges Mittagessen gekennzeichnete Menüplan in Heimen einen erhöhten Schlafbedarf in den Mittagsstunden. Empfohlen wird daher, bei Demenz-Patienten mit Schlafstörungen umfangreichere Menüangebote auf die Spätmalzeiten zu verlegen, um den hierdurch begünstigten schlafanstoßenden Effekt zu nutzen. Auch und gerade bei Demenzpatienten sollte der individuelle Pausen- und Ruheplan unter Berücksichtigung von schlafhygienischen Gesichtspunkten gestaltet werden.

Pharmakologische Behandlung

Benzodiazepine, Antidepressiva, konventionelle Neuroleptika

Über die Wirksamkeit pharmakologischer Behandlungen von Schlafstörungen bei Demenzerkrankungen ist nur wenig bekannt. Trotz dieses Mangels an klinischen Studien werden

in der medikamentösen Behandlung von Schlafstörungen bei Demenzerkrankungen unterschiedliche Substanzklassen wie Benzodiazepine, sedierende Antidepressiva oder konventionelle Neuroleptika eingesetzt, die auch in der Therapie von Schlafstörungen bei nicht dementen älteren Patienten verordnet werden [65]. Der Einsatz dieser Substanzen ist jedoch bei dementen Patienten häufiger als bei nichtdementen älteren Menschen durch unerwünschte Wirkungen eingeschränkt [19].

Benzodiazepine können beispielsweise paradoxe Wirkungen – Unruhe statt Schlaf – hervorrufen, und muskelrelaxierende Effekte können insbesondere in Kombination mit Sedierung Stürze mit Verletzungsfolgen verursachen [20, 75]. Des Weiteren können atemdepressive Effekte die nächtliche Atmung kritisch verschlechtern [19]. Zusammenfassend sollte der Einsatz von Benzodiazepinen unter Abwägung des Risikos von Stürzen [31] und der Begünstigung eines kognitiven Defizits [82] restriktiver erfolgen. Gut geeignet zur Therapie von Schlafstörungen im höheren Lebensalter ist aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils das Nicht-Benzodiazepin Zolpidem [81]. Grundsätzlich sollte aber bei der Verordnung von Benzodiazepinen die Halbwertszeit bzw. die Verlängerung der Halbwertszeit im höheren Lebensalter berücksichtigt werden. Für schlaffördernde Antidepressiva besteht aufgrund kardialer Nebenwirkungen und anticholinergischer Effekte ohnehin eine eingeschränkte Indikation bei Demenzen. Darüber hinaus ist bei einigen Präparaten ebenfalls eine erhöhte Sturzneigung beschrieben [75].

In Deutschland haben konventionelle, insbesondere niederpote Neuroleptika zur Behandlung von Unruhe und Erregungszuständen dementer Patienten einen hohen Stellenwert [8, 46, 95]. Über die Hälfte aller Neuroleptikaverschreibungen erfolgen an Personen über 65 Jahre [51]. Auch im stationären gerontopsychiatrischen Bereich werden unabhängig von der Diagnose zum Teil mehr als 70% der Patientinnen mit konventionellen Neuroleptika behandelt [74]. Während in der Therapie von Schlafstörungen bei älteren Menschen, die nicht an psychotischen Störungen und Verhaltensauffälligkeiten erkrankt sind, von einer Neuroleptikabehandlung abgeraten wird, zeigen klinische Studien bei Demenzerkrankungen vielversprechende positive Wirkungen sowohl auf die Zielsymptome Verwirrtheit und Unruhe als auch auf den Schlaf [23, 60]. Trotz dieser Daten gilt es auch hier, den Nutzen der Therapie gegen die unerwünschten Effekte dieser Substanzen abzuwägen.

Konventionelle Neuroleptika verursachen häufig extrapyramidale Störungen (EPS) sowie periphere und zentrale anticholinerge Nebenwirkungen [14]. Periphere anticholinerge Störungen wie Mundtrockenheit, Sehstörungen, Verstopfung und Harnverhalt limitieren hierbei den Einsatz. Zentrale anticholinerge Wirkungen können bei schon bestehenden leichten kognitiven Einschränkungen die kognitiven Leistungen der Demenz-Patienten zusätzlich verschlechtern und das Auftreten eines Delirs begünstigen. Auch gibt es Hinweise, dass konventionelle Neuroleptika die Desintegration der zirkadianen Rhythmik bei Demenz-Patienten verstärken können [96]. Es sollte beim Einsatz von Neuroleptika re-

flektiert werden, dass im Alter bis zu 50% der Patienten mit extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen reagieren [79] und selbst unter relativ niedrigen Dosierungen konventioneller Neuroleptika bei bis zu 30% ein neuroleptikainduziertes Parkinsonoid auftreten kann [15]. Auch das sedierende Potential dieser Substanzen verstärkt häufig die Tagesmüdigkeit und beeinflusst den bereits gestörten zirkadianen Rhythmus der Demenz-Patienten negativ. Tagesmüdigkeit führt darüber hinaus häufig zu vermehrtem Schwindel, Gangunsicherheit und Sturzgefahr. Die Sturzhäufigkeit mit den gefürchteten Oberschenkelhalsfrakturen steigt nach dem 65. Lebensjahr exponentiell an [50], so dass zusätzliche Faktoren wie sedierend wirkende Medikamente möglichst vermieden werden sollten.

Risperidon und Schlaf-Wach-Rhythmus

Für das atypische Neuroleptikum Risperidon konnte in umfangreichen placebo-kontrollierten klinischen Studien die Wirksamkeit auf Verhaltensstörungen wie Aggressivität und Agitation sowie psychotische Symptome bei dementen Patienten nachgewiesen werden [13, 22, 43]. Risperidon erwies sich in diesen Studien im allgemeinen als gut verträglich, insbesondere, da es keine anticholinergen Nebenwirkungen aufweist und in niedriger Dosierung von 1–2 mg praktisch nicht sedierend wirkt [9]. In einer Dosierung bis 1 mg entsprach die EPS-Rate der von Placebo [43]. Aufgrund der Wirkungsweise und der fundierten Studienlage ist Risperidon in Deutschland als einziges atypisches Neuroleptikum bei Demenz-Patienten zur Behandlung schwerer chronischer Aggressivität mit Selbst-/Fremdgefährdung und beeinträchtigenden psychotischen Symptomen zugelassen. Es ist zu beachten, dass in Doppelblindstudien bei mit Risperidon behandelten Demenz-Patienten eine erhöhte Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse beobachtet wurde. Ein erhöhtes Risiko kann jedoch auch für andere, auch konventionelle Neuroleptika zur Zeit nicht ausgeschlossen werden [77]. Dazu passend wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie keine erhöhte Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse von Risperidon gegenüber konventionellen Neuroleptika beobachtet [39]. In einem aktuellen Konsensus mit Vertretern zweier Fachgesellschaften (DGG, DGGPP) wurde die aktuelle Datenlage zu Risperidon auch in Hinblick auf das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse neu bewertet, wobei Risperidon bei Beachtung der Indikation weiterhin empfohlen wird [40]. Insbesondere wurde aufgrund unzureichender Datenlage anderer Neuroleptika keine Ausweichempfehlung zu Risperidon aufgezeigt.

Unterschiede in den Rezeptorbindungsprofilen zwischen den konventionellen Neuroleptika mit ihrem ausgeprägten Dopamin-Antagonismus und dem atypischen Neuroleptikum Risperidon lassen auch unterschiedliche Effekte auf den Schlaf erwarten. Bei Risperidon handelt es sich um einen potenten 5-HT₂-Antagonisten mit gleichzeitiger Affinität zu den Dopamin D₂-Rezeptoren [9]. Erste polysomnographische Untersuchungen mit Risperidon hinsichtlich des Einflusses auf den SWR von Ratten ergaben, dass eine nied-

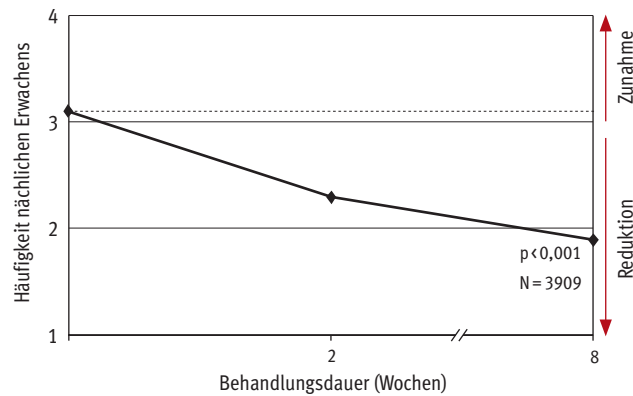


Abb. 1: Effekt von Risperidon auf den Schweregrad der Schlaf-Wach-Rhythmusstörung bei Demenzerkrankten mit Verhaltensauffälligkeiten (Mittelwerte Schweregrad der Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus: 0=keine Probleme bis 4=starke Probleme) [67]

rige Dosierung von Risperidon zu einem signifikanten Anstieg des Tiefschlafes und einer Abnahme des Leichtschlafes sowie des Rapid-eye-movement-(REM) Schlafs führte, während die Wachphase nicht beeinflusst wurde [27].

Bei der Untersuchung des Einflusses konventioneller Neuroleptika, die in therapeutischen Dosen neben den D1- auch 65–85% der D2-Rezeptoren blockieren [29], fanden sich an gesunden Probanden und in tierexperimentiellen Studien bei den meisten Substanzen mit steigender Dosierung eine Zunahme des NONREM-Schlafes und eine Suppression des REM-Schlafes [72]. Trotz dieser Effekte auf die Schlafarchitektur zeigte sich unter Haloperidol in mehreren Studien nur eine geringe Tagessedierung als unerwünschte Nebenwirkung [17, 22, 92]. Für atypische Neuroleptika wie Olanzapin und Quetiapin wurde hingegen in deutlich höherer Häufigkeit von einer Tagessedierung berichtet [1, 84, 87]. Dazu passend zeigte eine retrospektive Studie an Patienten mit Demenz eine erhöhte Inzidenz von Stürzen unter Olanzapin im Vergleich zu Risperidon [56].

Weitere klinische Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss von Risperidon auf die Schlafarchitektur chronisch schizophrener Patienten, die eine Verbesserung verschiedener untersuchter Schlafparameter unter Risperidon zeigten [21, 55, 63]. Dies schloss eine Zunahme der Schlafdauer, der Schlaffeffizienz mit Reduktion der Einschlaf latenz, der Aufwachvorgänge und Schlafstadienwechsel ein.

Studien, die sich mit dem Vergleich von Risperidon und konventionellen Neuroleptika hinsichtlich des Effektes auf den Schlaf beschäftigen, berichten über eine objektiv und subjektiv bessere Schlafqualität unter Risperidon verglichen mit den untersuchten konventionellen Neuroleptika. Dies umfasste eine Reduktion der Aufwachvorgänge und Dauer der Wachphasen sowie eine Steigerung des Tiefschlafes ohne negativen Einfluss auf die Tagesvigilanz. Da Neuroleptika, die hauptsächlich D2-Rezeptoren antagonisieren (z. B. Benzamide und Pimozid), nur geringe oder keine sedierenden Eigenschaften aufweisen (Übersicht siehe [72]), könnte der positive Einfluss von Risperidon auf die Schlafarchitektur

tur durch den ausgeprägten 5-HT₂-Rezeptorantagonismus gefördert werden. Die Aktivierung von 5-HT₂-Rezeptoren begünstigt eine EEG-Desynchronisation, während die Blockade von 5-HT₂-Rezeptoren thalamokortikale Filterfunktionen verstärkt [42, 93, 94]. Daher könnte Risperidon durch Erhöhung der Arouschwelle die EEG-Synchronisation und damit die Schlafkontinuität positiv beeinflussen.

Positive Effekte von Risperidon auf Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus bei Patienten mit Demenz in klinischen Studien

Erste Hinweise auf eine Verbesserung der Schlafproblematik bei dementen Patienten unter Risperidon ergab eine Untersuchung [34] an 109 dementen Patienten in Pflegeheimen, die durch ihre Pflegekräfte global bezüglich ihrer Zielsymptome beurteilt wurden. Hierbei war u. a. unter Risperidon eine Verbesserung der nächtlichen Schlafstörungen bei 85% der Patienten und eine Reduktion der Schlafproblematik am Tage bei 67% der Patienten festgestellt worden.

Diese Beobachtungen konnten anhand einer in Deutschland durchgeführten Anwendungsbeobachtung an 4.499 Patienten mit Verhaltensstörungen im Rahmen einer Demenz bestätigt werden [67]. Im Rahmen der Erhebung wurde von den teilnehmenden Ärzten unter anderem die Ausprägung einer Störung des SWR zu Beginn und nach 8-wöchiger Behandlungszeit mit Risperidon anhand einer Rating-Skala von 0–4 (0=keine Probleme – 4=sehr schwere Störungen des SWR) dokumentiert. Der mittlere Rating Wert lag zu Beginn der Untersuchung bei 2,3, was einer mittelschweren bis schweren Ausprägung der SWR-Störungen in der untersuchten Klientel entspricht. Nach einer 8-wöchigen Behandlung mit einer mittleren Tagesdosis von 1,6 mg Risperidon zeigte sich eine signifikante Verbesserung der SWR-Störungen mit einem mittleren Rating-Wert von 1,0, d. h. mit nur noch leichten SWR-Störungen (Abb. 1). Bei 74% der Patienten zeigte sich eine Verbesserung des SWR, lediglich bei 2% kam es zu einer Verschlechterung der Symptome. Klinisch bedeutsam war weiterhin der Befund, dass eine unerwünschte Tagessedierung bei weniger als 1% der Patienten auftrat. Eine weitere ähnliche Erhebung bestätigte diese Ergebnisse [49].

In einer offenen Vergleichsstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen Risperidon und dem konventionellen niederpotenten Neuroleptikum Melperon zur Behandlung von Verhaltensstörungen dementer Patienten verglichen [37]. Bezüglich der Effekte auf die Schlafstörungen zeigten die Ergebnisse, dass beide Medikamente ohne signifikanten Unterschied den Nachtschlaf der Patienten verbesserten (Abb. 2). Zusätzlich zeigte sich unter Risperidon im Vergleich zu Melperon unter einer mittleren Dosierung von 1 mg eine signifikante Reduktion der Tagesmüdigkeit (Abb. 3). Dazu passend bewirkte Risperidon gegenüber Melperon ebenso eine signifikante Reduktion von Schwindel, Gangunsicherheit und Sturzhäufigkeit. Potentiell erklärbar wäre der positive Einfluss von Risperidon auf den SWR durch den starken 5-HT-Rezeptorantagonismus. Denn in tierexperimentiellen Untersuchungen führt die

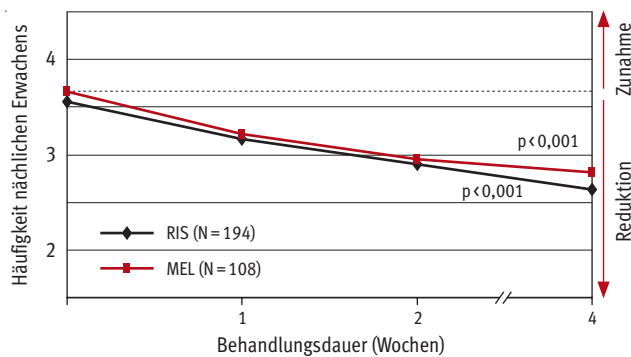


Abb. 2: Ähnlicher Effekt von Risperidon und Melperon auf nächtliches Erwachen bei Demenzpatienten (Mittelwerte des nächtlichen Erwachens: 1 = gar nicht bis 5 = mehr als 4x pro Nacht) [37]

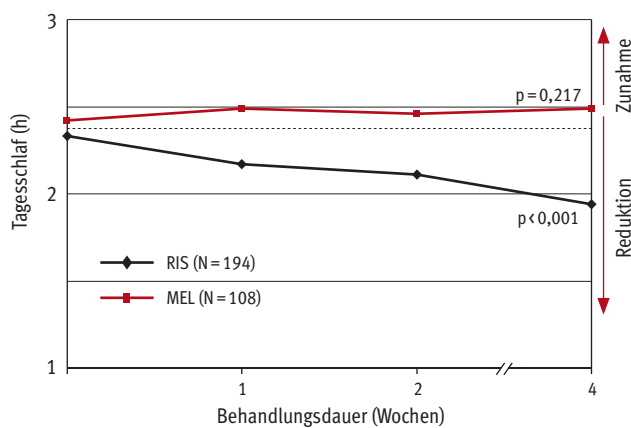


Abb. 3: Unterschiedlicher Effekt von Risperidon gegenüber Melperon auf den Tagesschlaf (Mittelwerte der Tagesschlafdauer: 0=0,5h bis 5=mehr als 3h pro Tag)

Hemmung der serotonergen Bahnen aus den Raphe Kernen zu einer verstärkten lichtintensitätsabhängigen Aktivierung der Neurone des inneren Zeitgebers [32, 70, 71]. In Analogie könnte Risperidon durch die Hemmung der serotonergen Raphe Bahnen eine verbesserte Adaptation an den Tag/Nachtrhythmus ermöglichen.

Im Einklang mit diesen klinischen Daten konnten ebenfalls signifikante Verbesserungen des SWR in einer weiteren offenen Studie nach Umstellung von konventionellen niederpotenten Neuroleptika beobachtet werden [80].

Fazit

Die Ursachen des bei dementen Patienten auftretenden gestörten SWR sind komplex und erfordern häufig einen multimodalen Therapieansatz, der sowohl nicht pharmakologische Maßnahmen wie ausreichende körperliche Aktivierung mit Aufenthalt im Freien, Begrenzung des Nappings und wenn nötig Lichttherapie als auch pharmakologische Therapieoptionen einschließt. Bei der Medikamentenwahl müssen die möglichen unerwünschten Wirkungen sorgfältig

gegen den therapeutischen Nutzen abgewogen werden. Die bisherige Datenlage weist darauf hin, dass Risperidon Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus insbesondere bei älteren dementen Patienten positiv beeinflussen kann. Für eine Absicherung der Ergebnisse bedarf es jedoch weiterer kontrollierter Studien zu dieser Thematik.

Literatur

- Ahnaou A, Megens AA, Drinkenburg WH: The atypical antipsychotics risperidone, clozapine and olanzapine differ regarding their sedative potency in rats. *Neuropsychobiology* 2003; 48 (1): 47-54
- Alessi CA, Schnelle JF: Approach to sleep disorders in the nursing home setting. *REVIEW ARTICLE. Sleep Med Rev* 2000; 4 (1): 45-56
- Ancoli-Israel S, Martin JL, Gehrman P, Shochat T, Corey-Bloom J, Marler M et al.: Effect of light on agitation in institutionalized patients with severe Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11 (2): 194-203
- Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S: Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch* 2003; 70 (4): 334-341
- Barinaga M: How jet-lag hormone does double duty in the brain. *Science* 1997; 277 (5325): 480
- Belenky MA, Pickard GE: Subcellular distribution of 5-HT(1B) and 5-HT(7) receptors in the mouse suprachiasmatic nucleus. *J Comp Neurol* 2001; 432 (3): 371-388
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC: Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (8): 651-668
- Bengesser G: [Sedation without risk of addiction – the melperon alternative]. *Wien Med Wochenschr* 1995; 145 (21): 595-597
- Bhana N, Spencer CM: Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Drugs Aging* 2000; 16 (6): 451-471
- Bliwise DL: Sleep in normal aging and dementia. *Sleep* 1993; 16 (1): 40-81
- Bliwise DL, Hughes M, McMahon PM, Kutner N: Observed sleep/wakefulness and severity of dementia in an Alzheimer's disease special care unit. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50 (6): M303-M306
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ: Current management of sleep disturbances in dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2 (2): 169-177
- Brodaty H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R et al.: A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (2): 134-143
- Byerly MJ, Weber MT, Brooks DL, Snow LR, Worley MA, Lescouffair E: Antipsychotic medications and the elderly: effects on cognition and implications for use. *Drugs Aging* 2001; 18 (1): 45-61
- Caligiuri MP, Lacro JP, Jeste DV: Incidence and predictors of drug-induced parkinsonism in older psychiatric patients treated with very low doses of neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (4): 322-328
- Cardinali DP, Brusco LI, Liberczuk C, Furio AM: The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 (Suppl 1): 20-23
- Casey DE: The effects of D1 (NNC 22-0215) and D2 (haloperidol) antagonists in a chronic double-blind placebo controlled trial in cebus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 121 (3): 289-293
- Coen RF, Swanwick GR, O'Boyle CA, Coakley D: Behaviour disturbance and other predictors of carer burden in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12 (3): 331-336
- Corey-Bloom J, Galasko D: Adjunctive therapy in patients with Alzheimer's disease. A practical approach. *Drugs Aging* 1995; 7 (2): 79-87
- Cumming RG, Le Couteur DG: Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003; 17 (11): 825-837
- De Buck R, Hoffmann G, De Smet S, Daubach P, Le Bon O, Pelc I: Risperidone in young schizophrenic patients: A polysomnographic study. *Biol Psychiatry* 1991; 29 (419) S: (Ref Type: Abstract)
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S et al.: A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53 (5): 946-955
- Devanand DP: Behavioral complications and their treatment in Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997; 52 (Suppl 2): S37-S39

24. Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA: Age-related increase in awakenings: impaired consolidation of nonREM sleep at all circadian phases. *Sleep* 2001; 24 (5): 565-577
25. Donaldson C, Tarrrier N, Burns A: Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1998; 13: 248-256
26. Dowling GA: Behavioral intervention strategies for sleep-activity disruption. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 (Suppl 1): 77-86
27. Dugovic C, Wauquier A, Janssen PA: Differential effects of the new antipsychotic risperidone on sleep and wakefulness in the rat. *Neuropharmacology* 1989; 28 (12):1431-1433
28. Dursun SM, Patel JK, Burke JG, Reveley MA: Effects of typical antipsychotic drugs and risperidone on the quality of sleep in patients with schizophrenia: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24 (4): 333-337
29. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (7): 538-544
30. Finkel SI: Behavioral and psychological symptoms of dementia: a current focus for clinicians, researchers, and caregivers. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 21): 3-6
31. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT: Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2001; 65 (2): 173-177
32. Gannon RL: Serotonergic serotonin (1A) mixed agonists/antagonists elicit large-magnitude phase shifts in hamster circadian wheel-running rhythms. *Neuroscience* 2003; 119 (2): 567-576
33. Glass JD, Grossman GH, Farnbauch L, DiNardo L: Midbrain raphe modulation of nonphotic circadian clock resetting and 5-HT release in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 2003; 23 (20): 7451-7460
34. Goldberg RJ, Goldberg J: Risperidone for dementia-related disturbed behavior in nursing home residents: a clinical experience. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 (1): 65-68
35. Graf A, Wallner C, Schubert V, Willeit M, Wlk W, Fischer P et al.: The effects of light therapy on mini-mental state examination scores in demented patients. *Biol Psychiatry* 2001; 50 (9): 725-727
36. Haffmans PM, Sival RC, Lucius SA, Cats Q, van Gelder L: Bright light therapy and melatonin in motor restlessness behaviour in dementia: a placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16 (1): 106-110
37. Haupt M et al.: *Nervenheilkunde, im Druck*
38. Haupt M, Kurz A, Janner M: A 2-year follow-up of behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11 (3): 147-152
39. Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL: Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (6): 1113-1115
40. Hirsch: Neuroleptikatherapie bei demenzbedingten Verhaltensstörungen: Eine Neubewertung. *Geriatric Journal* 2004; 5: 45-49
41. Jin X, von Gall C, Pieschl RL, Gribkoff VK, Stehle JH, Reppert SM et al.: Targeted disruption of the mouse Mel(1b) melatonin receptor. *Mol Cell Biol* 2003; 23 (3): 1054-1060
42. Kantor S, Jakus R, Bodizs R, Halasz P, Bagdy G: Acute and long-term effects of the 5-HT₂ receptor antagonist ritanserin on EEG power spectra, motor activity, and sleep: changes at the light-dark phase shift. *Brain Res* 2002; 943 (1): 105-111
43. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (2):107-115
44. Kayama Y, Koyama Y: Control of sleep and wakefulness by brainstem monoaminergic and cholinergic neurons. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 87: 3-6
45. Klein DA, Steinberg M, Galik E, Steele C, Sheppard JM, Warren A et al.: Wandering behaviour in community-residing persons with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14 (4): 272-279
46. Kranzhoft EU, Hirsch RD: [The »restraint« controversy in geriatric psychiatry. Focus study of factors influencing restraint measures]. *Z Gerontol Geriatr* 1997; 30 (4): 321-326
47. Kuller R: The influence of light on circarrhythms in humans. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2002; 21 (2): 87-91
48. Kumar AM, Tims F, Cruess DG, Mintzer MJ, Ironson G, Loewenstein D et al.: Music therapy increases serum melatonin levels in patients with Alzheimer's disease. *Altern Ther Health Med* 1999; 5 (6): 49-57
49. Kurz A, Delius-Stute H, Rettig K, Schwalen S: Therapie demenzassoziierter Verhaltensstörungen mit Risperidon bei ambulanten gerontopsychiatrischen Patienten. *MMW Fortschr Med* 2003; 145 (42): 55
50. Lauritzen JB: Hip fractures: incidence, risk factors, energy absorption, and prevention. *Bone* 1996; 18 (1 Suppl): 65S-75S
51. Linden M, Thiels C: Epidemiology of prescriptions for neuroleptic drugs: tranquilizers rather than antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34 (4): 150-154
52. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK et al.: Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 1997; 19 (1): 91-102
53. Lovestone S, Gauthier S: Management of Dementia. Martin Dunitz, London 2001
54. Lyketsos CG, Lindell VL, Baker A, Steele C: A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14 (7): 520-525
55. Maixner S, Tandon R, Eiser A, Taylor S, DeQuardo JR, Shipley J: Effects of antipsychotic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia: a replication and extension. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (11): 1600-1602
56. Martin H, Slyk MP, Deymann S, Cornacchione MJ: Safety profile assessment of risperidone and olanzapine in long-term care patients with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4 (4): 183-188
57. Martin J, Marler M, Shochat T, Ancoli-Israel S: Circadian rhythms of agitation in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Chronobiol Int* 2000; 17 (3): 405-418
58. Miller JD: On the nature of the circadian clock in mammals. *Am J Physiol* 1993; 264 (5 Pt 2): R821-R832
59. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (1): 129-134
60. Neugroschl J: Agitation. How to manage behavior disturbances in the older patient with dementia. *Geriatrics* 2002; 57 (4): 33-37
61. Okumoto Y, Koyama E, Matsubara H, Nakano T, Nakamura R: Sleep improvement by light in a demented aged individual. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52 (2): 194-196
62. Rebok GW, Rovner BW, Folstein MF: Sleep disturbances and Alzheimer's disease: relationship to behavioral problems. *Aging* 1991; 3: 193-196
63. Royuela-Rico A, Macias JA, Aguado JA: Effect of chronic use of risperidone on sleep quality. *Int J Neuropsychopharmacology* 2004; 2 (Suppl 1), S102-S103 (Ref Type: Abstract)
64. Runge M, Schacht E: [Proximal femoral fractures in the elderly: pathogenesis, sequelae, interventions]. *Rehabilitation (Stuttg)* 1999; 38 (3): 160-169
65. Ruths S, Straand J, Nygaard HA: Psychotropic drug use in nursing homes – diagnostic indications and variations between institutions. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57 (6-7): 523-528
66. Satlin A, Volicer L, Ross V, Herz L, Campbell S: Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (8): 1028-1032
67. Schwalen S, Kurz A: Risperidone for the treatment of behavioural disorders in dementia. *Nervenheilkunde* 2002; 21: 208-213
68. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Bliard R, Raven P: Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17 (12): 1120-1127
69. Shochat T, Martin J, Marler M, Ancoli-Israel S: Illumination levels in nursing home patients: effects on sleep and activity rhythms. *J Sleep Res* 2000; 9 (4): 373-379
70. Smith BN, Sollars PJ, Dudek FE, Pickard GE: Serotonergic modulation of retinal input to the mouse suprachiasmatic nucleus mediated by 5-HT_{1B} and 5-HT₇ receptors. *J Biol Rhythms* 2001; 16 (1): 25-38
71. Sprouse J, Reynolds L, Li X, Braselton J, Schmidt A: 8-OH-DPAT as a 5-HT₇ agonist: phase shifts of the circadian biological clock through increases in cAMP production. *Neuropharmacology* 2004; 46 (1): 52-62
72. Staedt J: Dopamin, Schlaf und schlafbezogene Bewegungsstörungen – ein Beitrag zur Pathophysiologie der Neuroleptika-induzierten Akathisie. *Habilitationsschrift, Universität Göttingen* 1996
73. Staedt J: Schlaf/Zirkardiane Rhythmik bei Alzheimer-Demenz. In: Calabrese P, Förstl H (Hrsg): *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen*. Verlag Pabst, Lengerich 2000, 104-116
74. Staedt J, Sparfeld F, Otto A, Stoppe G: Stationäre gerontopsychiatrische Behandlung – ein Vergleich zwischen integrierter versus separierter Versorgung an psychiatrischen Universitätskliniken. *Psychia Prax* 2003; 30: 248-255
75. Staubli M: [Iatrogenic falls]. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126 (14): 576-583
76. Steriade M: Acetylcholine systems and rhythmic activities during the waking – sleep cycle. *Prog Brain Res* 2004; 145: 179-196

77. Steur M, Haen E: Einsatz von Neuroleptika bei älteren Patienten. *psychoneuro* 2004; 30 (4): 200

78. Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, Harper D, Lathi D, Tate B et al.: Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58 (1): 29-39

79. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH: Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs Aging* 1999; 14 (1): 41-54

80. Stoppe G, Schreiner A: Entlastung von Arzt und Pflegepersonen durch die Umstellung von niederpotenten Neuroleptika auf Risperidon. *Nervenarzt* 2003; 74 (Suppl 2): S238 (Ref Type: Abstract)

81. Stoppe G, Staedt J: Behandlung von Schlafstörungen bei depressiven Älteren. *Geriatrie Journal* 2002; 12: 25-28

82. Stoppe G, Staedt J: Potentiell behebbare Demenzen. In: Förstl H, Beyreuther K, Einhäupl KM, Kurz A (Hrsg): *Demenzen, Grundlagen und Klinik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004, 413-436

83. Stoppe G, Staedt J, Knehans A, Ruther E: [Sleep in the aged]. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117 (35): 1326-1332

84. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN et al.: Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The HGEU Study Group. Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (10): 968-976

85. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS: The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 1985; 342 (1): 37-44

86. Swaab DF, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Kremer HP, Ravid R, van de Nes JA: Tau and ubiquitin in the human hypothalamus in aging and Alzheimer's disease. *Brain Res* 1992; 590 (1-2): 239-249

87. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, Pultz J, Rak IW: Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther* 2000; 22 (9): 1068-1084

88. Teri L, Logsdon RG, McCurry SM: Nonpharmacologic treatment of behavioral disturbance in dementia. *Med Clin North Am* 2002; 86 (3): 641-656

89. Tractenberg RE, Singer CM, Cummings JL, Thal LJ: The Sleep Disorders Inventory: an instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *J Sleep Res* 2003; 12 (4): 331-337

90. Van Someren EJ, Kessler A, Mirmiran M, Swaab DF: Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry* 1997; 41 (9): 955-963

91. Viola AU, Brandenberger G, Toussaint M, Bouhours P, Paul MJ, Luthringer R: Ritanserin, a serotonin-2 receptor antagonist, improves ultradian sleep rhythmicity in young poor sleepers. *Clin Neurophysiol* 2002; 113 (3): 429-434

92. Vitiello B, Martin A, Hill J, Mack C, Molchan S, Martinez R et al.: Cognitive and behavioral effects of cholinergic, dopaminergic, and serotonergic blockade in humans. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16 (1): 15-24

93. Vollenweider FX, Geyer MA: A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull* 2001; 56 (5): 495-507

94. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Babler A, Vogel H, Hell D: Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 1998; 9 (17): 3897-3902

95. Wilhelm-Gossling C: [Prescribing neuroleptics to senile dementia patients. On outcome in old age homes after inpatient psychiatric treatment]. *Nervenarzt* 1998; 69 (11): 999-1006

96. Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Asayama K, Ito R, Endo S: Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000; 54 (3): 352-353

97. Yoon IY, Kripke DF, Elliott JA, Youngstedt SD, Rex KM, Hauger RL: Age-related changes of circadian rhythms and sleep-wake cycles. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51 (8): 1085-1091

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jürgen Staedt
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Memory Clinic
 Griesingerstr. 27-33
 13589 Berlin
 E-mail: juergen.staedt@vivantes.de

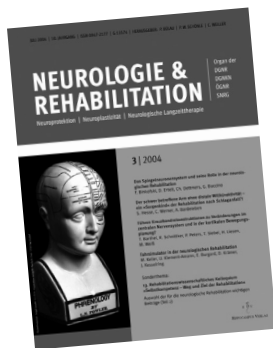
Bestellung per Fax: +49 (0) 22 24-91 94 82 oder per E-Mail: verlag@hippocampus.de

NEUROLOGIE & REHABILITATION

Ja, ich abonniere die Zeitschrift
 »NEUROLOGIE & REHABILITATION«
 € 133,- Jahresabonnement (6 Ausgaben)
 € 82,- Ermäßigtes Abo

Ja, ich bestelle ein Probeheft
 »NEUROLOGIE & REHABILITATION«
kostenlos zum Kennenlernen

Die Bestellung geht automatisch in ein reguläres Abo über, wenn es nicht nach Erhalt des Heftes ausdrücklich gekündigt wird.



»Neurologie & Rehabilitation«
 veröffentlicht Übersichten und Originalarbeiten aus den Gebieten der Neurorehabilitation, Neurologie, Neuropsychologie, Physikalischen Medizin und Grundlagenwissenschaften für Neurologen in Klinik und Praxis, Neuropsychologen, Rehabilitationsmediziner und Therapeuten

Name des Bestellers _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Telefon _____

Datum/Unterschrift **X** _____

Ich kann diese Bestellung innerhalb von 10 Tagen beim Hippocampus Verlag, Bismarckstr. 10, 53604 Bad Honnef widerrufen.

