

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Charakteristika einer Kohorte von Insomniepatienten mit
Schwerpunkt auf den Geschlechtseinfluss auf das
Krankheitsbild

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Nadya Höhle
aus Kula, Bulgarien

Datum der Promotion: 30.11.2023

Diese Arbeit widme ich meiner kleinen Tochter

Inhaltsverzeichnis:

1. Tabellenverzeichnis.....	6
2. Abbildungsverzeichnis.....	7
3. Abkürzungsverzeichnis.....	9
4. Abstrakt.....	11
5. Abstract.....	13
6. Einleitung.....	15
6.1. Physiologie des Schlafes.....	15
6.2. Insomnie.....	19
6.2.1. Epidemiologische Daten.....	19
6.2.2. Pathophysiologie der Insomnie.....	19
6.2.3. Komorbiditäten und Folgeerkrankungen.....	20
6.2.4. Diagnostische Maßnahmen.....	21
6.2.5. Fragebögen zur Einschätzung.....	23
6.2.6. Klassifikations- und Diagnostiksysteme.....	23
6.2.7. Therapiemöglichkeiten.....	24
6.2.7.1. Medikamentöse Therapie.....	25
6.2.7.1.1. Benzodiazepine.....	25
6.2.7.1.2. Antidepressiva.....	25
6.2.7.1.3. Neuroleptika.....	25
6.2.7.1.4. Antihistaminika.....	26
6.2.7.1.5. Phytopharmaka.....	26
6.2.7.1.6. Melatonin.....	26
6.2.7.2. Kognitive Verhaltenstherapie.....	27
6.2.7.2.1. Psychoedukation.....	27
6.2.7.2.2. Kognitive Maßnahmen.....	27
6.2.7.2.3. Schlafhygiene.....	28
6.2.7.2.4. Stimuluskontrolle.....	28
6.2.7.2.5. Schlafrestriktion.....	28
6.2.7.3. Weitere Therapiemöglichkeiten.....	29
6.2.7.4. Nebenwirkungen der Therapeutika.....	29
6.3. Fragestellung und Zielsetzung der Studie.....	30

7. Methodik.....	31
7.1. Studiendesign.....	31
7.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	31
7.2.1. Einschlusskriterien.....	31
7.2.2. Ausschlusskriterien.....	32
7.3. Struktur der Studie und Charakteristika der Datenbank.....	32
7.4. Erläuterungen zu den verwendeten Patientenfragebögen.....	34
7.4.1. ISI-Fragebogen.....	34
7.4.2. BDI-II.....	35
7.4.3. ESS.....	35
7.4.4. RLS-DI.....	35
7.4.5. STOP-Bang.....	36
7.5. Statistische Beratung.....	36
7.6. Statistische Tests und Kenngrößen.....	36
7.6.1. Lagemaße.....	36
7.6.2. Streuungsmaße.....	37
7.6.3. Relevante statistische Tests.....	37
8. Ergebnisse.....	38
8.1. Soziodemographische Charakteristika der Studienpopulation.....	38
8.1.1. Geschlechtsverteilung nach Art der Schlafstörung.....	39
8.1.2. Alter des Patientenkollektivs.....	39
8.1.3. Body-Mass-Index des Patientenkollektivs.....	41
8.1.4. Erwerbstätigkeitsstatus des Patientenkollektivs.....	42
8.2. Darstellung der klinischen Ergebnisse und statistische Auswertung.....	44
8.2.1. Auslöser der Insomnie.....	44
8.2.2. Idiopathische Schlafstörung.....	45
8.2.3. Dauer der Beschwerden bis zum Vorstellungsdatum.....	48
8.2.4. Vorerkrankungen in der Studienpopulation.....	48
8.2.5. Bisherige Therapieversuche der Schlafstörungen.....	51
8.2.6. Fragebögen zur Ersteinschätzung des Diagnoseschweregrades.....	53
8.2.7. Überprüfen von geschlechtsspezifischen Zusammenhängen.....	56
8.2.7.1 Ausprägungsgrad der Insomnie.....	57
8.2.7.2. Zusammenhang in der Auftrittshäufigkeit von Schlafstörungen und Geschlechtszugehörigkeit.....	58

8.2.7.3. Schlafdauer an Werktagen.....	59
8.2.7.4. Vorausgegangene pharmakologische Behandlung der Schlafstörung.....	60
8.2.7.5. Vorbestehende Vorerkrankungen.....	61
8.2.7.6. Konkreter Auslöser der Schlafstörung.....	64
8.2.7.7. Idiopathische Ätiologie der Schlafstörung.....	64
8.2.7.8. Familiäre Vorbelastung für Schlafstörungen.....	65
8.2.7.9. Arbeitssituaton.....	65
9. Diskussion.....	67
9.1. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.....	67
9.2. Stärken und Schwächen der Studie.....	70
9.3. Vergleichbare Ergebnisse.....	71
9.4. Vergleich ICSD-II mit ICSD-III.....	72
9.5. Fazit.....	73
10. Literaturverzeichnis.....	74
11. Eidesstattliche Versicherung.....	82
12. Tabellarischer Lebenslauf.....	83
13. Danksagung.....	84

1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Geschlechtsverteilung gruppiert nach den aktuellen Schlafstörungen der Patienten.....	39
Tabelle 2 - Alter in Jahren in der Patientenpopulation (n = 121).....	39
Tabelle 3 - Altersgruppen der Patientenpopulation.....	40
Tabelle 4 - Body-Mass-Index in kg/m ² in der Studienpopulation (n = 116).....	41
Tabelle 5 - Kategorisierter Body-Mass-Index in der Studienpopulation (n = 116).....	42
Tabelle 6 - Erwerbstätigkeitsstatus der Studienteilnehmer (n = 111).....	43
Tabelle 7 - Schichtarbeiter in der Studienpopulation (n = 119).....	44
Tabelle 8 - Vorerkrankungen in der Studienpopulation.....	49
Tabelle 9 - Schlafmedikation in der Studienpopulation.....	51

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Überblick über den Studienablauf.....	38
Abbildung 2 - Geschlechtsverteilung in den Altersgruppen von Insomniepatienten.....	41
Abbildung 3 - Auslöser der Schlafstörung.....	45
Abbildung 4 - Idiopathische Insomnie in % verteilt nach Insomnieuntergruppen.....	46
Abbildung 5 - Alter der Insomniepatienten mit und ohne idiopathische Schlafstörungen.....	47
Abbildung 6 - Dauer der Insomniesymptomatik bis zur ärztlichen Vorstellung in Jahren.....	48
Abbildung 7 - Dauer der Schlafstörungen bei herzkranken und -gesunden Insomniepatienten.....	50
Abbildung 8 - Anwendung von Entspannungstechniken als Therapieprinzip.....	52
Abbildung 9 - Mittelwerte der Ergebnisse der Einschätzungsfragebögen.....	53
Abbildung 10 - Gruppierte Mittelwerte vom Insomnia Severity Index.....	54
Abbildung 11 - Gruppierte Mittelwerte vom Beck-Depressions-Inventar-II.....	54
Abbildung 12 - Gruppierte Mittelwerte von Epworth Sleepiness Scale.....	55
Abbildung 13 - Gruppierte Mittelwerte vom Snoring, tiredness, observed apnea, blood pressure, body mass index, age, neck size, gender-Fragebogen.....	55
Abbildung 14 - Gruppierte Mittelwerte vom Restless Legs Syndrom-Diagnose-Index...	56
Abbildung 15 - Insomnieschweregrade verteilt nach Geschlecht.....	57
Abbildung 16 - Geschlechtsverteilung in den Insomnieuntergruppen.....	59
Abbildung 17 - Durchschnittliche Schlafdauer der Patientenpopulation in beiden Geschlechtern.....	60
Abbildung 18 - Geschlechtsverteilung von Fettstoffwechselstörungen in der Patientenkohorte.....	62
Abbildung 19 - Geschlechtsverteilung von Diabetes mellitus (Typ 2) in der Patientenkohorte.....	62
Abbildung 20 - Geschlechtsverteilung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Patientenkohorte.....	63
Abbildung 21 - Geschlechtsverteilung von Depression in der Patientenkohorte.....	63
Abbildung 22 - Geschlechtsverteilung von Insomniepatienten mit familiärer Vorbelastung für Schlafstörungen.....	65

Abbildung 23 - Geschlechtsverteilung von Insomniepatienten in Berufsgruppen.....66

3. Abkürzungsverzeichnis

AASM = American Academy of Sleep Medicine

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index

ANP = Atriales natriuretisches Peptid

BDI-II = Beck-Depressions-Inventar-II

BMI = Body-Mass-Index

COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

DSM = Diagnostic & Statistical Manual of The American Psychiatric Association

DSST = Durchschlafstörung

EEG = Elektroenzephalogramm

EMG = Elektromyogramm

EOG = Elektrookulogramm

ESS = Epworth Sleepiness Scale

ESST = Einschlafstörung

FME = Frühmorgendliches Erwachen

GES = Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf

ICD = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

ICSD = International Classification of Sleep Disorders

IRLS = International RLS Severity Scale

ISI = Insomnia Severity Index

KVT-I = Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie

Non-REM = Non-rapid eye movement

OSA = Obstruktive Schlafapnoe

PSG = Polysomnographie

PSQI = Pittsburgher Schlafqualitätsindex

PSS = Psychosomatische Symptome in der Schlafphase

PSYA = Psychische Ausgeglichenheit vor dem Schlafengehen

PSYE = Psychische Erschöpftsein vor dem Schlafengehen

REM = Rapid eye movement

RLS = Restless-Legs-Syndrom

RLS-DI = Restless Legs Syndrom Diagnose-Index

SCN = Nucleus Suprachiasmaticus

SD = Standardabweichung

SQ = Schlafqualität

STOP-Bang = Snoring, tiredness, observed apnea, blood pressure, body mass index, age, neck size, gender

VIP = Vasoaktives intestinales Peptid

4. Abstrakt

Einleitung:

Insomnie ist eine häufig vorkommende Erkrankung. Die Prävalenz in Deutschland beträgt ca. 6% der Gesamtbevölkerung. Diese Prozentzahl bezieht sich auf die klinisch manifestierte und gesicherte Diagnose. Die weiblichen Betroffenen überwiegen in der Anzahl. Symptome der Ein- und/oder Durchschlafstörung und Tagesschläfrigkeit sind charakteristisch. Die Chronifizierungsrate bei unbehandelten Fällen ist hoch und korreliert mit einem gesteigerten Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären und metabolischen Folgeerkrankungen, was sich auch auf die Lebenserwartung der Patienten auswirken kann.

Fragestellung:

In der vorliegenden Arbeit soll eine Kohorte von Insomniepatienten hinsichtlich ihrer krankheitsspezifischen Merkmale explorativ charakterisiert werden. Im Einzelnen soll auch der Fokus auf die Geschlechtsunterschiede der zu testenden Parameter gelegt werden, um eventuelle zusammenhängende Erkenntnisse zu gewinnen.

Methoden:

Die zu untersuchende Studienpopulation besteht ausschließlich aus Insomniepatienten, die sich im Rahmen von Oktober 2017 bis Oktober 2018 in der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité vorstellten. Die anamnestische Datenerhebung erfolgte durch den leitenden Studienarzt. Darauffolgend wurden die Angaben in die Patientendatenbank übertragen. Am Ende des Studienzeitraums konnten insgesamt 121 Insomniepatienten, die in chronologischer Reihenfolge aufgenommen wurden, rekrutiert werden. Ihre anamnestischen Angaben standen für die deskriptive und statistische Analyse zur Verfügung.

Ergebnisse:

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 71 Frauen und 50 Männer zusammen. Die weiblichen Insomniepatienten sind mit 59% der Population im Vordergrund. 64,5% der Patienten beklagten eine kombinierte Ein- und Durchschlafstörung. Das mittlere Alter der Gesamtstichprobe liegt bei 55 ± 15 Jahre, wobei die meisten Insomniepatienten der Altersgruppe der 41 - 60 -jährigen angehören. Der jüngste Patient ist 21 Jahre alt und der älteste - 85. Der Mittelwert des Body-Mass-Index liegt bei den Studienteilnehmern bei 24 ± 5 und ist somit im Normbereich. Männer, die an Insomnie leiden, zeigen einen

statistisch signifikant höheren Body-Mass-Index. Diese Auffälligkeit unterstützt auch die Beobachtung, dass männliche Insomniepatienten statistisch signifikant häufiger von Diabetes mellitus (Typ 2), Fettstoffwechselstörungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (marginal signifikanter Chi-Quadrat-Test) betroffen sind. Frauen in der Studienpopulation weisen hingegen vermehrt Depressionen auf.

Diskussion:

Die insomnische Störung zeigt ein sehr komplexes Krankheitsprofil auf. Die Möglichkeiten der explorativen Charakterisierung von der Patientenpopulation gestalten sich vielfältig, was eine gute Basis für weitere Forschung darstellt. Allerdings kann dem Geschlechtseinfluss auf die krankheitsspezifischen Merkmale keine große Bedeutung beigemessen werden.

5. Abstract

Introduction:

Insomnia is a common disease. Its prevalence in Germany is about 6 % of the general population. This percentage refers to clinically manifest and diagnosed illnesses. The share of female representatives dominates. The occurrence of symptoms like sleep onset latency, sleep maintenance difficulties and daytime sleepiness are typical for the disorder. If untreated, insomnia could chronify and correlate with higher risks for cardiovascular and metabolic conditions. As a result, the life expectancy might be reduced.

Problem:

This scientific paperwork should exploratively characterize a cohort of insomnia patients regarding their illness-specific features. Further, a focused evaluation of gender impact on the insomnia-typical parameters should take place, in order to estimate the potential association.

Methodology:

The study population comprises insomnia patients only. They visited the interdisciplinary center for sleep medicine of Charité in the time frame between October 2017 and October 2018. The principal investigator of the study took the medical history of the participants. After that, patients' anamnestic data was transferred to a pseudonym patient database. At the end of the study, there were 121 participants, whose data could be explored and statistically evaluated.

Results:

The study population comprises 71 Women and 50 men. The percentage of female insomnia patients amounts to 59% of the entire sample. 64,5% of the included participants suffer from a combined sleep onset and sleep maintenance insomnia. The average age of the sample is 55 ± 15 years. Most of the insomnia patients are aged between 41 and 60 years. The youngest study participant is 21 years old and the oldest one is 85 years old. The mean Body-Mass-Index value of the population is 24 ± 5 , which correlates with a normal weight. Men suffering from insomnia tend to higher Body-Mass-Index values. This statement proved to be statistically significant and it corresponds to the observation, that male insomnia patients suffer more often from diabetes, lipid metabolism disorders and cardiovascular conditions (a Chi-square test showed a

marginally significant p-value). Female insomnia patients on the other hand showed a statistical trend for being more depressed than men.

Implications:

Insomnia is a very complex disease. There are many descriptive and explorative options for characterizing the study sample, which lays the groundwork for further research and studies. However, gender is not a variable, on which other insomnia-specific characteristics depend.

6. Einleitung

6.1. Physiologie des Schlafes

Der Schlafzustand, anders als das Wachsein, wird durch eine minimale körperliche Aktivität und Reagibilität auf interne und externe Reize charakterisiert. Trotz alledem ist Schlaf auf physiologischer Ebene ein sehr multidimensionales Phänomen, das die Abfolge von Non-rapid eye movement (Non-REM) und Rapid eye movement (REM) Stadien regelt und die körpereigenen Prozesse beeinflusst (1).

Laut der aktuellen Leitlinie der American Academy of Sleep Medicine (AASM) werden 4 Schlafstadien und der Wachzustand unterschieden (2). Der Non-REM Schlaf beinhaltet 3 verschiedene Stadien – N1, N2 und N3.

Schlafstadium N1 ist durch den Übergang zwischen wachem und schlafendem Zustand gekennzeichnet. Typisch dafür sind die Theta-Wellen, die sich im Elektroenzephalogramm (EEG) durch niedrige Frequenzen mit kleinen Amplituden bemerkbar machen, die rollenden Augenbewegungen im Elektrookulogramm (EOG) und die Reduktion der Muskelaktivität im Elektromyogramm (EMG). Im N2 Stadium überwiegen die Theta-Wellen, vorhanden sind auch K-Komplexe und Schlafspindeln. Die Augen- und Muskelaktivität nehmen im Vergleich zu N1 weiterhin ab. Ca. 55 – 60 % der Gesamtschlafzeit eines Erwachsenen besteht aus N1 und N2 Schlafstadien. Das Stadium N3 bezeichnet den Tiefschlaf. Hier treten langsame Delta-Wellen mit niedriger Frequenz (<2 Hz) und hohen Amplituden auf. Die Augenbewegungen und der Muskeltonus sind noch geringer als im vorherigen Schlafstadium. Sein Anteil an der Schlafzeit liegt bei 15 – 25 %. Den REM-Schlaf zeichnen die schnellen konjugierten Augenbewegungen, Theta- und langsame Alpha-Wellen, sowie Sägezahnwellen und die teilweise erhöhte Muskelaktivität, vor allem im EOG sichtbar, aus. REM-Schlaf beträgt ungefähr 20 – 25 % der Gesamtschlafzeit und wird als Traumstadium bezeichnet. Für den Wachzustand sind Alpha- und Beta-Wellen bei gesunden Erwachsenen in <5 % der kompletten Aufzeichnungsdauer charakteristisch. Das EMG und das EOG zeigen eine hohe Aktivität (1).

Die Schlafstadien zeigen einen spezifischen Verlauf während der Schlafdauer. Ein Schlafzyklus (90 – 110 Minuten) beginnt mit dem oberflächlichen N1 Einschlafstadium, darauffolgend sind das N2-Stadium und der Tiefschlaf im N3-Stadium zu registrieren. Am Ende eines Zyklus ist der REM-Schlaf erkennbar.

Beim Herz-Kreislauf-System werden im Schlaf verschiedene Regulationsmechanismen ausgeführt. Die liegende Position begünstigt den venösen Rückstrom aus der Peripherie in den rechten Vorhof und erhöht auf dieser Weise das rechtsventrikuläre Schlagvolumen. Dies führt zu einer gesteigerten Sekretion des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) und geringerer Renin Ausschüttung. Dieser lageabhängige Mechanismus ändert sich im Schlaf, damit kein Volumenmangel im Körper daraus resultiert.

Eine weitere kardiovaskuläre Adaptation an die beginnende Ruhephase stellt das herabsinkende Herzminutenvolumen in den Non-REM-Schlafstadien aufgrund des verminderten Sympathikotonus und des gesteigerten Parasympathikotonus dar. Grund dafür sind die reduzierte Herzfrequenz und linksventrikuläres Schlagvolumen.

Demzufolge sinkt auch der arterielle Blutdruck. Im REM-Schlaf findet dagegen eine erneute geringgradige Erhöhung des peripheren Widerstands, der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks statt, was eine ungeklärte Ätiologie aufweist.

Die Körpertemperatur schwankt ebenfalls im Rahmen des 24-stündigen Tagesrhythmus. Ein Maximum wird vor dem Nachtschlaf erreicht und die minimalen Werte kommen in den frühen Morgenstunden vor, wobei sie im Zusammenhang mit einer ausgeprägten Müdigkeit stehen. Das Minimum der Körpertemperatur wird ebenfalls mit dem konsekutiven Vorkommen des REM-Schlafs im Rahmen von 30 – 90 Minuten nach Registrierung des Tiefwerts in Verbindung gebracht. Im Non-REM-Schlaf kann die Temperatur vom Organismus wieder ausgeglichen werden.

Im Schlaf finden auch hormonelle Vorgänge statt. Die Sekretion von Wachstumshormonen ist am stärksten während des Tiefschlafs und die Blutkonzentration zeigt den bedeutendsten Anstieg ca. 1 Stunde nach Einschlafen. Die Prolaktinausschüttung verhält sich ähnlich.

Auf der anderen Seite wird die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse im Tiefschlaf gehemmt. Die Kortisolfreisetzung wird am Anfang des Schlafes blockiert und steigt nach Abnahme des Tiefschlafanteils wiederum an. Im darauffolgenden Wachzustand weist der Blutspiegel den höchsten Wert an Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) auf.

Das Körpergewicht wird ebenso vom Schlafverhalten beeinflusst. Eine längere Schlafperiode scheint die Sekretion des appetithemmenden Hormon Leptin zu erhöhen und im Umkehrschluss die des für das Hungergefühl verantwortlichen Ghrelin zu senken. Außerdem wird davon ausgegangen, dass Schlaf auch in Verbindung mit der

Ausschüttung von manchen Zytokinen steht, z.B. Interleukine und Tumornekrosefaktor können das gesteigerte Empfinden von Schläfrigkeit verschärfen. Dies spielt eine Rolle im Infektionsgeschehen und bei onkologischen Erkrankungen.

Ein weiterer Aspekt der Schlafregulation liegt in der zirkadianen Rhythmik. Bei Säugetieren ist der Nucleus Suprachiasmaticus (SCN) im Hypothalamus der Zeit- und Rhythmusgeber. Menschen zeigen einen endogenen zirkadianen Rhythmus von ungefähr 25 Stunden, aber andere soziale Faktoren wie Uhrzeit, Arbeitszeiten, Mahlzeiten, Freizeit und der Wechsel zwischen Tag und Nacht passen diesen Rhythmus dem 24-stündigen Tag an. Die Retina besitzt spezifische Ganglienzellen, in denen das Protein Melanopsin vorhanden ist. Die Axone dieser lichtsensitiven Zellen sind mit dem SCN gekoppelt. Beim Fehlen von Melanopsin ist die zirkadiane Anpassung immer noch möglich durch die retinalen Strukturen der Stäbchen und Zapfen, die über eine eigene neuronale Verknüpfung mit dem SCN verfügen. Andersrum wäre die Synchronisation mit dem Tag-Nacht-Rhythmus ohne Ganglienzellen nicht mehr möglich.

Im ventrolateralen Bereich des SCN sorgt das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) sowie das Neuropeptid Y für den Aufbau der zirkadianen Periodik. Die Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus im SCN wird über Vasopressin gesteuerte Efferenzen an den Hypothalamus und die Epiphyse weitergeleitet, wo Melatonin freigesetzt wird. Die Melatoninausschüttung wird durch Licht gehemmt, weshalb die höchste Hormonkonzentration in der Nacht beobachtet werden kann.

Schlaf wird generalisiert durch 3 regulatorische Mechanismen gekennzeichnet, und zwar: einen homöostatischen Prozess, bei dem der Schlafdruck durch die vorherige Wachdauer festgelegt wird; einen zirkadianen Prozess, bei dem der Wachheitsgrad von dem zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus abhängt und einen ultradianen Prozess, der die Abfolge von Non-REM und REM-Schlaf regelt.

Den homöostatischen Prozess kann man mit der Delta-Aktivität assoziieren.

Untersuchungen zufolge ist eine Anhäufung von Adenosin im Vorderhirn während des Wachzustandes und ein Adenosinabbau während des Schlafens zu beobachten.

Adenosin stimuliert den Nucleus praeopticus lateralis, der auch als „Tor zum Schlaf“ bezeichnet wird, weil er adrenerge, cholinerge, histaminerge und serotonerge Regulationssysteme hemmt und so den Non-REM-Schlaf initiiert.

Mit dem zirkadianen Prozess wird der Nucleus suprachiasmaticus verbunden.

Beim ultradianen Prozess handelt es sich um die im Wach- und Non-REM-Zustand abnehmende und im REM-Schlaf beinahe komplett blockierte dopaminerge, serotonerge und adrenerge Aktivität, die einer ausgeprägten cholinergen Aktivität im wachen und im REM-Schlaf-Zustand entgegengesetzt ist. Demnach haben cholinerge und anticholinerge Medikamente einen Einfluss auf die REM-Latenz, den REM-Anteil und die REM-Dichte.

Schlafen kann ebenfalls als eine wichtige Lebensfunktion betrachtet werden. Die Erholungsrolle des Schlafes ist unumstritten. Beweisend dafür sind die vermehrte Delta-Aktivität, die Komplettierung der zerebralen Glykogenspeicher, die längere Schlafperiode nach Schlafabstinenz sowie der Anstieg der Wachstumshormonkonzentration unmittelbar nach dem Einschlafen.

Noch eine Aufgabe des Schlafs ist die Energiesparnis. Der Energiebedarf sinkt um etwa 10 % und die Körperkerntemperatur nimmt ab.

Das Immunsystem scheint gleichermaßen vom Schlaf zu profitieren. Diese Hypothese stammt allerdings aus Untersuchungen mit Versuchstieren oder Patienten, die einem Schlafmangel ausgesetzt wurden. Das Schlafdefizit erhöhte die Infektionssuszeptibilität und zeigte eine geschwächte Impfantwort.

Eine weitere Theorie für die Bedeutung des Schlafes bilden die ontogenetischen Prozesse. Vor allem in den ersten Lebensmonate trägt REM-Schlaf für die Gehirnentwicklung bei. Die geringe bis fehlende Muskelaktivität während dieser Schlafphase fördert das Gehirn dabei Bewegungsabläufe auf neuronaler Ebene einzuleiten, ohne diese in Wirklichkeit durchzuführen. Andere körperliche Funktionen, wie die Erektion beim Mann und die gesteigerte vaginale Durchblutung bei der Frau treten unwillkürlich im Zusammenhang mit dem REM-Schlaf auf. Dies bezweckt die regelmäßige Ausführung von wesenserhaltenden Reproduktionsmaßnahmen, die einen eventuellen Fortpflanzungspartner anziehen sollen.

REM-Schlaf dient ebenfalls der Stabilisierung des psychischen und intellektuellen Zustands. Bei Kindern kann ein REM-Schlafdefizit Entwicklungs-, Schlaf- und Verhaltensstörungen, sowie eine geringere Hirnmasse und eine Zunahme des Nervenzelluntergangs hervorrufen.

Die Gedächtnissicherung und Festigung von neu gelernten Inhalten und Fähigkeiten gehört auch zu den Aufgaben vom Schlaf. Der Non-REM-Schlaf kann mit großer Wahrscheinlichkeit mit deklarativem Gedächtnis assoziiert werden, wohingegen der REM-Schlaf zur prozeduralen und emotionalen Gedächtnisverarbeitung beiträgt. Die

Erkenntnis kann als Erklärungsmodell für die von Patienten mit Schlafstörungen beklagte Gedächtnisproblematik angenommen werden (1).

6.2. Insomnie

Eine der häufig auftretenden Schlafstörungen stellt die Insomnie dar. Sie ist als Disproportionalität zwischen Schlafbedürfnis und Schlafdauer zu definieren. Typisch sind eine längere Einschlaf latenz, nächtliche Wachperioden, die das Durchschlafen erschweren sowie ein frühmorgendliches Erwachen bei optimaler Gesamtbettzeit. Die daraus resultierende Symptomatik äußert sich am Folgetag und ist durch eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, psychosoziale Isolation, Motivationsmangel und emotionale Überreagibilität gekennzeichnet. Eine Arbeitsunfähigkeit, Leistungsminderung und vermehrte Unfallneigung gehören zum Risikoprofil der Chronifizierung dieser Erkrankung. Die zusammenhängenden Gesundheitsschäden an anderen Organsystemen, wie des kardiovaskulären, metabolischen und psychischen, führen zu einer Minderung der Lebenserwartung bei Betroffenen (3).

6.2.1. Epidemiologische Daten

Der nicht erholsame Schlaf im Sinne von einer Insomnie betrifft laut Ohayon et al. (4) etwa 10 % der erwachsenen Bevölkerung in Industrieländern. Für Deutschland beträgt die Prozentzahl etwa 6 % der Gesamtpopulation (5). Diese Zahl bezieht sich auf die klinisch manifestierte Diagnose einer insomnischen Störung mit Symptomen der Ein- und/oder Durchschlafstörung an mindestens drei Tagen in der Woche mit darauffolgender Tagesschläfrigkeit. Da die Betroffenen einen hohen Leidensdruck aufweisen, ist die rechtzeitige Erkennung bzw. Behandlung der Erkrankung von großer Bedeutung für die Prävention von weiteren korrelierenden Komorbiditäten.

6.2.2. Pathophysiologie der Insomnie

Die Genese dieser Schlafstörung ist mit vielfältigen Einflussfaktoren verbunden, eine eindeutige Ätiologie ist ungeklärt und basiert auf mehreren Hypothesen (6-15). Das meist anerkannte Erkrankungsmodell definiert die Insomnieentstehung als Zusammenschluss von prädisponierenden, triggernden und erhaltenden Faktoren (16). Zu den Prädispositionsmerkmalen zählen unter anderem die Genetik sowie Charaktereigenschaften wie Neurotizismus oder maladaptiver Perfektionismus, die die Ausprägungssymptomatik der Insomnie verstärken können (17).

Als auslösende Faktoren gelten Stresssituationen, die im arbeitsbezogenen Bereich oder in der Privatsphäre stattfinden. Solche Stressoren formen den akuten insomnischen Kreis und sind dadurch geprägt, dass sie eine vorübergehende, sich nach Stressreduktion verbessernde Schlafstörung hervorrufen (18).

Der Chronifizierung einer Insomnie steht eine Aufrechterhaltung des gestörten Nachtrhythmus im Vordergrund. Durch inadäquate Kompensationsmechanismen zum Ausgleich des Schlafdefizits, bspw. längere Bettzeiten oder Mittagsschlaf, wird die Tagessymptomatik abgemildert und somit die zustande kommende nächtliche Disbalance verschärft (19).

Ein anderer Aspekt des chronischen Verlaufs stellt eine neurologische Überreaktion des Organismus auf die langen Wachphasen, das sog. Hyperarousal-Modell (12,20). Diese Entstehungstheorie umfasst diagnostisch eine Übererregung des Gehirns im Non-rapid eye movement-Schlaf (Non-REM), die sich durch schnellere Frequenzen im abgeleiteten Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt. Außerdem sind mehrere kurze Wachphasen, Mikroarousals, während des REM-Schlafs charakteristisch, was den Betroffenen den subjektiv eingeschätzten Eindruck des Wachzustands verleiht (21,22). Das kognitive Verhalten kann ebenfalls als Entwicklungsprinzip der insomnischen Störung herangezogen werden. Dazu gehört das nächtliche Grübeln vor allem über die Schlaflosigkeit und die aus der verkürzten Schlafdauer resultierenden Beschwerden (7). Einen weiteren Aufrechterhaltungsmechanismus stellt die beeinträchtigte zirkadiane Periodik dar (23). Bei Schichtarbeitern beobachtet man Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, die dem Wechsel zwischen Tages- und Nachtarbeit geschuldet sind. Bei Blindheit kann es ebenfalls zur gestörten zirkadianen Rhythmik kommen, das liegt allerdings am mangelnden lichtgesteuerten Zeitempfinden.

6.2.3. Komorbiditäten und Folgeerkrankungen

Wichtiger Bestandteil des gesamten Krankheitsbilds einer Insomnie ist die pathologische Belastung anderer Organsysteme, die mit erheblichen Dysfunktionen einhergeht. Das kardiovaskuläre System ist stark davon betroffen. Insomnie trägt als Risikofaktor zur Pathogenese von Myokardinfarkten, Herzinsuffizienz sowie arteriellem Hypertonus bei und kann in Zusammenhang mit der Manifestation der o.g. Erkrankungen gebracht werden (24-29).

In neurologischer Fachrichtung erweist sich die Schlaflosigkeit ebenfalls als häufig auftretende Begleiterscheinung (30). Eine Verbindung zwischen kortikaler Atrophie in

der älteren Bevölkerung und vorbestehenden insomnischen Beschwerden konnte in der Studie von Sexton et al (2014) nachgewiesen werden (31). Diese Relation untermauert das kognitive Modell der Krankheitsentstehung und konkretisiert eine der möglichen gesundheitlichen Folgen.

Psychische Erkrankungen sind ebenso bewiesenermaßen im Komorbiditätenprofil der Insomnie-Patienten vertreten. Die Neigung zu depressiven Episoden im Krankheitsverlauf wurde in der Metaanalyse von Baglioni et al (2011) belegt und mit dem Odds Ratio Wert von 2,1 berechnet (32). Suizidversuche und vollbrachte Suizide korrelieren auch mit insomnischen Schlafstörungen (33-35). Des Weiteren beweist die Studie von Neckelmann et al (2007), dass Patienten mit Insomnie ein höheres Risiko aufweisen, an Angststörungen zu erkranken (36). Weissmann et al (1997) berichten darüber, dass im Vergleich zu Gesunden, Insomnie-Betroffene gefährdeter sind Substanzmissbrauch zu betreiben und Abhängigkeiten zu entwickeln (37).

Neben dem Auftreten von psychischen Folgen aufgrund von Schlafstörungen zeigen einige systematische Übersichtsarbeiten die Tendenz für eine Gewichtszunahme bei Betroffenen, die die Manifestierung eines metabolischen Syndroms begünstigt (38,39). Die Metaanalyse von Anothaisintawee et al (2015) stellt Insomnie als Einfluss- und Risikofaktor für die Entstehung von Diabetes mellitus dar (40).

6.2.4. Diagnostische Maßnahmen

Die Anamnese hat eine erhebliche Bedeutung in der Diagnostik von schlafmedizinischen Erkrankungen und Insomnie als Teil dieses Kreises stellt keine Ausnahme dar. Die insomnische Schlafstörung ist eine vorwiegend klinische Diagnose, die anhand von ausführlicher Anamneseerhebung, Fragebögen, leitliniengerechter Kriterieninterpretation sowie eventuell Funktionsuntersuchung des Schlafes – Polysomnographie, gestellt wird.

Wichtiger Bestandteil der Anamnese ist die Erfassung der relevanten medizinischen Vorgeschichte – chronische Schmerzerkrankungen, chronische Nieren- oder Magen-Darm-Erkrankungen, endokrinologische und neurologische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenkrankheiten, Karzinome, Polyneuropathien, dermatologische Erkrankungen mit ausgeprägtem Juckreiz etc.

Medikamenten-, Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum sind relevant. Des Weiteren sollte eine organische Ursache der Schlafstörung eruiert werden, aus dem Grund ist

eine Blutuntersuchung mit Anforderung eines kleinen Blutbilds, der Schilddrüsenwerte, der Leberwerte und des Melatoninserumspiegels indiziert.

Die psychologische Komponente der Schlafstörung sollte auch erfragt werden. Dazu gehören aktuelle und vergangene psychische Störungen, Charaktermerkmale, die die Symptomatik vertiefen können, Konfliktsituationen und berufliche Dynamik.

Als Teil der Schlafanamnese ist die Frage nach auslösenden Faktoren für die Insomnie zu stellen. Eine Arbeitsstelle im Schichtsystem kann die Entstehung einer Schlafstörung fördern und ist in dieser Hinsicht als Einflussfaktor auf die zirkadiane Rhythmik zu betrachten (16).

Schlafstagebücher können ebenfalls ein hilfreiches Instrument für die genauere Einschätzung der Schlafproblematik sein (41). Die Schlafstagebücher beinhalten ein Abend- und Morgenprotokoll, das für 7 bis 14 Tage geführt werden sollte. Die Protokolle liefern Information über die Tagesleistungsfähigkeit, Schlaf im Laufe des Tages, Alkoholkonsum vor dem Nachtschlaf, Zubettgehzeiten, Qualität des Nachtschlafes, Einschlaf latenz, Durchschlafprobleme, Aufwach- und Aufstehzeiten, geschätzte Schlafdauer und Medikamenteneinnahme vor dem Schlafengehen.

Eine Fremdanamnese durch Lebenspartner kann für Objektivierung und Eingrenzung der Art der Schlafstörung sorgen.

Eine weitere diagnostische Maßnahme ist die Aktometrie. Sie dient der Aufzeichnung von Bewegungen und kann somit auch zur Erhebung der körperlichen Schlafaktivität eingesetzt werden (42).

Die Untersuchungsmethode der Polysomnographie (PSG) stellt eine andere Option zur graphischen und quantitativen Analyse des Schlafes dar. Während der PSG werden elektroenzephalographische, kardiologische und respiratorische Parameter beobachtet, die Auskunft über die Schlafstadien des Patienten liefern. Der Muskeltonus sowie die Körperlage werden ebenfalls erfasst. Die gesamte Konstellation ermöglicht eine Konkretisierung des Ausmaßes der Schlafstörung und macht eine eventuelle organische Ätiologie der Insomnie differentialdiagnostisch auffindig (43). Eine solche Untersuchung ist in Fällen der therapieresistenten Insomnie indiziert, oder beim Verdacht auf eine organische Genese der Erkrankung – z.B. obstruktives oder zentrales Schlafapnoesyndrom und periodische Beinbewegungen im Schlaf, bei Risikopatientengruppen, bei denen eine potentielle Eigen- oder Fremdgefährdung als Folge der Schlafstörung zu erwarten ist, oder zu Objektivierung der Schlafwahrnehmung als kurz und nicht erholsam (16).

6.2.5. Fragebögen zur Ersteinschätzung

Das Ausfüllen von Patientenfragebögen kann Abhilfe bei der klinischen Einschätzung schaffen. In der Praxis haben sich einige Scoring-Systeme als grundlegend etabliert. Dazu gehört z.B. der Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI). Bei dem Fragebogen kann eine Punktzahl zwischen 0 und 21 vergeben werden, wobei ein Gesamtergebnis von >5 Punkte als klinisch relevant gewertet wird. Allerdings gehört der PSQI nicht zum klassischen Instrumentarium in der Diagnostik von Insomnie (16).

Der Schlaffragebogen A kann einen Überblick über die Schlafsituation einer bestimmten Nacht verschaffen. Der Fragebogen besteht aus 25 Fragen und kommt bei Einschlafstörungen (ESST), Durchschlafstörungen (DSST), frühmorgentlichem Erwachen (FME) und allgemeine Schlafcharakterisierung zum Einsatz. Erfragt werden ebenso die Schlafqualität (SQ), das Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf (GES), die psychische Ausgeglichenheit vor dem Schlafengehen (PSYA), das psychische Erschöpftsein vor dem Schlafengehen (PSYE) und die psychosomatischen Symptome in der Schlafphase (PSS) (44).

Der Insomnia Severity Index (ISI) hat einen bedeutenden Stellenwert in der Diagnostik der Schweregrade der Insomnie. Hier besteht eine Spannweite der Punktzahl von 0 bis 28. 0-7 Punkte sprechen für einen Normalbefund; 8-14 Punkte erreichen die Patienten mit einer leichten Insomnie; 15-21 Punkte werden bei einer moderat ausgeprägten Insomnie erreicht und >22 Punkte beschreiben die schwere insomnische Störung (45). Weitere Fragebögen, die auch in der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité eingesetzt werden, stelle ich im methodischen Teil dieser Arbeit vor.

6.2.6. Klassifikations- und Diagnostiksysteme

Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme,10 (ICD) gehört zum Standardinstrumentarium in der diagnostischen Dokumentation im medizinischen Tätigkeitsbereich.

Bei der Diagnose einer Insomnie nach ICD-10 ist vor allem zwischen der organischen und nichtorganischen Insomnie zu unterscheiden. Die Kriterien für die Diagnosesicherung der nichtorganischen Schlafstörung basieren gänzlich auf der subjektiven Patientenempfindung. Apparative Diagnostik und quantitative Objektivierung der Einschlaf latenz, Schlafdauer oder der Aufwachhäufigkeit sind nicht als ausschlaggebende Faktoren zu betrachten. Somit gilt die nichtorganische Insomnie als Schlafstörung, der keine körperliche systemische Erkrankung zugeordnet werden

kann (46). Die Bezeichnung entspricht nicht den neueren neurobiologischen Erkenntnissen, ist jedoch Teil der etablierten Nomenklatur. Laut dieser Klassifikation besteht eine interventionsbedürftige Insomnie bei länger als vier Wochen andauernder Schlaflosigkeit.

Das Diagnostic & Statistical Manual of The American Psychiatric Association (DSM) - 5 sowie die International Classification of Sleep Disorders (ICSD) – 3 sind weitere wichtige diagnostische Mittel der Wahl.

Das DSM-5, anders als sein Vorgänger DSM-IV, verzichtet in Bezug auf Insomnie auf die Einteilung in primäre und sekundäre Erkrankung (47). Anstelle dessen wurde ein neuer Überbegriff „Insomnische Störung“ festgelegt, der ebenfalls im ICSD-3 verwendet wird (48).

Im DSM-5 werden die Diagnosekriterien genauer und gründlicher als im DSM-IV und in der ICD-10 definiert. Eins der obligatorischen Kriterien ist das gestörte Ein- oder Durchschlafen oder ein frühmorgendliches Erwachen. Diese Störung sollte Auswirkungen auf das tägliche Leben mit sich ziehen – soziale oder berufliche Beeinträchtigung. Diagnostisch relevant sind ebenfalls die Häufigkeit und Dauer des Auftretens der Schlafstörung. Mindestens 3 Nächte pro Woche sollten durch insomnische Beschwerden charakterisiert sein und diese sollten länger als 3 Monate bestehen. Beim Auftreten der Insomnie im Rahmen einer anderen organischen oder nichtorganischen Komorbidität werden beide Erkrankungen als unterschiedliche Diagnosen festgehalten.

Im ICSD-3 stimmen die Diagnosekriterien mit denen aus dem DSM-5 soweit überein (16).

6.2.7. Therapiemöglichkeiten

Die Behandlung einer insomnischen Störung ist vor allem im Fall einer Chronifizierung der Beschwerden indiziert. Laut der aktuellen Leitlinie zum nicht erholsamen Schlaf liegt die durchschnittliche Persistenz der Insomnie erfahrungsmäßig bei zehn Jahren (16). Eine der Stützsäulen der Behandlung stellt die medikamentöse Herangehensweise dar.

6.2.7.1. Medikamentöse Therapie

6.2.7.1.1. Benzodiazepine

Die pharmakologische Wirkstoffgruppe der Benzodiazepine ist in Deutschland für die Kurzzeittherapie von Insomnie im Rahmen von drei bis vier Wochen zugelassen. Mittel der Wahl sind Flunitrazepam, Flurazepam, Lormetazepam, Nitrazepam, Temazepam, Triazolam sowie die sogenannten „Z-Präparate“ Zolpidem und Zopiclon. Wichtig für diese Medikamentengruppe sind die beträchtlich voneinander abweichenden Halbwertszeiten. Arzneimittel mit längerer Halbwertszeit sollten eher gemieden werden, da die Gefahr eines Überhangs steigt. Damit sind Arbeitsunfähigkeit, Fahruntüchtigkeit oder körperliche und psychische Leistungsminderung verbunden. Aus dem Grund werden im schlafmedizinischen Bereich vermehrt Z-Präparate bei gegebener Indikation verschrieben, denn sie weisen kürzere Halbwertszeiten auf und minimieren den potentiellen Überhang (16).

In einigen Metaanalysen konnte die positive Wirkung auf die subjektive Krankheitsempfindung sowie die polysomnographische Objektivität des verbesserten Schlafs belegt werden (49-53).

6.2.7.1.2. Antidepressiva

Diese Substanzen kommen vor allem bei Patienten, die außer der Insomnie ebenfalls an einer Depression leiden und von dem Effekt der sedierenden Antidepressiva profitieren würden. In deutlich niedrigerer Dosis als bei einer Behandlung von Depression sind Doxepin, Amitriptylin, Trimipramin, Agomelatin, Mirtazapin und Trazodon auch für die Therapie von insomnischen Störungen, die nicht im Rahmen anderer Erkrankungen geschehen, zulässig (16).

Insgesamt lässt sich die Aussage treffen, dass Antidepressiva eine geringere Wirkung als Benzodiazepine auf behandlungsbedürftige Schlafstörungen aufweisen (54). Eine Metaanalyse zu dem Thema zeigt jedoch, dass Doxepin in niedriger Dosierung für die Kurzzeitbehandlung von Insomnien gut geeignet ist (55).

6.2.7.1.3 Neuroleptika

Antipsychotika werden in erster Linie im geriatrischen Bereich eingesetzt. Melperon und Pipamperon sind dabei Mittel der Wahl. Bei psychotisch komorbiden Patienten können Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Levomepromazin, Chlorprothixen und Prothipendyl angewendet werden (16).

Bei einer Schizophrenie werden die Schlafdauer und der Tiefschlafanteil durch die Einnahme von Neuroleptika positiv beeinflusst (56, 57). Die systematische Übersichtsarbeit von Anderson und Vande Griend betrachtet die Anwendung von Quetiapin für die Kurzzeittherapie insomnischer Störungen und zeigt einen geringeren Nutzen im Vergleich zum breiten Nebenwirkungsprofil des Medikaments (58).

6.2.7.1.4. Antihistaminika

Frei verkäufliche Vertreter dieser Wirkstoffklasse sind Diphenhydramin und Doxylamin. verschreibungspflichtig sind Hydroxizin sowie Promethazin zu erwerben, allerdings ist die Wirkung dieser Substanzen nicht ausreichend wissenschaftlich belegt.

Eine Übersichtsarbeit bewertet die Wirksamkeit von Antihistaminika als mangelhaft. Außerdem ist die Behandlung mit einer schnellen progredienten Toleranzentwicklung verbunden (59).

6.2.7.1.5. Phytopharmaka

Phytopharmaka finden eine breite Anwendung in der Behandlung des insomnischen Beschwerdeprofils. Da diese Therapieoption frei verkäuflich ist, wird der Zugang zu den Präparaten bedeutend erleichtert und dementsprechend hoch ist das Angebot.

Bekanntere Vertreter hiervon sind Baldrianwurzel, Passionsblume, Melissenblätter und Hopfenzapfen. Die Studienlage zur Effektivität von Phytopharmaka ist relativ unzureichend und die durchgeführten Arbeiten zeigen eine mäßige Qualität auf (16). Baldrian ist gegenüber dem Placeboeinsatz laut Metaanalysen geringgradig wirksamer (60, 61).

6.2.7.1.6. Melatonin

Eine Therapie mit Melatonin ist in Deutschland für Insomnie-Patienten über 55 Jahre für die Dauer von 3 Monaten vorgesehen.

Das Antidepressivum Agomelatin zeigt ebenfalls eine agonistische Wirkung auf die Melatoninrezeptoren, da es aufgrund seines erweiterten Wirkspektrums allerdings zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann, ist es nicht für die Behandlung der alleinigen Insomnie.

Das Medikament Tasimelteon, ein Melatoninrezeptoragonist, wurde im Juli 2015 für die Therapie von gestörter zirkadianer Rhythmik bei blinden Patienten mit fehlender Lichtempfindlichkeit freigegeben (16).

Zwei Metaanalysen bewerten die Melatoninmedikation als effizient für die Einschlafzeitminderung (62, 63). Eine der Metaanalysen von Buscemi et al zur Behandlung von Schlafstörungen mit Melatonin beschreibt sein Nebenwirkungsspektrum als arm (64).

6.2.7.2. Kognitive Verhaltenstherapie

Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) beschäftigt sich mit Relaxationstechniken, Psychoedukation, kognitivem Training zur Vermeidung des Grübelns vor dem Einschlafen und zum Einstellungswechsel sowie Techniken der Schlafrythmusgestaltung wie Stimuluskontrolle und Schlafrestriktion (65).

6.2.7.2.1. Psychoedukation

Bei der Behandlungsstrategie der Psychoedukation steht die Aufklärung des Patienten im Vordergrund. Dazu wird das Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation herangezogen, wobei es sich um eine Kombination aus zirkadianen und homöostatischen Vorgängen handelt. Anhand dieses Konzepts ist die Erläuterung der Abwechslung von guten und schlechten Nächten möglich (66, 67).

6.2.7.2.2. Kognitive Maßnahmen

Bei diesem rein psychischen Ansatz wird der Fokus auf das nächtliche Grübeln als auch auf die unrealistisch kritische Haltung bei chronischen Insomniepatienten gelegt. Gegen das nächtliche Grübeln bietet sich die Methode des „Gedankenstuhls“ an. Dabei wird der Betroffene einige Stunden vor dem Schlafengehen dazu ermutigt, für den Zeitraum von 15-20 Minuten über potenzielle schlafhemmende Probleme nachzudenken, um die spätere lästige Reflektion zu vermindern bzw. vorzubeugen. Ein schriftliches Festhalten eventueller Problembewältigungsstrategien kann ebenfalls hilfreich sein.

Ein weiterer Teil des kognitiven Trainings bildet die Korrektur belastender Ansichten, die sich auf die Auswirkung vom Schlafmangel beziehen. Bei der Methode kommen der sokratische Dialog sowie Verhaltensexperimente zum Einsatz, die durch bewusstes Hinterfragen eine Modifikation der Grundeinstellung bezwecken (16).

6.2.7.2.3. Schlafhygiene

Verhaltensregeln, die zu den schlafhygienischen Maßnahmen gehören, werden primär für die Therapie von sich akut ereignenden Insomnien eingesetzt. Diese Verhaltensregeln sollen dabei die Schlafdauer und -qualität verbessern und sie beinhalten Koffein- und Alkoholreduktion, leichte Kost am Abend, konsequente sportliche Betätigung, langsame Herabsetzung der körperlichen und psychischen Aktivitäten am Abend, Einschlafgewohnheiten etablieren, Schlafumgebung optimieren, kein Anstarren der Uhr beim erfolglosen Ein- oder Durchschlafen (16). Die Therapieoption der Schlafhygiene bietet leider keine zielführenden Ergebnisse (68), was möglicherweise an dem allgemeinen Bekanntheitsgrad der o.g. Empfehlungen liegt (69).

6.2.7.2.4. Stimuluskontrolle

Das Prinzip der Stimuluskontrolle basiert auf einer klassischen Konditionierung, in der bei einer chronischen Insomnie das Schlafumfeld mit einer gestörten unbefriedigenden Schlafempfindung in Verbindung gebracht wird. Ziel dieses Mechanismus ist die beeinträchtigte Verknüpfung zu beseitigen und für ein erholsames Schlaferlebnis zu sorgen. Die Richtlinien der Stimuluskontrolle besagen ein Insbettgehen lediglich bei ausgeprägtem Schlafbedürfnis, Benutzung des Betts nur zum Schlafen, Abbruch des Einschlafversuchs nach 15 Minuten Einschlaflatenz und Aufnahme einer anderen Aktivität, tägliche konstante Aufstehzeit sowie kein Tagschlaf (16).

6.2.7.2.5 Schlafrestriktion

Unter Schlafrestriktion ist, der Versuch die Ausprägung des Schlafbedürfnisses zu verstärken, indem die nächtliche Schlaf- und Bettdauer reduziert wird, zu verstehen. Demzufolge kann der Tiefschlaf länger und die Ein- und/oder Durchschlafstörung gemildert werden. Teil und Voraussetzung für die Umsetzung der Therapie ist das Führen eines Schlaftagebuchs, woraus die üblichen Bettzeiten ersichtlich werden. Auf Grundlage dessen kann die Schlafzeit vorbestimmt werden, aber sie muss mindestens 5 Stunden betragen. Bei Therapieerfolg in mehr als 85% der Zeit kann die Bettzeit in 30-Minuten-Schritten verlängert werden (16).

6.2.7.3. Weitere Therapiemöglichkeiten

Alternativmedizinische Verfahren finden ebenfalls Anwendung in der Behandlung insomnischer Störungen. Laut der aktuellen Leitlinie gehören Yoga, Achtsamkeit, Reflexzonenmassage, Akupunktur, Musiktherapie, Aromatherapie, Meditation, Bewegung, Lichttherapie, Hypnotherapie und Homöopathie zum Instrumentarium der multimodalen Therapiekonzepte. Aufgrund der unzureichenden Studienlage über das Prozedere kann ihr Einsatz allerdings nicht evidenzbasiert empfohlen werden (16).

6.2.7.4. Nebenwirkungen der Therapeutika

Die Medikation mit bestimmten Substanzen steht in Verbindung mit einigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die therapeutische Indikation ist dementsprechend patientenbezogen zu stellen.

Bei Medikamenten wie Zopiclon und Zolpidem besteht das Nebenwirkungsprofil aus möglichem Überhang, Verwirrung, Toleranzentwicklung, Suchtpotenzial und Sturzgefahr (70 - 74). Deutschlandweit liegt die Zahl der Menschen mit einer Benzodiazepin-süchtigkeit derzeit bei ca. einer Million (75). Wirkstoffe dieser Klasse, die eine kürzere Halbwertszeit besitzen, können Patienten leichter in die Sucht treiben (76) und sind durch eine zügigere Rebound- und Toleranzentwicklung gekennzeichnet (77). Die Studie von Sun et al beurteilt das Verhältnis zwischen Zolpidemeinnahme und Suizidalität und erzielt dabei ein statistisch relevantes Ergebnis (78). Darüber hinaus wird die Fahrtauglichkeit mit daraus resultierender Unfallneigung unter Benzodiazepinkonsum beeinträchtigt (79, 80). Allgemein wurde gleichfalls untersucht, ob die Therapie mit Benzodiazepinen mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Dabei konnten Kripke et al herausfinden, dass eine mit schlaffördernden Substanzen behandelte Insomnie insgesamt mit höherer Mortalitätsrate im Zusammenhang steht (81, 82).

Die KVT-I kann ebenso Risiken bergen. Unter der Therapie mit Schlafrestriktion sind initial vermehrte Müdigkeit sowie verminderte Wachheit möglich (83, 84). Demzufolge wird die Behandlung mit einer Fahruntüchtigkeit assoziiert und ist bei einem vorübergehenden Sistieren solcher konzentrationsfordernden Aktivitäten indiziert.

6.3. Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Die insomnische Störung stellt eine erhebliche Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens und des Wohlbefindens der Betroffenen dar, die mit einem hohen Leidensdruck einhergeht. Die Prävalenz der Erkrankung liegt in Deutschland bei ca. 6 % (5), obwohl die genauere Einschätzung durch nicht diagnostizierte Insomniefälle erschwert wird. Der Forschungsstand im Gebiet der Insomnie umfasst vor allem die Schlafstörung im Rahmen von anderen Komorbiditäten und in bestimmten Berufsgruppen oder konkretisiert die Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung.

In dieser Arbeit soll eine Kohorte von Insomniepatienten hinsichtlich ihrer demographischen und klinischen Charakteristika beschrieben und analysiert werden. Außer der genauen deskriptiven Erfassung der Patientenmerkmale wird bei der statistischen Analyse der Fokus auf den Geschlechtseinfluss auf die Art und Ausprägung der Schlafstörung gelegt und es soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und folgenden Parametern besteht:

- Auftreten einer Ein- und/oder Durchschlafstörung
- Erreichter ISI-Punktzahl bei der Ersteinschätzung des Schweregrades der Erkrankung
- Den bisherigen pharmakologischen Behandlungsversuchen
- Subjektiv geschätzter Schlafdauer
- Vorbestehenden Vorerkrankungen
- Dem konkreten, falls bekannten, Auslöser der Schlafstörung
- Einer idiopathischen oder psychophysiologischen Genese
- Familiärer Vorbelastung
- Der Arbeitssituation – Arbeitnehmer, Schichtarbeiter, Rentner, Arbeitslosigkeit.

Des Weiteren wird ein analytischer Vergleich der aktuellen International classification of sleep disorders (ICSD – 3) mit der vorherigen Version des Manuals ICSD – 2, das umfangreicher die insomnische Störung darlegt, durchgeführt. Dies dient der Feststellung der Änderungen im diagnostischen Verfahren, die jedoch auf wichtige Zusatzkriterien für die Diagnosestellung, bzw. begünstigende Faktoren für die Manifestation der Insomnie hinweisen könnten und im Rahmen dieser Patientenkohorte vorkommen.

7. Methodik

7.1. Studiendesign

Der Studientyp der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit entspricht einer explorativen Studie. Dieses Studiendesign bezweckt durch seine offene Fragestellung das Verschaffen eines Überblicks über ein gegebenes Thema sowie die Etablierung neuer wissenschaftlicher Hypothesen und Erkenntnisse über bestehende Zusammenhänge bei wenig erforschten Bereichen der Medizin. Die Studie befasst sich in erster Linie mit prospektiver Erhebung von Primärpatientendaten, die sich in Aufeinanderfolge im Rahmen von einem bestimmten Zeitraum in der schlafmedizinischen Einrichtung der Charité vorstellten. Die Studienpopulation besteht ausschließlich aus Insomniepatienten. Die Auswertungseinheiten schließen Angaben aus anamnestischen Fragebögen und erhobenen Daten des Studienarztes, die in die Patientenakte dokumentiert wurden, ein.

7.2. Ein- und Ausschlusskriterien

7.2.1. Einschlusskriterien

Das Haupteinschlusskriterium stellt das Vorliegen der Diagnose chronische oder akute Insomnie nach der ICSD-3 Definition dar. Die Neuvorstellung in der medizinischen Schlafambulanz der Charité oder eine vereinbarte Wiedervorstellung zur Kontrolle der therapeutischen Wirksamkeit der initiierten Behandlung im Zeitraum von Oktober 2017 bis Oktober 2018 war auch notwendig für die Aufnahme in die Studie, sowie die Erstvorstellung beim leitenden Studienarzt Prof. Dr. Ingo Fietze, um Dokumentationsunterschiede und daraus resultierende Datenmängel zu vermeiden. Eine schriftliche Patienteneinwilligung zur Benutzung von pseudonymisierten Daten für Forschungszwecke war ebenso Voraussetzung für die Verarbeitung und Digitalisierung der Patientenakten. Das Mindestalter für den Studieneinschluss beträgt 18 Jahre.

7.2.2. Ausschlusskriterien

Das Vorliegen einer paradoxen Insomnie wurde als bedeutsamstes Ausschlusskriterium definiert, da dies die Objektivierung der Beschwerdebilder der Patientenkohorte erschwert und vielmehr auf der Eigenwahrnehmung des Patienten basiert. Eine Vorstellung in der Ambulanz nach Ende des o.g. Zeitraums führte zum Ausschluss aus der Studie.

7.3. Struktur der Studie und Charakteristika der Datenbank

Nach Festlegung des Umfangs der vorliegenden Arbeit, konnte eine Datenbank bestehend aus anamnestischen Merkmalen der aufgenommenen Insomniepatienten erstellt werden. Daraufhin konnte mit der Digitalisierung der Daten begonnen werden. Wöchentlich wurden Akten der Insomniepatienten, die sich im damaligen Zeitraum vorstellten, in der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité eingesammelt und verarbeitet. Vor allem die unten aufgeführten Patientenmerkmale und Angaben, die während der Erstanamnese erhoben wurden, kamen auch in der Datenbank zum Einsatz:

- Allergien
- Dominante rechte oder linke Hand
- Zubettgehzeiten
- Aufstehzeiten
- Zeit bis zum Einschlafen
- Schlafdauer werktags und am Wochenende
- Beruf
- Schichtarbeit
- Arbeitszeiten
- Aktuelle Medikamenteneinnahme
- Dauer des Bestehens der Ein- und/oder Durchschlafstörung
- Bekannter Auslöser der Schlafstörung
- Ursprüngliche und aktuelle Schlafstörung
- Idiopathische Ätiologie der Insomnie
- Ist der Betroffene ein sensibler Schläfer
- Schlafqualität in fremder Umgebung
- Einfluss von Alkohol
- Nächtliches/frühmorgendliches Erwachen

- Alpträume
- Zähneknirschen
- Schlafwandeln
- Auffällige Beinbewegungen oder Sprechen im Schlaf
- Schnarchen und Atemstillstände
- Nykturie
- Schreckhaftes Erwachen
- Nächtliche Atemnot, Herzstolpern oder Herzrasen
- Nachtschweiß
- Morgendliche Zerschlagenheit und/oder Kopfschmerzen
- Nicht erholsamer Schlaf
- Tägliche Antriebslosigkeit
- Müdigkeit am Tage oder beim Autofahrten
- Verursachen von Unfällen oder Unfreiwilliges Einschlafen am Tage
- Gestörte Konzentration und Gedächtnis
- Behinderte Nasenatmung
- Mittagsschlaf
- Wadenkrämpfe
- Rückenprobleme
- Täglicher Kaffeekonsum
- Rauchverhalten
- Schlafen in getrennten Räumen vom Partner
- Entspannungstechnik und betriebene Sportart
- KVT
- Vorherige medikamentöse Behandlungsversuche mit Phytopharmaka, Antihistaminika, Z-Präparaten, Antidepressiva, Benzodiazepinen, Melatonin sowie deren Wirkung und Nebenwirkungen
- Erzieltes Ergebnis bei den Einschätzungsfragebögen Insomnia Severity Index (ISI), Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Restless Legs Syndrom Diagnose-Index (RLS-DI) und snoring, tiredness, observed apnea, blood pressure, body mass index, age, neck size, gender (STOP-Bang)
- Selbstmordgedanken

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie arterieller Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen oder Myokardinfarkt
- Lungenerkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale
- Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus (Typ 2)
- Fettstoffwechselerkrankungen
- Hormonelle Erkrankungen wie Akromegalie oder Hyperthyreose
- Schädel-Hirn-Traumata, Schlaganfälle
- Depression, Angsterkrankungen oder Zustand nach Burnout
- Schmerzerkrankungen, onkologische oder sonstige Erkrankungen
- Operationen in der Mund- und Nasenhöhle
- Familiäre Vorbelastung bezüglich Schnarchens und Schlafstörungen
- Gynäkologische Anamnese
- Drogenkonsum
- Polysomnographische Parameter, falls eine Voruntersuchung vorliegt
- Ambulante Polygraphie und gemessener Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Die Datentabelle wurde zuerst als Excel-Datei mit insgesamt 153 patientenbezogenen Datenspalten entworfen. Nach Eingabe der Daten von 121 Patienten wurde auch eine identische SPSS-Tabelle zur Durchführung statistischer Tests und Analysen erstellt. Bei vielen Erhebungsparametern wurden nicht alle Fragen von den Patienten beantwortet, bzw. es wurden keine Angaben dazu gemacht, was bei der Auswertung und Darstellung der Variablen im Ergebnisteil zu der variierenden „n“ Anzahl der Patienten führt. Die fehlenden Werte wurden immer aus der Analyse ausgeschlossen und die Patientenanzahl wurde der Variable angepasst.

7.4. Erläuterungen zu den verwendeten Patientenfragebögen

7.4.1. ISI-Fragebogen

Wie in der Einleitung dieser Arbeit beschrieben, gehört der ISI-Fragebogen zum Standardinstrumentarium der schlafmedizinischen Diagnostik und wird von jedem Patienten ausgefüllt (45).

7.4.2. BDI-II

Das Beck-Depressions-Inventar-II stellt ein Patientenfragebogen zur Einstufung der Ausprägung einer Depressionssymptomatik bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren dar. Das BDI-II besteht aus 21 Fragen mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten, wobei die Ausfüllenden die Antwort angeben, die am ehesten für ihren Zustand in den letzten 2 Wochen zutrifft. Werte unter 13 Punkten weisen auf keine Depression hin. Bei erreichter Punktzahl zwischen 14 – 19 wird die Depressionsausprägung als mild eingestuft. Im Bereich 20 – 28 Punkte besteht eine moderate Depression und alle Werte, die darüber liegen sprechen für eine schwere Depression (85).

7.4.3. ESS

Die ESS ist ein Testverfahren zur Einschätzung der Tagesschläfrigkeit. Der Fragebogen besteht aus Fragen, die alltägliche Situationen darstellen und die Ausfüllenden geben an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, unter den vorgegebenen Umständen einzuschlafen. Die Auswertung des Tests erfolgt folgendermaßen: Bei Werten unter 5 Punkten besteht keine erhöhte Tagesschläfrigkeit, zwischen 5 und 10 Punkten liegt eine leicht erhöhte Tagesschläfrigkeit vor und Werte über 10 Punkten liefern den Hinweis auf eine deutliche Tagesschläfrigkeit und bedürfen weiterer Abklärung (86).

7.4.4. RLS-DI

Der Restless-Legs-Syndrom-Diagnose-Index ist ein Fragebogen, der 10 Manifestationskriterien beinhaltet und dient der Diagnosestellung der Erkrankung zusammen mit weiteren klinischen Untersuchungen. Die Beurteilung des Ergebnisses erfolgt nach erreichter Punktzahl bei einzelnen Fragen oder als Gesamtscore. Die Schweregradskala bezieht sich auf einen Algorithmus der International RLS Severity Scale (IRLS) (87). Ein Gesamtergebnis von 0 Punkten steht für kein Restless-Legs-Syndrom (RLS). Werte zwischen 1 – 10 Punkten liegen bei einem mildem RLS vor. Zwischen 11 – 20 Punkten erzielen Patienten mit einer mittelgradigen Ausprägung der Symptome. Eine Spannbreite von 21 – 30 Punkten wird dem schweren RLS zugeordnet und eine Punktzahl über 31 – dem sehr schweren RLS. Die erreichten Punkte wurden in der für die Studie grundlegenden Datenbank als Gesamtscore dokumentiert.

7.4.5. STOP-Bang

Dieser Fragebogen besteht aus 8 Fragen, die mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden können und für jede bejahte erhält die ausfüllende Person einen Punkt. Der Test kann als diagnostisches Mittel für die Risikoeinschätzung, ob eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) vorliegt, fungieren. Bei Werten zwischen 0 – 2 Punkten besteht ein niedriges Risiko für OSA, bei 3 bis 4 bestätigenden Antworten liegt das Risiko im mittleren Bereich und ab 5 Punkten gilt das Risiko als hoch (88).

7.5. Statistische Beratung

Im Zeitraum von April/Mai 2019 erfolgte die statistische Beratung durch Dipl.-Biomath. (FH) A. Schneider im Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Beratung ergab, dass keine Fallzahlberechnung notwendig ist, da die Daten ausschließlich explorativ ausgewertet werden. Für die Deskription werden je nach Skalierung der Variablen die entsprechenden Lage- und Streuungsmaße berichtet, sowie angemessene Tests für den Vergleich zweier unabhängiger Gruppen verwendet (t-Test für unabhängige Stichproben, Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test). Es wird nicht für multiples Testen korrigiert.

7.6. Statistische Tests und Kenngrößen

Zur Darstellung und Auswertung der im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden statistische Parameter und Tests verwendet. Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm IBM SPSS Statistics 25. Die eingesetzten Lage- und Streuungsmaße sowie statistischen Tests werden im Folgenden beschrieben:

7.6.1. Lagemaße

- Der arithmetische Mittelwert findet bei der vorliegenden Arbeit Einsatz in der demographischen Deskription des Studienkollektivs. Da die Skalierung der erhobenen Variablen am häufigsten im kategorialen Bereich liegt, ist der Mittelwert wenig für das Ermitteln der Lageverteilung der Daten geeignet. Die Berechnung von dieser Kennzahl erfolgt durch das addieren aller erhobenen Werte, die dann durch die Gesamtanzahl der Werte dividiert werden.
- Der Median beschreibt den mittleren Wert einer Datenreihe, das heißt, dass oberhalb und unterhalb dieses Wertes genau die gleiche Anzahl an Werten liegt. Der Median ist gegenüber Extremwerten (Ausreißern) nicht empfindlich.

- Der Modalwert entspricht dem am häufigsten vorkommenden Wert einer Messreihe und kann schon ab einer Nominalskalierung der Variablen berechnet werden.
- Das Quantil ist ein Wert, der die Lage der Verteilung und die Breite einer Datenreihe ausdrückt. Ähnlich wie der Median, teilt das Quantil die Messreihe in gleich große Hälften. Der Unterschied dazwischen liegt jedoch darin, dass das Quantil die Daten in 4 gleich große Bereiche trennt (89, 90).

7.6.2. Streuungsmaße

- Die Spannweite (Range) bezeichnet die Differenz zwischen dem größten und dem kleinsten Wert einer Zahlenreihe.
- Die Varianz charakterisiert die Summe der Quadrate der Abweichungen der reellen Zahlen vom Mittelwert, dividiert durch die Freiheitsgrade. Ein mit der Varianz verbundener Parameter ist die Standardabweichung, der die zu erwartende positive Quadratwurzel aus der Varianz angibt. Die Standardabweichung ist ein Präzisionsmaß und sie gibt an wie stark die Messdaten einer Stichprobe vom arithmetischen Mittel streuen (89, 90).

7.6.3. Relevante statistische Tests

In der vorliegenden Arbeit werden zwecks Auswertung der Daten mittels statistischen Tests jeweils zwei unabhängige Gruppen miteinander verglichen. Die für die Fragestellung passenden Verfahren sind folgende:

- Der Chi-Quadrat-Test dient der Abhängigkeitsüberprüfung, ob zwei oder mehr nominalskalierte Merkmale einen statistischen Zusammenhang aufweisen. Eine weitere Voraussetzung für die Durchführung des Tests ist die Unabhängigkeit der Messungen (91).
- Beim parametrischen ungepaarten t-Test wird untersucht, ob sich die Mittelwerte zwei unabhängiger Messgruppen voneinander unterscheiden (92).
- Der Mann-Whitney-U-Test ist eine nicht parametrische Alternative zum t-Test. Er überprüft, ob zwei ordinalskalierte unabhängige Variablen die gleiche zentrale Tendenz (Mittelwert oder Median) aufweisen (92).

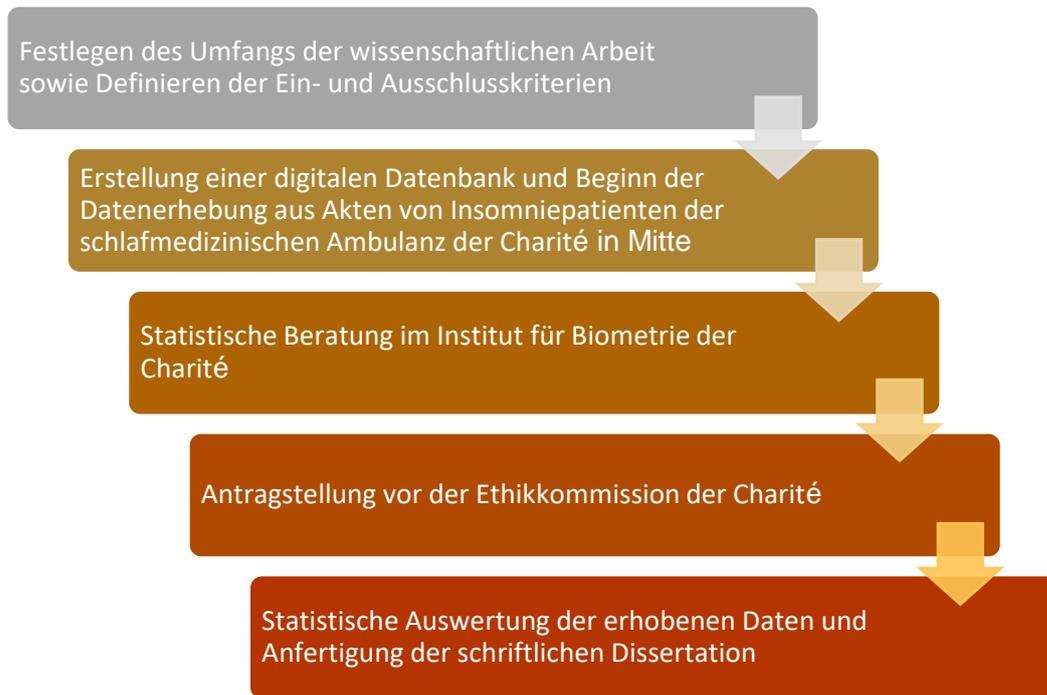


Abbildung 1: Überblick über den Studienablauf

8. Ergebnisse

8.1. Soziodemographische Charakteristika der Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst 121 Patienten, die im folgenden Teil demographisch charakterisiert werden. Die Anzahl der Frauen liegt bei 71 und die der Männer – bei 50. Dies bedeutet, dass Frauen in der Studie mit 59% häufiger an Insomnie leiden als Männer. Da die Patientenrekrutierung in einer chronologischen Vorstellungsreihenfolge erfolgte, ist die Geschlechts- und Schlafstörungsverteilung zufällig. Die Patienten, die eine reine ESST aufweisen, sind 11 (9,1%), eine DSST liegt bei 32 (26,4%) der Betroffenen vor und eine kombinierte Ein- und Durchschlafstörung haben 78 (64,5%) Studienteilnehmer.

8.1.1. Geschlechtsverteilung nach Art der Schlafstörung

Die Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs wird in der unten aufgeführten Tabelle 1 konkreter dargestellt.

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung gruppiert nach den aktuellen Schlafstörungen der Patienten

		Aktuelle Schlafstörung							
		ESST		DSST		ESST+DSST		Gesamt	
		Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Geschlecht	weiblich	9	82%	16	50%	46	59%	71	59%
	männlich	2	18%	16	50%	32	41%	50	41%
	Gesamt	11	100%	32	100%	78	100%	121	100%

Die Tabelle verdeutlicht, dass die meisten Insomniepatienten – Frauen und Männer eine Ein- und Durchschlafstörung erleben. Die DSST kommt am zweithäufigsten vor und an letzter Stelle klagen die Betroffenen über eine ESST.

8.1.2. Alter des Patientenkollektivs

Das Alter der Studienteilnehmer variiert zwischen 21 und 85 Jahren. Das Mindestalter für die Studienteilnahme beträgt 18 Jahre, allerdings fällt die Anzahl der unter 30-jährigen mit 9 Vertretern eher gering aus. Die Tabellen 2 und 3 zeigen die Mittel-, Maximal- und Minimalwerte des Alters in der Studienpopulation mit der jeweiligen Standardabweichung (SD) sowie die Anzahl der Patienten mit bestimmter Ausprägung der insomnischen Schlafstörung gruppiert in Altersklassen.

Tabelle 2: Alter in Jahren in der Patientenpopulation (n = 121)

		Alter			
		Mittelwert	Maximum	Minimum	Standardabweichung
Aktuelle Schlafstörung	ESST	48	74	22	18
	DSST	55	81	23	15
	ESST+DSST	56	85	21	15
	Gesamt	55	85	21	15

Tabelle 3: Altersgruppen der Patientenpopulation

		Altersgruppe							
		Altersgruppe 21-40		Altersgruppe 41 -60		Altersgruppe >60		Gesamtsumme	
		Jahre		Jahre		Jahre			
		Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
	ESST	4	17%	4	8%	3	6%	11	9%
Aktuelle	DSST	4	17%	16	32%	12	26%	32	26%
Schlafstörung	ESST+DSST	16	67%	30	60%	32	68%	78	64%
	Gesamt	24	100%	50	100%	47	100%	121	100%

Den Tabellen ist zu entnehmen, dass das mittlere Alter der Gesamtpopulation bei 55 ± 15 Jahren liegt und die Studienteilnehmer mit einer kombinierten ESST und DSST ein geringfügig höheres mittleres Alter von 56 ± 15 Jahren aufweisen. Außerdem zeigt Tabelle 3, dass die meisten Patienten der Altersgruppe zwischen 41 und 60 Jahren angehören, gefolgt von der Altersgruppe der über 60-jährigen.

Ferner wurde ein Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit zwischen den Altersgruppen und beiden Geschlechtern berechnet. Dieser hat keine statistische Signifikanz ergeben: $\chi^2 (2) = 2,77$, $p = 0,25$, $V = 0,15$ (V : Maß für die Effektstärke des Testergebnisses). Das Ergebnis lässt sich so interpretieren, dass kein statistisch relevanter Zusammenhang in der Auftrittshäufigkeit von Insomnien bei gewissen Altersgruppen und Geschlechtszugehörigkeit zu erwarten ist.

Eine Grafik zu diesem Testergebnis präsentiert Abbildung 2.

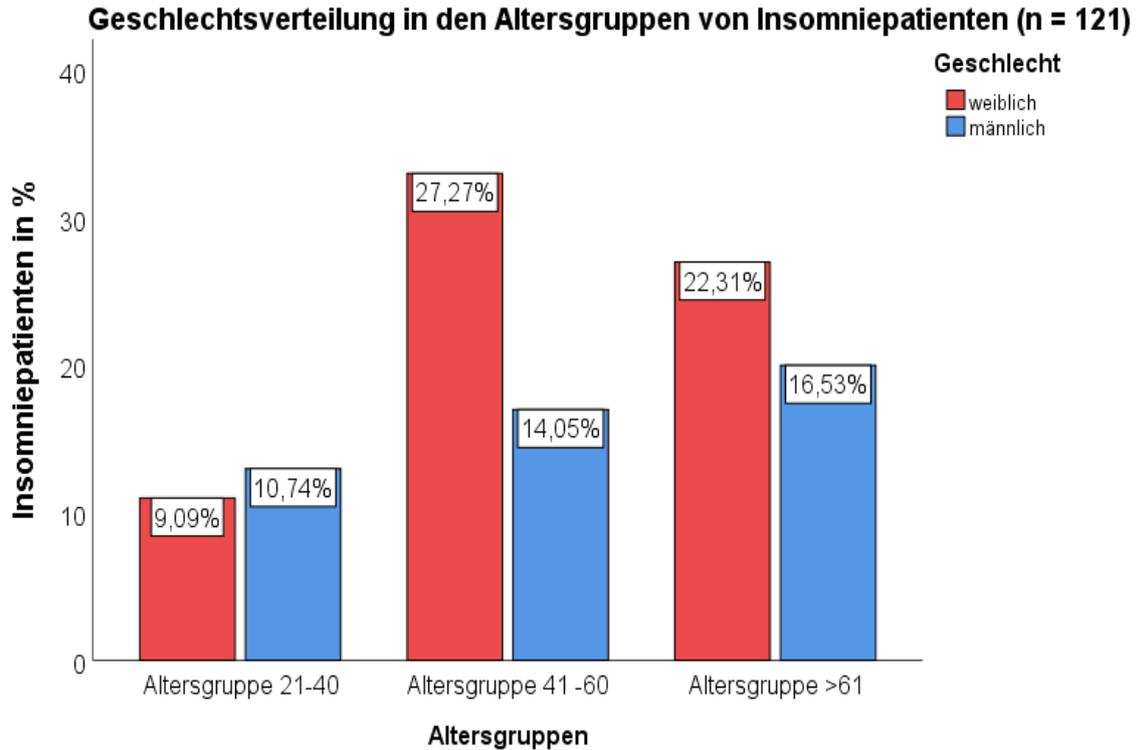


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung in den Altersgruppen von Insomniepatienten (n: Anzahl der Patienten)

8.1.3. Body-Mass-Index des Patientenkollektivs

Die Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) stelle ich in Tabellen 4 und 5 vor.

Tabelle 4: Body-Mass-Index in kg/m² in der Studienpopulation (n = 116)

	BMI					
	Mittelwert	Maximum	Minimum	Fehlende Angabe	Standardabweichung	
Aktuelle Schlafstörung	ESST	23	32	19	1	4
	DSST	24	33	18	2	4
	ESST+DSST	24	47	17	2	5
	Gesamt	24	47	17	5	5

Tabelle 5: Kategorisierter Body-Mass-Index in der Studienpopulation (n = 116)

			Aktuelle Schlafstörung			
			ESST	DSST	ESST+DSST	Gesamt
BMI-Kategorien	Untergewicht	Anzahl (n)	1	2	3	6
	(<18,5 kg/m ²)	Prozent (%)	17%	33%	50%	100%
	Normalgewicht	Anzahl (n)	7	20	46	73
	(18,5 – 25 kg/m ²)	Prozent (%)	10%	27%	63%	100%
	Präadipositas	Anzahl (n)	1	5	17	23
	(25 – 30 kg/m ²)	Prozent (%)	4%	22%	74%	100%
	Adipositas Grad I	Anzahl (n)	1	3	6	10
	(30 – 35 kg/m ²)	Prozent (%)	10%	30%	60%	100%
	Adipositas Grad II	Anzahl (n)	0	0	3	3
	(35 – 40 kg/m ²)	Prozent (%)	0%	0%	100%	100%
	Adipositas Grad III	Anzahl (n)	0	0	1	1
	(>40 kg/m ²)	Prozent (%)	0%	0%	100%	100%

Die BMI-Werte der Teilnehmer dieser Patientenkohorte sind dafür repräsentativ, dass die Mehrzahl der Insomniepatienten normalgewichtig (n =73) oder im leicht übergewichtigen Zustand (n = 23) sind. Der Mittelwert der Gesamtpopulation liegt mit 24±5 kg/m² auch im Normalbereich. 46 Patienten, die im Normalgewichtsbereich liegen und 17 der Patienten, die eine Präadipositas haben, leiden an einer kombinierten Schlafstörung, was ebenfalls die größte Subgruppe der Studie darstellt.

8.1.4. Erwerbstätigkeitsstatus des Patientenkollektivs

Als nächstes wird ein sozialer Aspekt der Patientenkohorte betrachtet, und zwar die berufliche Situation der Teilnehmer. Bei der Datenerhebung wurde hinsichtlich der Arbeitstätigkeit der Patienten zwischen Arbeitslosigkeit, Büroarbeit, Körperliche Tätigkeit oder Rentnerstatus unterschieden. Eine deskriptive Analyse dieser Angaben findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erwerbstätigkeitsstatus der Studienteilnehmer (n = 111)

		Beruf							
		Arbeitslosigkeit		Bürojob		Körperliche Arbeit		Rente	
		Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Aktuelle	ESST	2	40%	4	9%	1	4%	4	12%
Schlafstörung	DSST	2	40%	12	27%	9	33%	7	21%
	ESST+DSST	1	20%	29	64%	17	63%	23	68%
Gesamt		5	100%	45	100%	27	100%	34	100%

Die Zahlen der Tabelle 6 präsentieren, dass der Anteil der Tätigen in einem Büro überwiegt und diese ebenfalls am häufigsten über eine Kombination aus ESST und DSST berichten. Die nächsthäufigste vertretene Subgruppe ist die der berenteten Personen, die die gleiche Schlafproblematik melden.

Des Weiteren wurde ein Chi-Quadrat-Test bei den o.g. Variablen durchgeführt, $\chi^2 (6) = 8,61$, $p = 0,2$, $V = 0,2$. Dieses Resultat impliziert, dass keine Assoziation zwischen dem Tätigkeitsbereich und der Art Schlafstörung bei den Studienteilnehmern besteht. Ein zweiter ähnlicher Test wurde mit den gleichen Variablen durchgeführt, der zudem die Häufigkeitsverteilung geschlechtsbezogen betrachtet. Dabei war der p-Wert von 0,07 bei den Frauen auffällig, der für eine Tendenz sprechen könnte, dass die Auftrittshäufigkeit von Schlafstörungen bei Frauen mit ihrem ausgeübten Beruf assoziiert werden kann. Bemerkenswert ist jedoch, dass die Zelhäufigkeit beim Unabhängigkeitstest nicht ausreichend groß war. Die exakte Testergebnisdarstellung sieht folgendermaßen aus: $\chi^2 (6) = 11,64$, $p = 0,07$, $V = 0,3$. Das Effektstärkenmaß (Cramér's V) von 0,3 korreliert mit einer geringen bis mittleren Effektstärke des Ergebnisses.

Darüber hinaus enthält die Kohortendatenbank Informationen über das Arbeitssystem der Studienteilnehmer und ob sie im Schichtdienst angestellt sind. Diese Angaben werden in der nachfolgenden grafischen Darstellung zusammengefasst.

Tabelle 7: Schichtarbeiter in der Studienpopulation (n = 119)

		Schichtarbeiter					
		Ja		Nein		Zeitweilig	
		Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Aktuelle Schlafstörung	ESST	0	0%	7	8%	4	22%
	DSST	3	38%	24	26%	3	17%
	ESST+DSST	5	63%	62	67%	11	61%
	Gesamt	8	100%	93	100%	18	100%

Hiermit wird deutlich, dass die Stichprobe zum größten Teil aus Patienten, die nicht im Schichtarbeitssystem tätig sind, besteht. Die Anzahl der Schichtarbeiter und der Personen, die in der Vergangenheit zeitweilig solche gewesen sind, fällt mit insgesamt 26 Studienteilnehmern eher gering aus. Zur statistischen Analyse des niedrigen Anteils der Studienteilnehmer, die im Schichtsystem arbeiten, wurde ein Test auf ihre Häufigkeitsverteilung in den Kategorien von Schlafstörungen durchgeführt, $\chi^2(4) = 5,41$, $p = 0,24$, $V = 0,15$. Dieser zeigt keine statistische Relevanz und ordnet die o.g. Beobachtung der zufälligen Vorkommenswahrscheinlichkeit zu.

8.2. Darstellung der klinischen Ergebnisse und statistische Auswertung

8.2.1. Auslöser der Insomnie

Im folgenden Teil der Arbeit werden klinisch relevante Aspekte der erhobenen Merkmale aus der Patientenpopulation dargelegt und berichtet.

Bei der Schlafanamnese der Insomniepatienten wurden die potentiellen Auslöser der Schlafstörung abgefragt. 38 der Teilnehmer (31%) haben dazu keine Angabe gemacht. Für 34 Patienten war die Schlaflosigkeit keinem Auslöser geschuldet. Die restliche Studienpopulation fand ein auslösendes Ereignis, das zu der Insomnie-Symptomatik geführt hat. Dieses Verhältnis ist in dem unten aufgeführten Diagramm dargestellt.

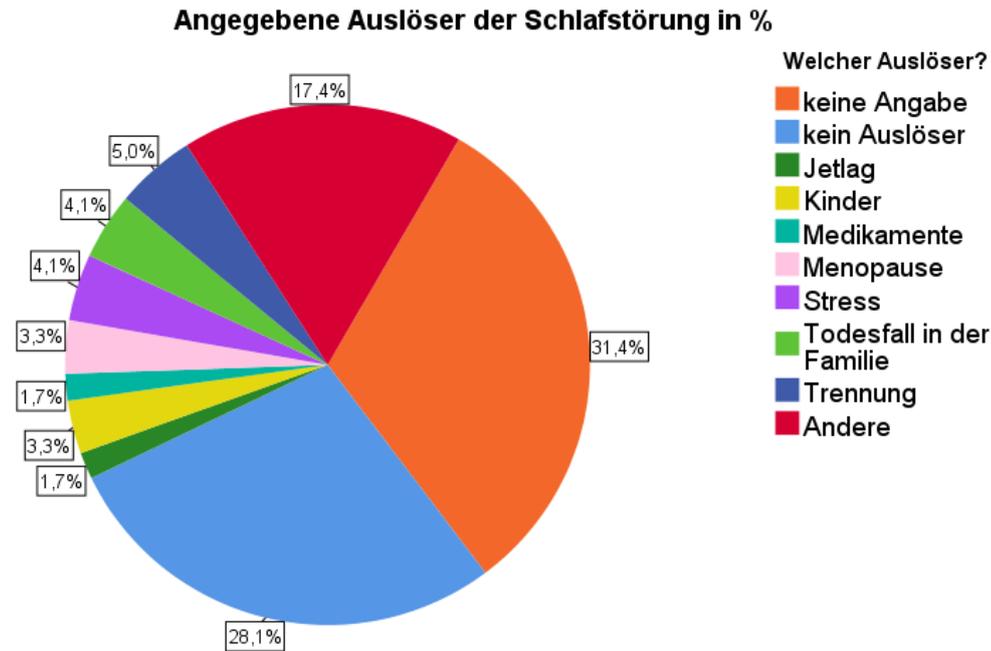


Abbildung 3: Auslöser der Schlafstörung (n: Anzahl der Patienten = 121).

Aus Abbildung 3 wird ersichtlich, dass der prozentual am häufigsten angegebene Grund eine Trennung in der Vorgeschichte ist. Stress oder Todesfälle in der Familie kommen ebenfalls oft als Ursachen vor. Kinder, Eintritt in die Menopause, Medikamente oder Jetlag wurden auch als ursächliche Faktoren für die Schlafproblematik verantwortlich gemacht. Bei der Erstellung des obigen Diagramms wurden auslösende Umstände, die in weniger als 1% der Fälle genannt wurden, zusammengefasst. Unter anderem gehören Vorkommnisse wie Neuerkrankung eines Familienmitglieds, chirurgische Eingriffe, laute Nachbarn, Umzug, Sehstörung, Schwangerschaft, Rauchstopp und eine bestimmte Erkrankung dazu.

8.2.2. Idiopathische Schlafstörung

Ein weiterer Parameter, der für die insomnische Störung als begünstigende Einflussgröße zu betrachten ist, ist der sensible Schlaf.

Wurde der Patient während der Anamneseerhebung als sensibler Schläfer eingestuft, kam eine idiopathische Genese der Schlafstörung in Frage. Das bedeutet, dass am wahrscheinlichsten keine psychophysiologische Ursache für die Erkrankung besteht. Insgesamt konnte bei 65 von 110 der Patienten, die angegeben haben, ob sie sensible Schläfer sind, eine idiopathische Ätiologie festgestellt werden.

Abbildung 4 stellt die prozentuale Verteilung der idiopathischen und psychophysiologischen Insomnien, unterteilt in Gruppen der ESST, DSST und der kombinierten Schlafstörung, dar.

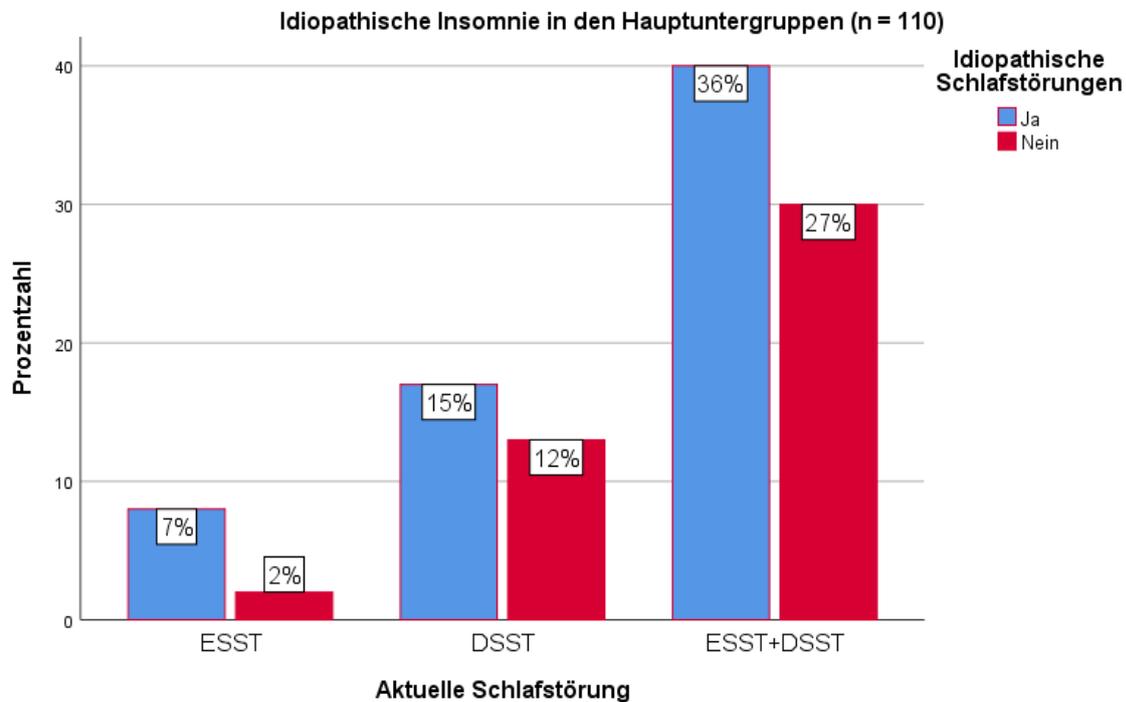


Abbildung 4: Idiopathische Insomnie in % verteilt nach Insomnieuntergruppen (n: Anzahl der Patienten; ESST: Einschlafstörung; DSST: Durchschlafstörung).

Ein Chi-Quadrat Test für Unabhängigkeit zwischen der idiopathischen Genese der insomnischen Störung und der Art der Schlafstörung (ESST, DSST oder kombiniert) wurde durchgeführt. Eine der erwarteten Zellhäufigkeiten war kleiner als 5, was die Beurteilbarkeit des Tests einschränkt, trotzdem kam alternativ kein exakter Test nach Fisher in Frage, da die Ausprägung einer der Variablen trichotom ist. Der Chi-Quadrat-Test ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den o.g. Testparametern, $\chi^2 (2) = 1.991$, $p = 0.37$, $V = 0.14$.

Eine weitere Frage, die untersucht wurde, ist, ob das Alter in den Gruppen der idiopathischen und nicht-idiopathischen Schlafstörungen einen Unterschied aufweist. Das mittlere Alter bei der Gruppe der idiopathischen Schlafstörungen beträgt 53 ± 16 Jahre und das bei den psychophysiologischen Insomnien 55 ± 14 Jahre. Ein Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte, dass die getesteten Gruppen annäherungsweise normal verteilt sind (idiopathische Ätiologie: $p = 0.13$; nicht-idiopathische Ätiologie: $p = 0.91$). Ein Levene-Test ergab, dass beide zu vergleichenden Gruppen ungefähr varianzgleich sind, $p = 0,32$. Außerdem wurde ein t-Test berechnet, um die statistische Abhängigkeit der Insomniegenese vom Alter zu prüfen. Dieser fiel ebenso nicht signifikant aus, $t(108) = 0,817$, $p = 0,42$. Zur Veranschaulichung der Verteilung des Alters wurde ein Boxplot erstellt (s.u.).

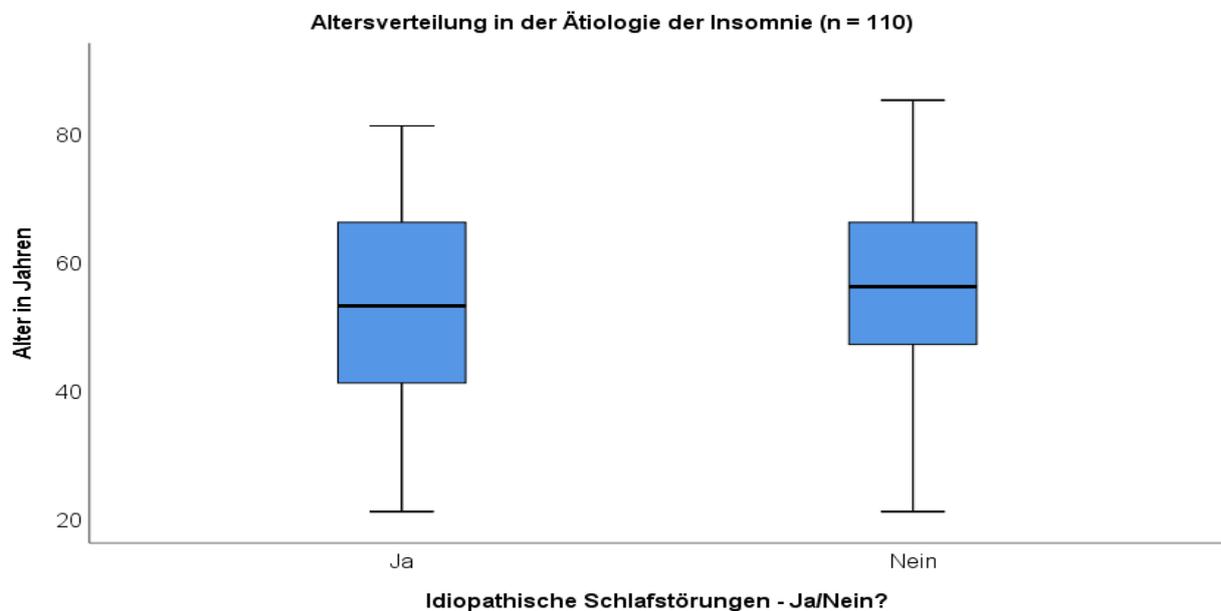


Abbildung 5: Alter der Insomniepatienten mit und ohne idiopathische Schlafstörungen (n: Anzahl der Patienten).

8.2.3. Dauer der Beschwerden bis zum Vorstellungsdatum

Die Dauer der insomnischen Beschwerden stellt ein wichtiges Kriterium für die Diagnose einer chronischen oder akuten Insomnie dar. In der vorliegenden Population liegt der Mittelwert der Dauer der Schlafstörung bis zur ärztlichen Vorstellung bei $9,6 \pm 9,9$ Jahren. Die Abbildung 6 dient der Veranschaulichung der mittleren Symptomatikdauer in Jahren, bevor ärztliche Hilfe aufgesucht wurde.

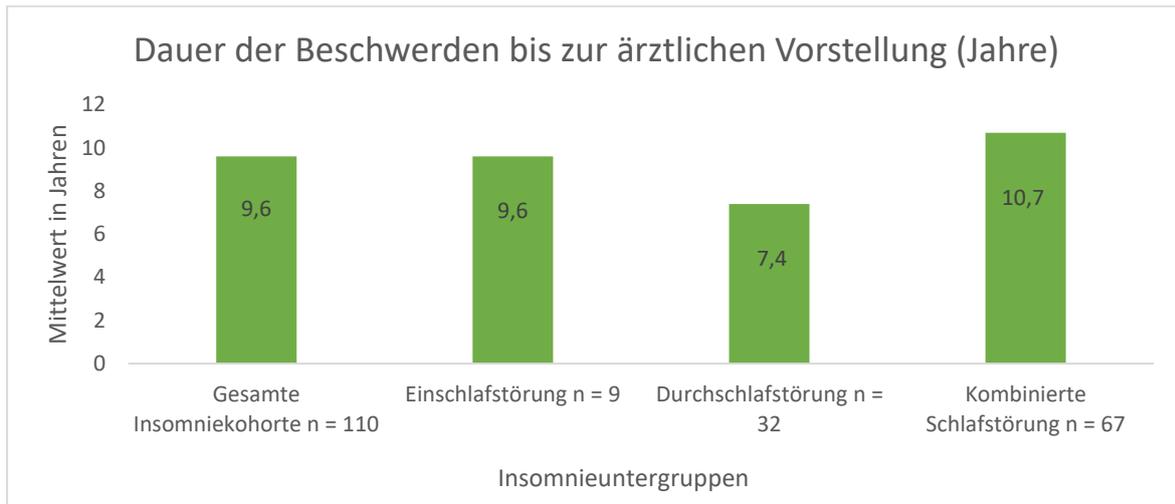


Abbildung 6: Dauer der Insomniesymptomatik bis zur ärztlichen Vorstellung in Jahren (n: Anzahl der Patienten).

Im Sinne der weiteren Analyse dieses Parameters wurde auch ein Mann-Whitney-U-Test zur Überprüfung des Unterschieds in den Verteilungen des Geschlechts bei der durchschnittlichen Dauer der Beschwerden bis zur ärztlichen Vorstellung. Der Test fiel nicht signifikant aus, $U = 1286,500$, $Z = -1,217$, $p = 0,22$. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Geschlechtszugehörigkeit nicht von Bedeutung für die Dauer der unbehandelten Insomniesymptomatik ist.

8.2.4. Vorerkrankungen in der Studienpopulation

Da die insomnische Störung oft mit anderen Komorbiditäten in Verbindung gebracht, bzw. als Folgeerkrankung von bestimmten Grunderkrankungen betrachtet wird, wurde die medizinische Vorgeschichte der Patienten in der Studienkohorte explizit in die Datenbank aufgenommen. Zur Übersicht der erhobenen Daten wurde die Tabelle 8 angefertigt.

Tabelle 8: Vorerkrankungen in der Studienpopulation

		Prozentzahl	Anzahl
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Ja	33,6%	40
	Nein	66,4%	79
	Summe	100,0%	119
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	Ja	0,8%	1
	Nein	99,2%	117
	Summe	100,0%	118
Asthma bronchiale	Ja	4,2%	5
	Nein	95,8%	113
	Summe	100,0%	118
Akromegalie	Ja	0,9%	1
	Nein	99,1%	110
	Summe	100,0%	111
Hyperthyreose	Ja	0,0%	0
	Nein	100,0%	100
	Summe	100,0%	100
Diabetes mellitus (Typ 2)	Ja	2,5%	3
	Nein	97,5%	115
	Summe	100,0%	118
Fettstoffwechselstörungen	Ja	11,0%	13
	Nein	89,0%	105
	Summe	100,0%	118
Depression	Ja	84,6%	11
	Nein	15,4%	2
	Summe	100,0%	13
Schmerzerkrankungen	Ja	87,5%	7
	Nein	12,5%	1
	Summe	100,0%	8

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie arterieller Hypertonus, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit oder Myokardinfarkt ein Drittel der Gesamtstichprobe betreffen. Lungenkrankheiten und Stoffwechselerkrankungen sind nicht breit vertreten. Fettstoffwechselerkrankungen haben mit 11% etwa ein Zehntel der Studienpopulation. Aufgrund von geringer Menge an Angaben über vorliegende Depression ist die Anzahl der in Wirklichkeit Erkrankten

eingeschränkt aussagekräftig. Hyperthyreose ist in der Inomniepatientenpopulation nicht vertreten.

Im Hinblick auf die kardiovaskulären Komorbiditäten wurde eine statistische Untersuchung der Korrelation zwischen der Dauer der insomnischen Beschwerden bis zum Vorstellungsdatum und der Auftrittshäufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durchgeführt. Dafür wurde das Verfahren des Mann-Whitney-U-Tests herangezogen. Zunächst wurden die Verteilungen der beiden Gruppen analysiert. Diese waren approximativ gleich, Kolmogorov-Smirnov $p = 0.19$. Der Mann-Whitney-U-Test, $U = 1034.500$, $Z = -1.694$, fiel mit einem p -Wert von 0.09 nicht signifikant aus, allerdings kann man ihn als Tendenz für eine Verbindung zwischen dem Zeitraum der unbehandelten Insomnie und der Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen betrachten.

Die nächstfolgende Abbildung zeigt eine graphische Aufführung der Dauer der Schlafstörungssymptomatik bei herzkranken und herzgesunden Patienten, bevor eine Diagnose der Schlafstörung gestellt, bzw. Behandlung eingeleitet wurde.

Schlafstörungen bei Herzkranken und -gesunden Studienteilnehmer (n = 109)

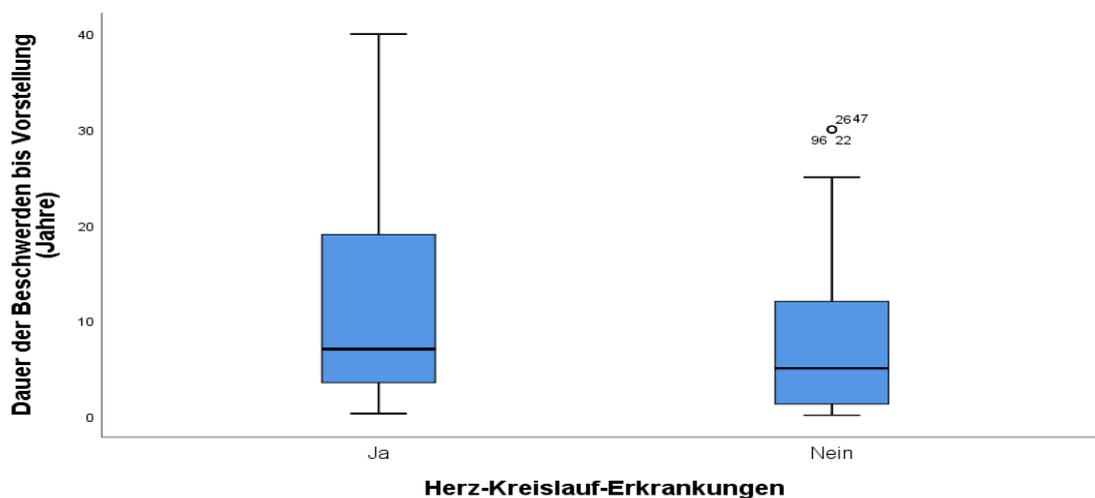


Abbildung 7: Dauer der Schlafstörungen bei herzkranken und -gesunden Insomniepatienten (n: Anzahl der Patienten).

In den Boxplots (Abb. 7) ist die größere Spannweite des Zeitraums bis zur Vorstellung in der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité bei den Patienten mit kardiovaskulären Problemen auffällig. Die mittlere Dauer der Beschwerden bis zum Vorstellungsdatum bei den Studienteilnehmern mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegt mit $12 \pm 11,6$ Jahren höher als bei der kardiologisch gesunden Population, die sich nach durchschnittlich $8,3 \pm 8,8$ Jahren medizinisch vorstellte.

8.2.5. Bisherige Therapieversuche der Schlafstörungen

Tabelle 9 stellt die Medikationsversuche in der Patientenpopulation vor.

Tabelle 9: Schlafmedikation in der Studienpopulation

		Anzahl	Prozentzahl
Phytopharmaka	Ja	79	72%
	Nein	31	28%
	Summe	110	100%
Antihistaminika	Ja	52	50%
	Nein	52	50%
	Summe	104	100%
Z-Präparate	Ja	64	55%
	Nein	53	45%
	Summe	117	100%
Benzodiazepine	Ja	22	21%
	Nein	83	79%
	Summe	105	100%
Antidepressiva	Ja	43	39%
	Nein	68	61%
	Summe	111	100%
Melatonin	Ja	29	91%
	Nein	3	9%
	Summe	32	100%

Aus der Darstellung ist ersichtlich, dass die meisten Patienten bereits vor ihrer Vorstellung in der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité einige schlaffördernde Mittel ausprobiert haben. Der verbreitetste Behandlungsversuch unter den Studienteilnehmern ist die Einnahme von Phytopharmaka. An zweiter Stelle kommen die Z-Präparate, gefolgt von Antihistaminika, die so wie die pflanzlichen Substanzen frei verkäuflich sind.

Eine nicht-medikamentöse Therapie wie Entspannungstechniken oder KVT können ebenfalls hilfreich bei der Bekämpfung des insomnischen Krankheitsbilds sein. Abbildung 8 veranschaulicht den Prozentsatz des Einsatzes einer Entspannungstechnik im Rahmen der Patientenkohorte.

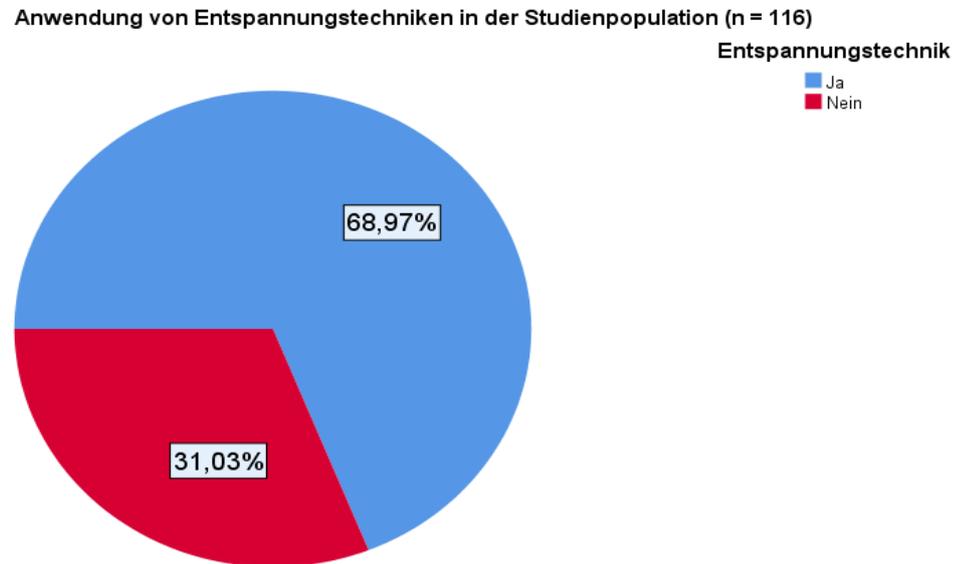


Abbildung 8: Anwendung von Entspannungstechniken als Therapieprinzip (n: Anzahl der Patienten)

Das Bestehen eines Zusammenhangs zwischen der Verteilung der Nutzung einer Entspannungstechnik und der ausgeprägten Schlafstörung des Patientenkollektivs wurde mittels eines Chi-Quadrat-Tests geprüft. Dieser zeigte allerdings keine statistische Korrelation zwischen beiden Parametern, $\chi^2 (2) = 1,94$, $p = 0,38$.

8.2.6. Fragebögen zur Ersteinschätzung des Diagnoseschweregrades

Im folgenden Teil werden die Ergebnisse der von den Studienteilnehmern ausgefüllten Fragebögen vorgestellt.

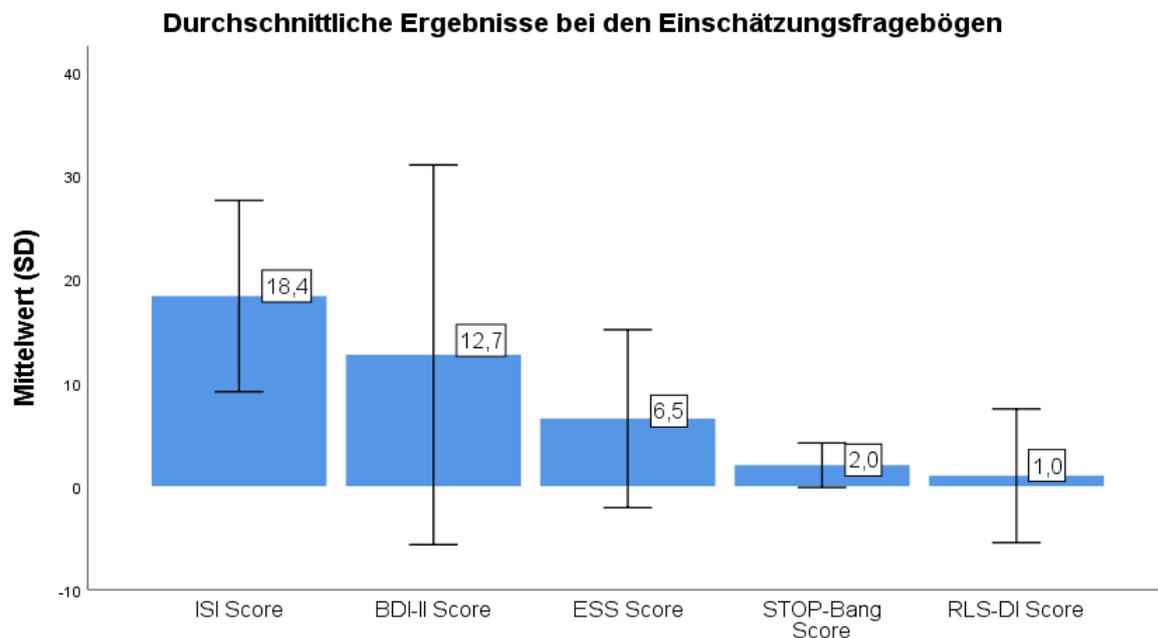


Abbildung 9: Mittelwerte der Ergebnisse der Einschätzungsfragebögen (ISI: Insomnia Severity Index; BDI-II: Beck-Depressions-Inventar-II; ESS: Epworth Sleepiness Scale; STOP-Bang: snoring, tiredness, observed apnea, blood pressure, body mass index, age, neck size, gender; RLS-DI: Restless Legs Syndrom Diagnose-Index; SD: Standardabweichung).

Die Abbildung 9 zeigt die Durchschnittspunktzahlen der Insomniepatienten bei den standardmäßig eingesetzten diagnostischen Fragebögen in der schlafmedizinischen Diagnostik. Der Mittelwert des ISI-Fragebogens von 18,4 Punkten ist für die Gesamtstichprobe repräsentativ und ist einer moderaten Insomnie zuzuordnen. Die durchschnittliche BDI-II-Punktzahl liegt bei 12,7 und entspricht somit nicht der Einstufung als depressionshinweisend. Der mittlere ESS-Wert der Patientenkohorte von 6,5 signalisiert eine leicht erhöhte Tagesschläfrigkeit. Die 2 Punkte beim STOP-Bang Test sind mit einem geringen Risiko für das parallele Vorliegen einer OSA assoziiert und der erreichte Gesamtwert von einem Punkt im RLS-DI ist als ein mildes Restless-Legs-Syndrom zu bewerten.

Eine detailliertere Verteilung der erzielten Gesamtpunktzahlen in den einzelnen Insomnieuntergruppen (ESST, DSST und EDSST) werden als nächstes vorgestellt.

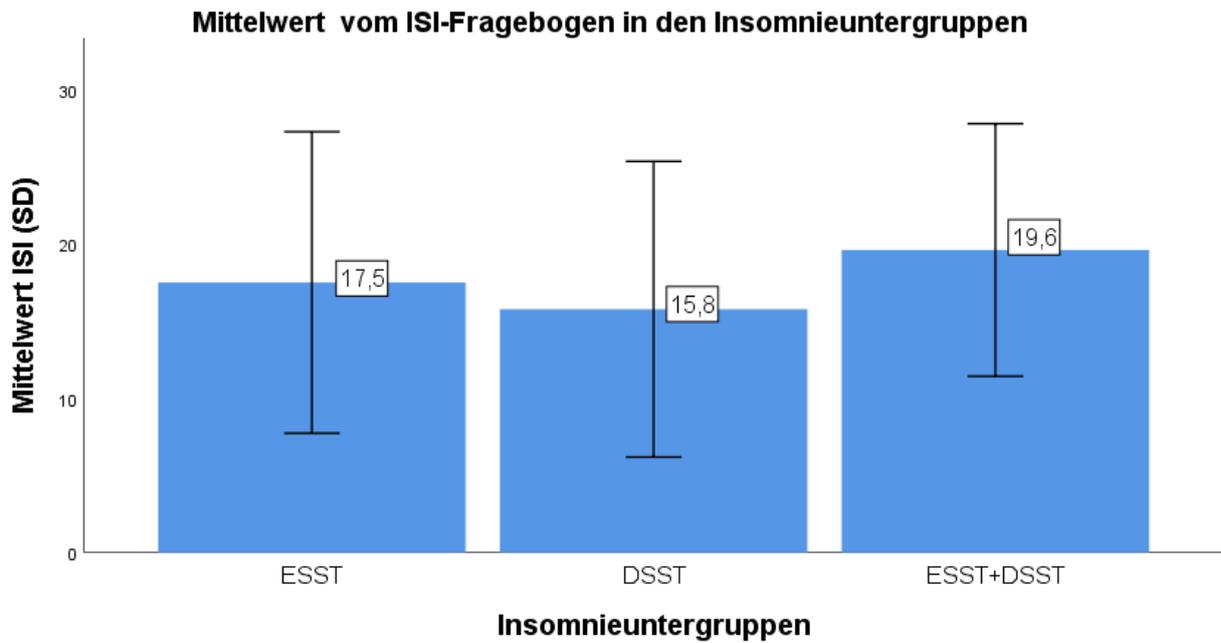


Abbildung 10: Gruppierte Mittelwerte vom Insomnia Severity Index (ISI: Insomnia Severity Index; ESST: Einschlafstörung; DSST: Durchschlafstörung; SD: Standardabweichung).

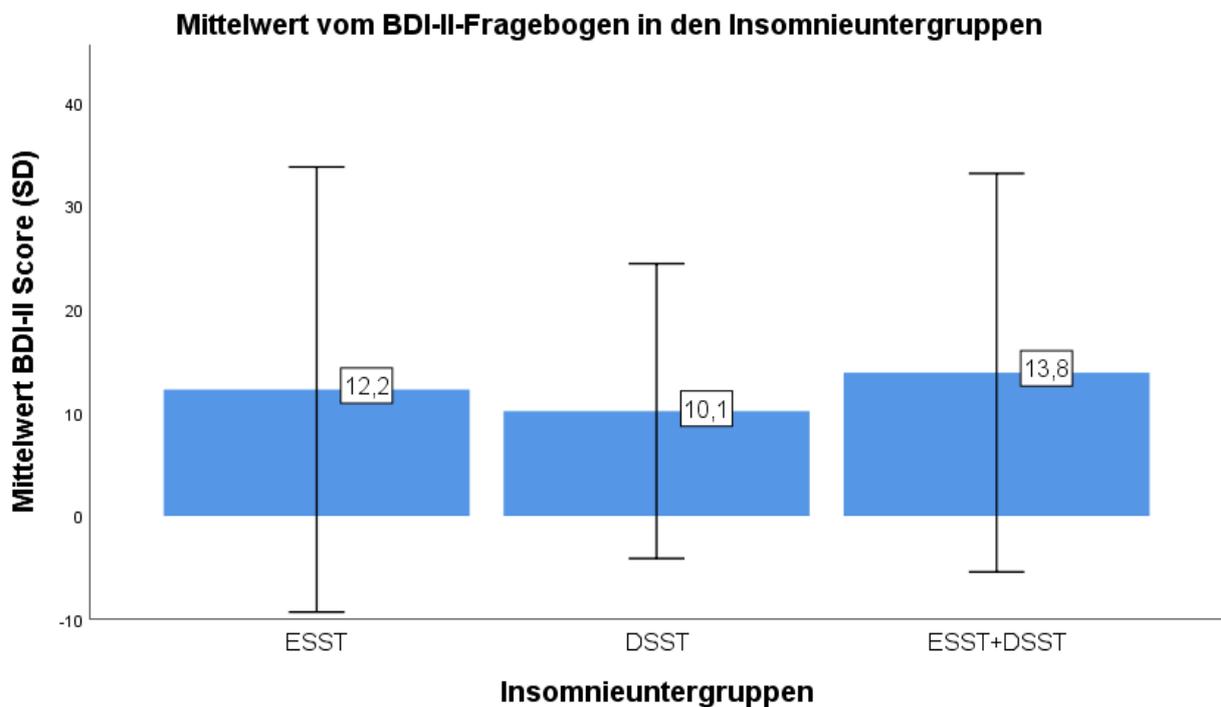


Abbildung 11: Gruppierte Mittelwerte vom Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II: Beck-Depressions-Inventar-II; ESST: Einschlafstörung; DSST: Durchschlafstörung; SD: Standardabweichung).

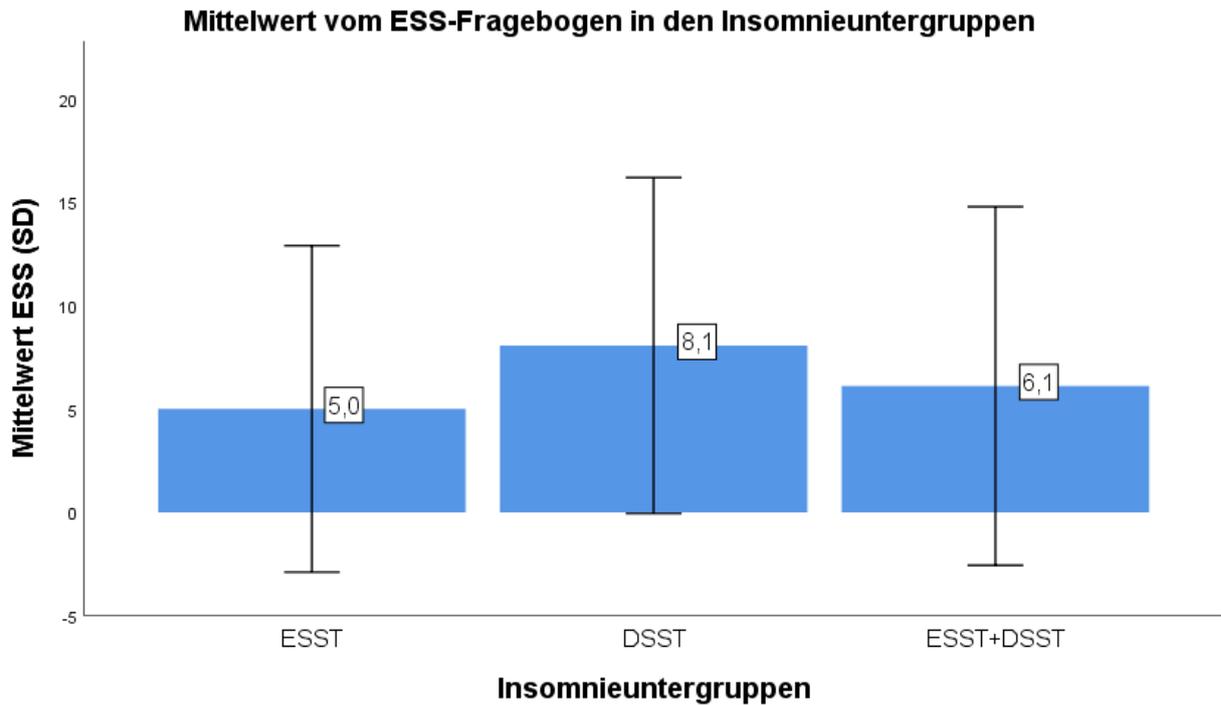


Abbildung 12: Gruppierte Mittelwerte von Epworth Sleepiness Scale (ESS: Epworth Sleepiness Scale; ESST: Einschlafstörung; DSST: Durchschlafstörung; SD: Standardabweichung).

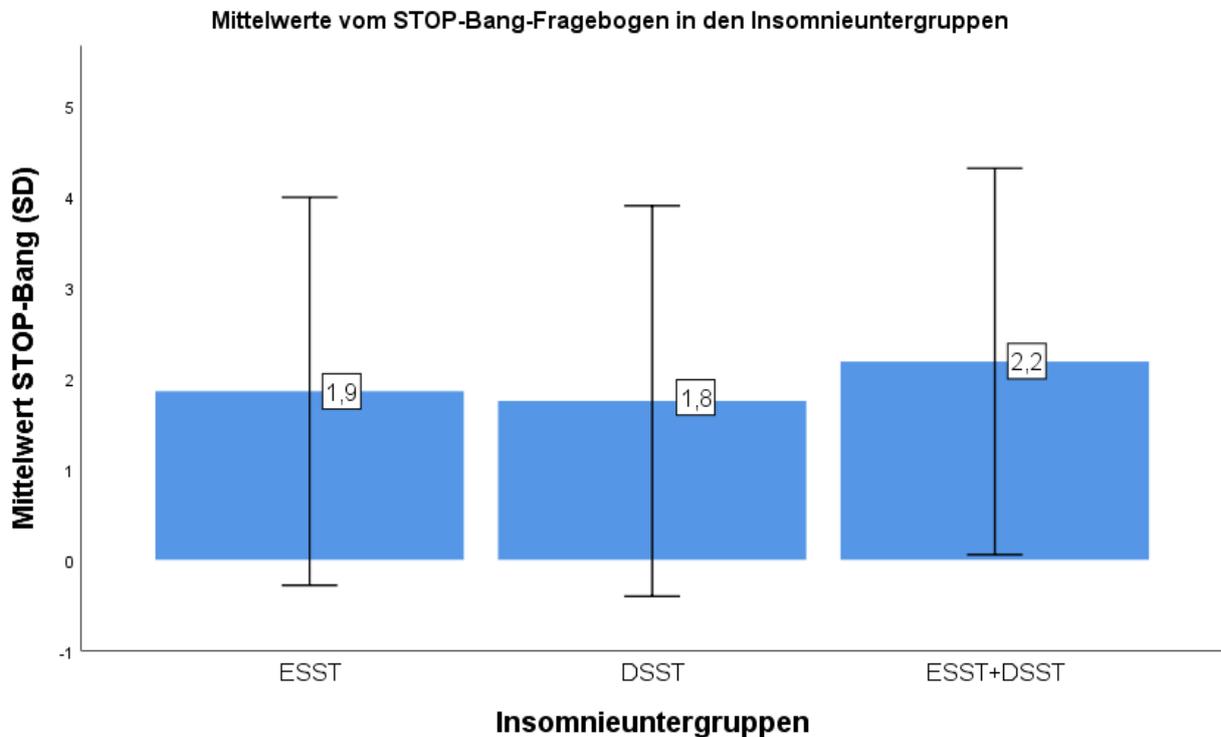


Abbildung 13: Gruppierte Mittelwerte vom Snoring, tiredness, observed apnea, blood pressure, body mass index, age, neck size, gender-Fragebogen (STOP-Bang: Snoring, tiredness, observed apnea, blood pressure, body mass index, age, neck size, gender; ESST: Einschlafstörung; DSST: Durchschlafstörung; SD: Standardabweichung).

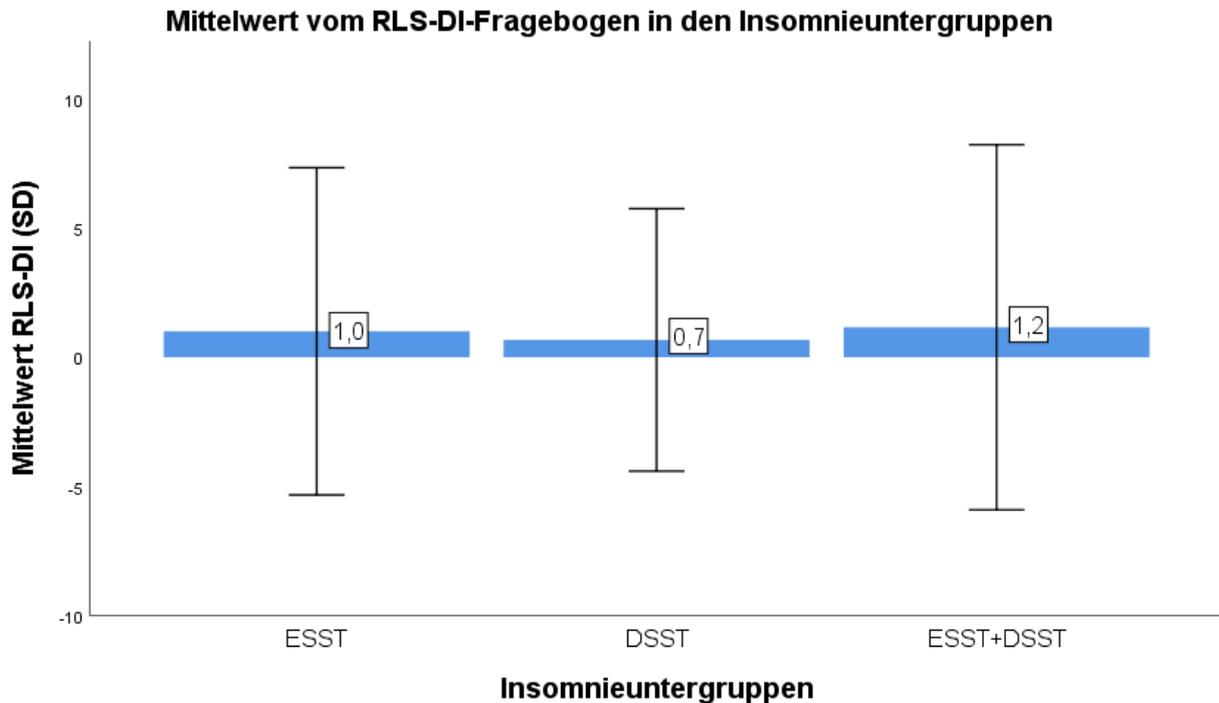


Abbildung 14: Gruppierte Mittelwerte vom Restless Legs Syndrom-Diagnose-Index (RLS-DI: Restless Legs Syndrom-Diagnose-Index; ESST: Einschlafstörung; DSST: Durchschlafstörung; SD: Standardabweichung).

Die aufgeführten Grafiken zeigen, dass sich die Verteilung der erreichten Mittelwerte in den separaten Insomnieuntergruppen geringfügig von den Werten der Gesamtstichprobe bei den jeweiligen Fragebögen unterscheiden. Die Standardabweichung vor allem in der Untergruppe der ESST in der Grafik über den BDI-II-Fragebogen (Abbildung 11) weist darauf hin, dass die einzelnen Punktwerte der Studienteilnehmer stark voneinander variieren. Dies kann an der insgesamt hohen erreichbaren Punktzahl des Tests liegen. Beim RLS-DI zeigt sich in Abbildung 14 ebenfalls eine breite Standarddeviation, die bis zum Minusbereich reicht. Das ist jedoch eine Besonderheit des Fragebogens, dass auch Minuspunkte bei gewissen Antwortmöglichkeiten vergeben werden.

8.2.7. Überprüfen von geschlechtsspezifischen Zusammenhängen

Im folgenden Abschnitt wird der Fokus auf die in der Fragestellung dieser Arbeit entworfenen Analyseparameter gelegt, die der explorativen Ermittlung von geschlechtsbezogenen Zusammenhängen dienen.

8.2.7.1. Ausprägungsgrad der Insomnie

Zur Untersuchung der Abhängigkeit zwischen Geschlechtszugehörigkeit und Ausprägungsgraden der Insomnie anhand von kategorisierten Ergebnissen des ISI Fragebogens wurde ein Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit durchgeführt. 2 der erwarteten Zellhäufigkeiten waren kleiner als 5, aus dem Grund ist die präzise Beurteilbarkeit des Ergebnisses eingeschränkt. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den o.g. Testparametern, $\chi^2(3) = 3,27$, $p = 0,35$, $V = 0,17$. Die unten dargestellte Abbildung zeigt die prozentuale Verteilung der Insomniepatienten in beiden Geschlechtern, gruppiert nach Schweregraden laut ISI-Gesamtergebnis.

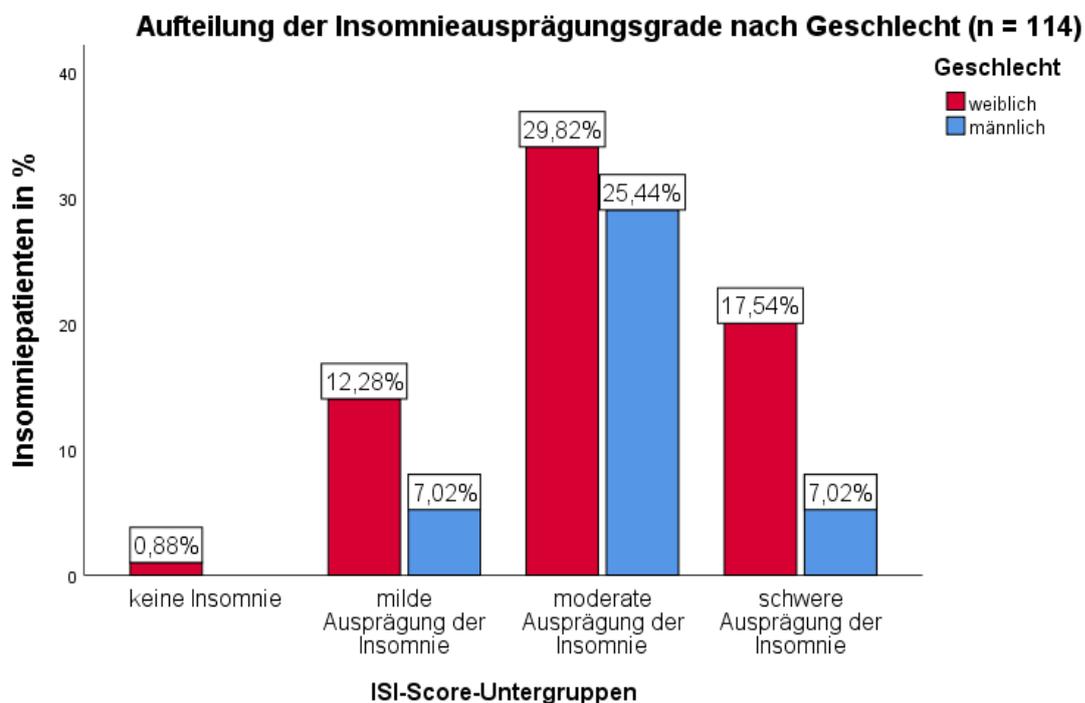


Abbildung 15: Insomnieschweregrade verteilt nach Geschlecht (n: Anzahl der Patienten; ISI: Insomnia Severity Index).

Da die erwartete Zellhäufigkeit, die eine Voraussetzung für die korrekte Interpretation des Testergebnisses darstellt, im ursprünglichen Chi-Quadrat-Test nicht hinreichend groß war, wurde die Strategie der Neukategorisierung der Merkmale einer der Variablen angewandt. Aus dem Grund wurden die Ausprägungsschweregrade der im ISI-Fragebogen erreichten Punkte in jeweils 2 Untergruppen zusammengefasst (keine oder mild ausgeprägte Insomnie sowie moderate oder schwere Insomnie). Bei der erneuten Durchführung eines Chi-Quadrat-Tests hatte keine der Zellhäufigkeiten einen Wert <5 , das Endergebnis fiel allerdings gleichfalls nicht signifikant aus, $\chi^2(1) = 0,27$, $p = 0,61$, $V = 0,05$.

Zur weiteren explorativen Datenanalyse der Patientendaten wurde ein t-Test bei unabhängigen Stichproben zwischen den erreichten Mittelwerten im ISI-Fragebogen von weiblichen und männlichen Patienten durchgeführt. Die deskriptive Statistik hat einen Mittelwert der Gesamtpunktzahl im ISI-Fragebogen bei Frauen von 18,7 und von 18 bei Männern gezeigt. Das Resultat des parametrischen Tests war nicht im statistisch signifikanten Bereich und entsprach einer ungefähr gleichen Verteilung der arithmetischen Mittelwerte in den beiden Gruppen, $t(112) = 0,78$, $p = 0,44$.

8.2.7.2 Zusammenhang in der Auftrittshäufigkeit von Schlafstörungen und Geschlechtszugehörigkeit

Die nächste eventuell korrelierende Auftrittshäufigkeit, die geprüft werden soll, ist die zwischen der aktuellen Schlafstörung und der Geschlechtszugehörigkeit. Grundsätzlich überwiegen die Frauen in der Gesamtstichprobe mit einem Anteil von 71 Patientinnen (59% der Studienteilnehmer). In den ESST- und EDSTT-Insomnieuntergruppen sind die Frauen ebenfalls in der Mehrzahl. Die Verteilung der Geschlechter bei den DSST zeigt eine 50-prozentige Ausgewogenheit zwischen Männern und Frauen.

Ein Chi-Quadrat-Test zwischen der o.g. Variablen weist auf keine statistische Signifikanz hin: $\chi^2(2) = 3,43$, $p = 0,18$, $V = 0,17$. Eine der erwarteten Zellohäufigkeiten war kleiner als 5, was die Aussagekraft des Ergebnisses beeinträchtigen kann. Eine grafische Darstellung der Geschlechtsverteilung in den einzelnen insomnischen Untergruppen liefert Abbildung 16.

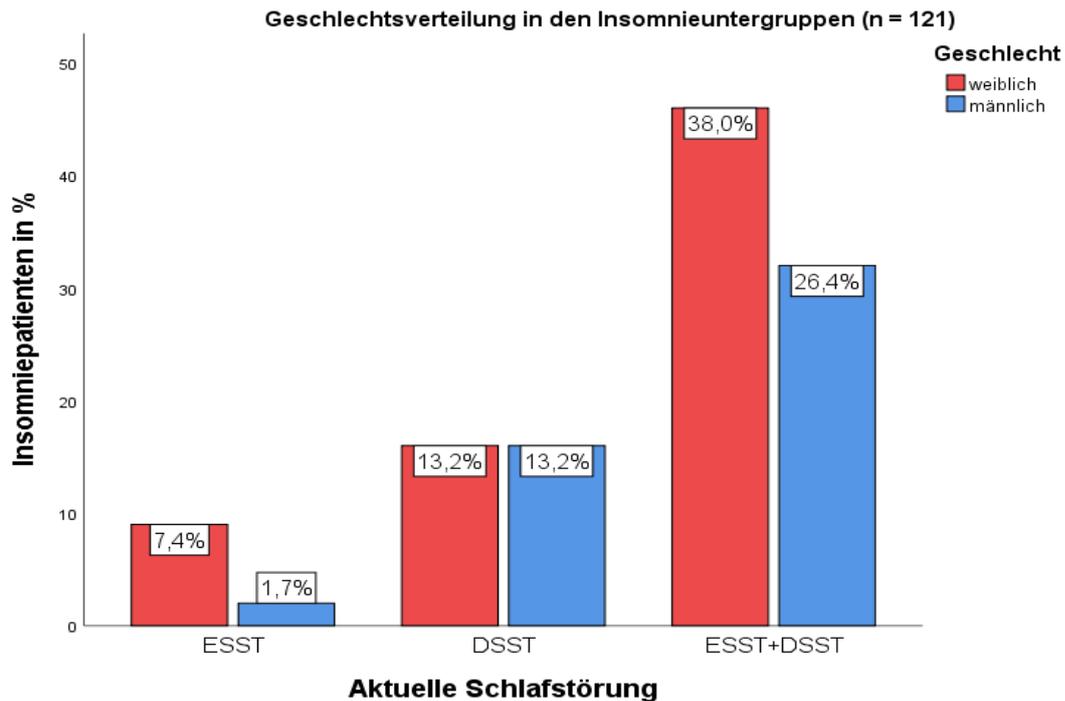


Abbildung 16: Geschlechtsverteilung in den Insomnieuntergruppen (n: Anzahl der Patienten; ESST: Einschlafstörung; DSST: Durchschlafstörung)

8.2.7.3. Schlafdauer an Werktagen

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt, um einen Unterschied in der Verteilung zwischen der Schlafdauer in Stunden bei weiblichen und männlichen Insomniepatienten festzustellen. Eine der Voraussetzungen für diesen statistischen Test ist, dass die Verteilungsform der Stichproben etwa gleich ist. Das wurde mithilfe eines Kolmogorov-Smirnov-Tests beurteilt. Dieser zeigte, dass sich die Verteilungen der beiden Subgruppen voneinander unterscheiden, $p < 0.05$. Trotz dieses Unterschieds, kann ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt und interpretiert werden, er würde in diesem Fall lediglich keine Aussagekraft über die Medianwerte der zu vergleichenden Untergruppen besitzen. Die mittlere Schlafdauer der Studienpopulation beträgt $5,48 \pm 1,73$ Stunden. Im Mann-Whitney-U-Test wurde kein signifikanter Unterschied in der Schlafdauer zwischen den Geschlechtern berechnet, $U = 1375,500$, $Z = 0,784$, $p = 0,43$. Die nächste Abbildung zeigt die durchschnittliche Schlafdauer der Insomniepatienten an Werktagen und wie sich diese in beiden Geschlechtern verhält.

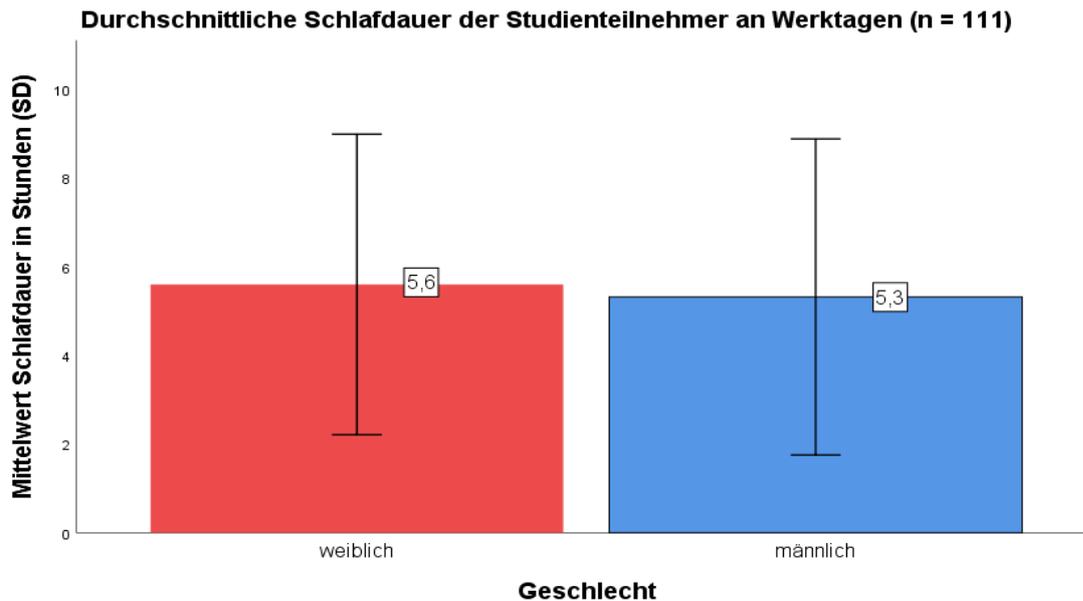


Abbildung 17: Durchschnittliche Schlafdauer der Patientenpopulation in beiden Geschlechtern (n: Anzahl an Patienten; SD: Standardabweichung)

8.2.7.4. Vorausgegangene pharmakologische Behandlung der Schlafstörung

Für die Untersuchung der möglichen Zusammenhänge zwischen diesen Parametern wurden mehrere Chi-Quadrat-Tests bei den nominalskalierten Variablen ausgeführt. Es wurden die Häufigkeiten der Anwendung von Phytopharmaka, Antihistaminika, Z-Präparaten, Antidepressiva, Benzodiazepinen und Melatonin unter Beachtung des Geschlechtszugehörigkeit getestet. Die Suche nach Unterschieden in der Häufigkeit der Behandlungsversuche zwischen den weiblichen und männlichen Patienten vor Vorstellung in der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité hat keine statistische Signifikanz ergeben.

Hier sind die einzelnen Ergebnisse der Tests mit Bezeichnung der jeweiligen abhängigen Variable aufgeführt:

- Phytopharmaka: $\chi^2 (1) = 1,12$, $p = 0,29$
- Antihistaminika: $\chi^2 (1) = 0,039$, $p = 0,84$
- Z-Präparaten: $\chi^2 (1) = 0,005$, $p = 0,94$
- Antidepressiva: $\chi^2 (1) = 0,007$, $p = 0,94$
- Benzodiazepinen: $\chi^2 (1) = 0,095$, $p = 0,76$
- Melatonin: $\chi^2 (1) = 1,986$, $p = 0,16$ (Bei dem Test wiesen 2 Zellen eine erwartete Zellhäufigkeit <5 auf).

Diese Berechnungen sind dafür repräsentativ, dass kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen den medikamentösen Behandlungsversuchen und dem Geschlecht der Patienten nachgewiesen werden konnte und es somit kein Einflussfaktor darstellt.

8.2.7.5. Vorbestehende Vorerkrankungen

Im Folgenden wird geprüft, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die vorbestehenden Erkrankungen hat und diese zwei Parameter im Zusammenhang stehen.

Es werden erneut mehrere Chi-Quadrat-Tests mit den jeweiligen Erkrankungen und dem männlichen oder weiblichen Geschlecht als Variablen berechnet. Von Interesse für diese Studie ist die Berechnung der Auftretshäufigkeiten von Depressionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Akromegalie, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Beschwerden über Rückenschmerzen. Die einzelnen Testergebnisse setzten sich folgendermaßen zusammen:

- Depression: $\chi^2 (1) = 3,78$, $p = 0,05$, $V = 0,54$; 3 Zellen haben eine erwartete Häufigkeit <5
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen: $\chi^2 (1) = 3,19$, $p = 0,07$, $V = 0,16$
- Asthma bronchiale: $\chi^2 (1) = 0,05$, $p = 0,94$, 2 Zellen haben eine erwartete Häufigkeit <5
- COPD: $\chi^2 (1) = 0,72$, $p = 0,4$, 2 Zellen haben eine erwartete Häufigkeit <5
- Akromegalie: $\chi^2 (1) = 1,48$, $p = 0,22$, 2 Zellen haben eine erwartete Häufigkeit <5
- Hyperthyreose: keine Erkrankungen in der Stichprobe
- Diabetes mellitus (Typ 2): $\chi^2 (1) = 4,34$, $p = 0,04$, $V = 0,2$, 2 Zellen haben eine erwartete Häufigkeit <5
- Fettstoffwechselstörungen: $\chi^2 (1) = 4,62$, $p = 0,03$, $V = 0,2$
- Rückenprobleme: $\chi^2 (2) = 1,5$, $p = 0,47$, 2 Zellen haben eine erwartete Häufigkeit <5

Die aufgezählten Ergebnisse lassen sich so bewerten, dass das Geschlecht einen signifikanten Zusammenhang mit den Auftretshäufigkeiten von Diabetes mellitus (Typ 2) sowie von Fettstoffwechselstörungen bei Insomniepatienten aufweist, $p < 0,05$. Die Effektstärke dieser Erkenntnis liegt im geringen Bereich. Die Geschlechtszugehörigkeit zeigt ebenso einen tendenziellen Einfluss auf bzw. eine Korrelation mit der Häufung von

Depressionen ($p = 0,05$) und kardiovaskulären Erkrankungen ($p = 0,07$) beim Vorliegen einer insomnischen Störung.

Eine grafische Darstellung dieser Ergebnisse zeigen die Abbildungen 18, 19, 20 und 21.

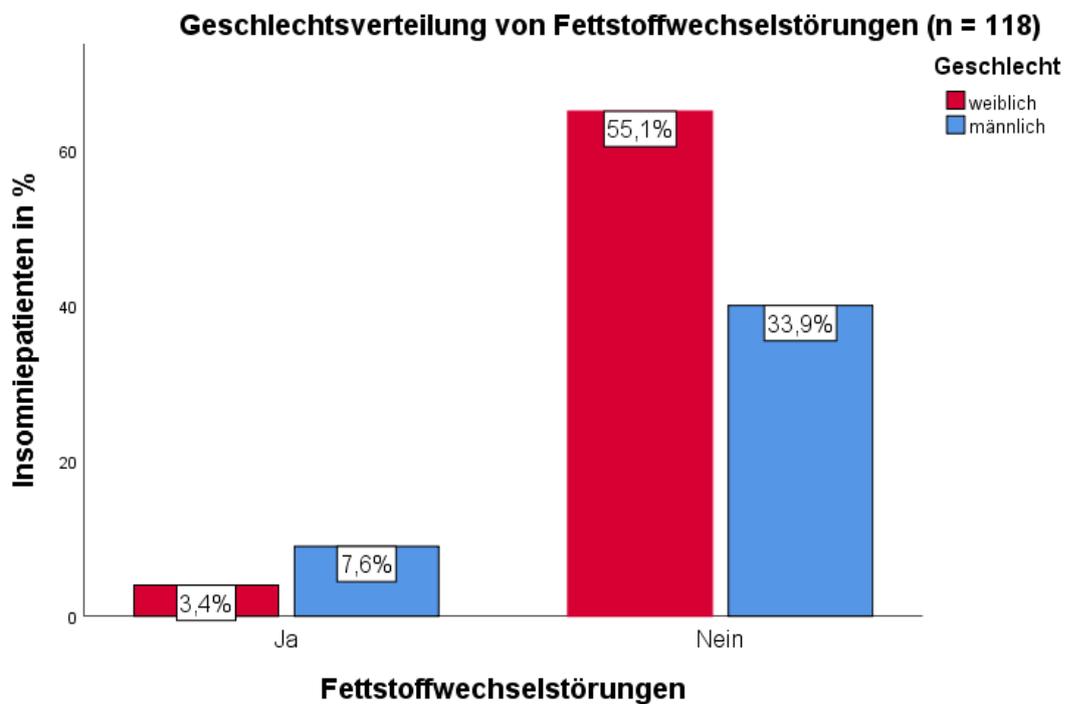


Abbildung 18: Geschlechtsverteilung von Fettstoffwechselstörungen in der Patientenkohorte (n = Anzahl der Patienten).

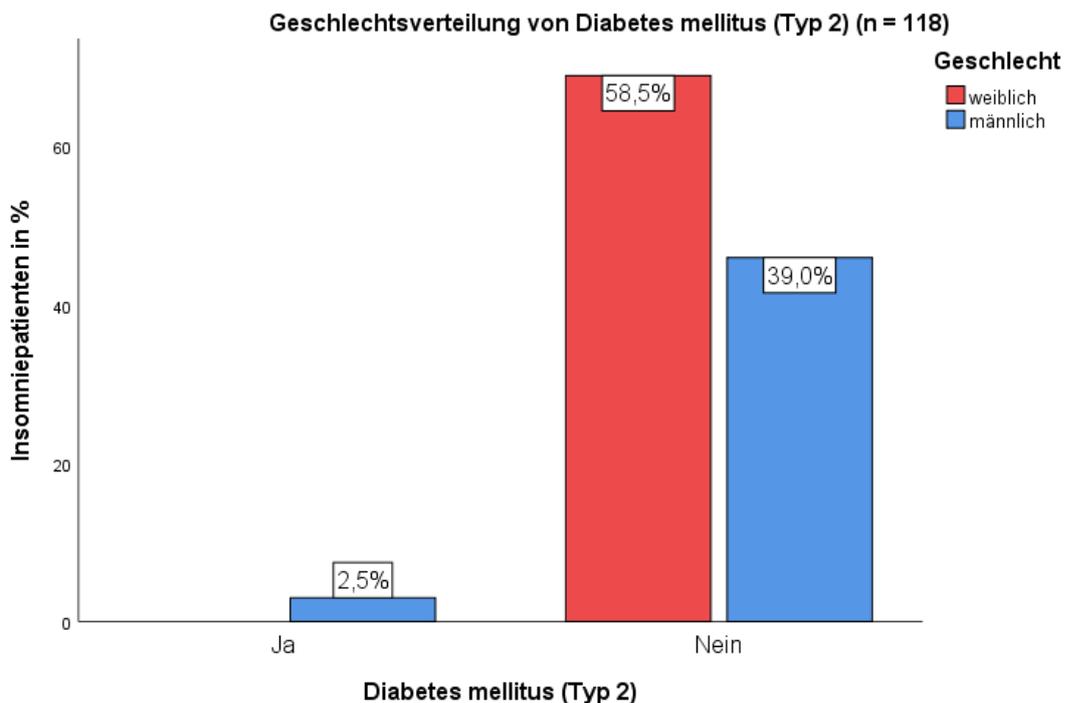


Abbildung 19: Geschlechtsverteilung von Diabetes mellitus (Typ 2) in der Patientenkohorte (n = Anzahl der Patienten).

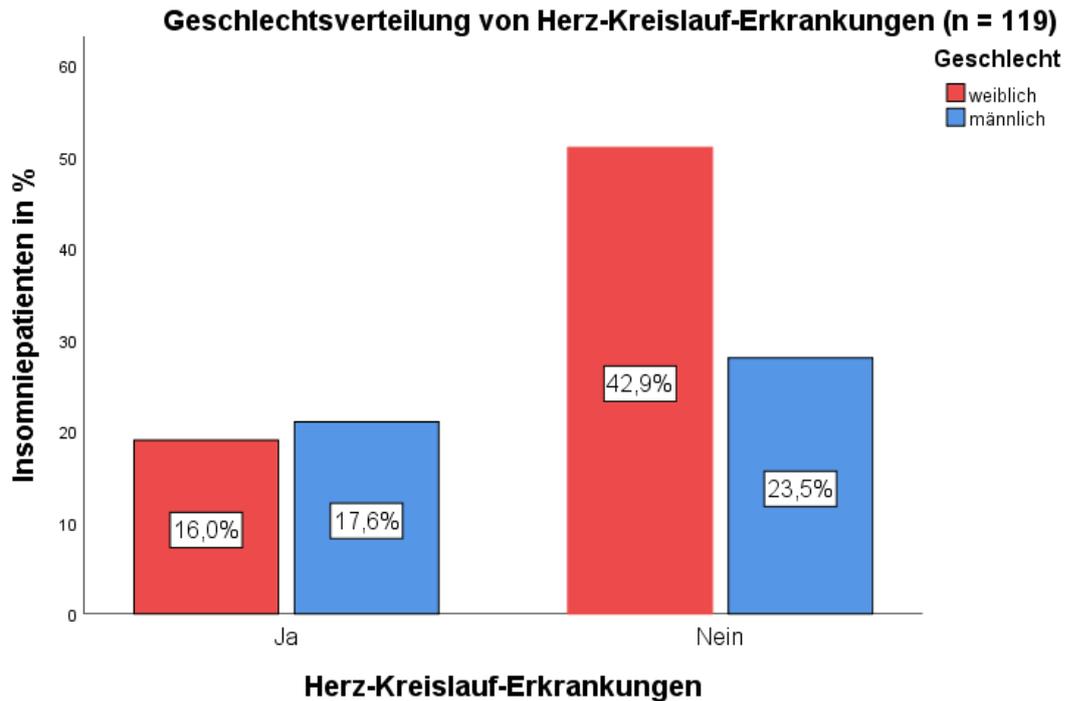


Abbildung 20: Geschlechtsverteilung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Patientenkohorte (n = Anzahl der Patienten).

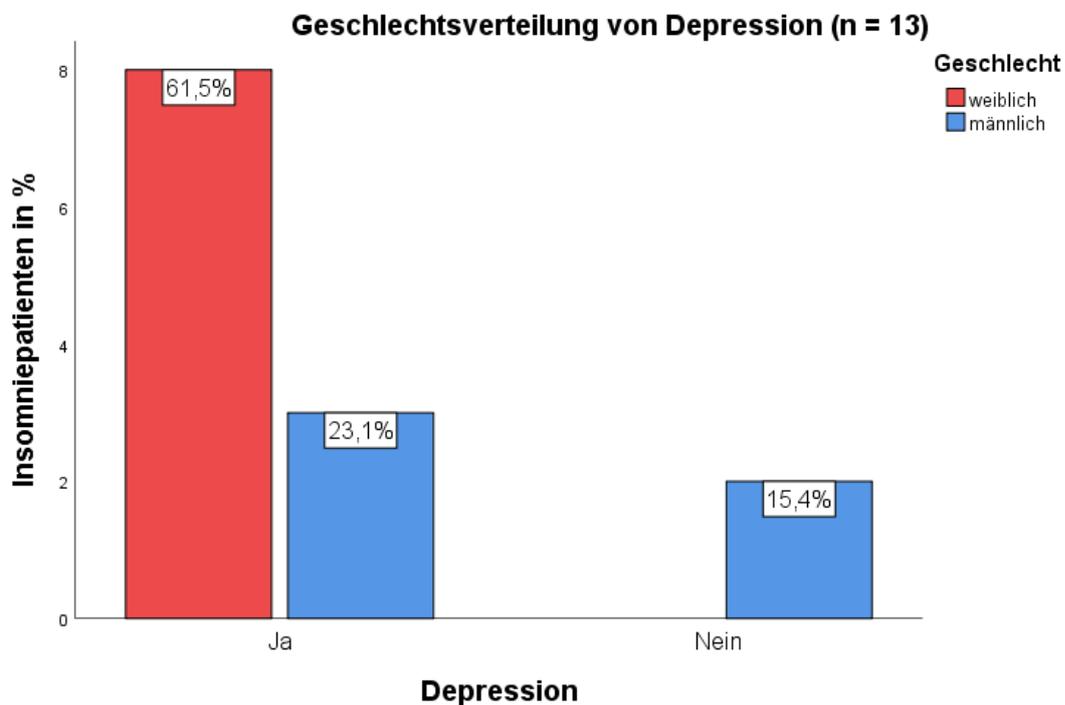


Abbildung 21: Geschlechtsverteilung von Depression in der Patientenkohorte (n = Anzahl der Patienten).

Die Grafiken 18 – 21 stellen die Geschlechtsverteilungen in den signifikant bzw. tendenziell signifikant ausgefallenen Vorerkrankungen des Patientenkollektivs dar.

Daraus ist ersichtlich, dass Fettstoffwechselstörungen häufiger bei Männern, die an Insomnie leiden, vorkommen (s. Abb. 18). Das Gleiche gilt für Diabetes mellitus (Typ 2) (s. Abb. 19) sowie für kardiovaskuläre Erkrankungen (s. Abb. 20). Von depressiver Symptomatik zeigen sich die Frauen, die an insomnischen Störungen erkrankt sind, als häufiger betroffen (s. Abb. 21).

In Bezug auf das häufigere Auftreten von Fettstoffwechselstörungen in der männlichen Insomniepopulation wurde ein ungepaarter t-Test für die Variablen Geschlecht und BMI durchgeführt. Dieser ist mit einem p-Wert $<0,05$ signifikant geworden, $t(114) = -2,874$, $p = 0,01$. Im Rahmen des Levene-Tests zeigten sich die Verteilungen der Mittelwerte beider Untersuchungsgruppen varianzgleich, $p = 0,78$. Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass der durchschnittliche BMI-Wert in kg/m^2 von $25,5 \pm 4,4$ bei männlichen Insomniepatienten einen Zusammenhang mit der Geschlechtszugehörigkeit aufweist.

8.2.7.6. Konkreter Auslöser der Schlafstörung

Bei der Untersuchung, ob eine Assoziation zwischen einem bekannten Auslöser der insomnischen Störung und dem Geschlecht der Patienten besteht, wurde ebenfalls das statistische Verfahren des Chi-Quadrat-Test herangezogen. Der Test ergab keine statistische Signifikanz, $\chi^2(1) = 0,00$, $p = 0,98$. Das Ergebnis ist als eine Unabhängigkeit beider Merkmale zu interpretieren.

8.2.7.7. Idiopathische Ätiologie der Schlafstörung

Bei etwa 59% der Studienpopulation besteht eine idiopathische Genese der Schlaflosigkeit. Um die geschlechtsspezifische Verteilung und eine eventuelle Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Ätiologie der Insomnie zu untersuchen wurde ein Chi-Quadrat-Test berechnet. Dieser zeigte kein signifikantes Ergebnis, $\chi^2(1) = 1,41$, $p = 0,24$, und verwarf den hypothetischen Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit auf die Ätiologie insomnischer Störungen.

8.2.7.8. Familiäre Vorbelastung für Schlafstörungen

Ungefähr 62% der Studienteilnehmer berichten über eine familiäre Prädisposition für Schlafstörungen im Sinne von ebenfalls betroffenen Eltern. Ob eine geschlechtsspezifische Anhäufung von familiär vorbelastenden Faktoren in der Gesamtstichprobe vorliegt, wurde mittels eines Chi-Quadrat-Tests überprüft. Dieser ergab keine statistische Signifikanz, $\chi^2 (1) = 0,57$, $p = 0,45$. Demzufolge spricht die geschlechtsbezogene Verteilung der familiären Prädisposition in der Studienpopulation für kein zusammenhängendes Auftreten. Die Abbildung 22 repräsentiert eine grafische Darstellung der familiären Vorbelastung unter männlichen und weiblichen Insomniepatienten.

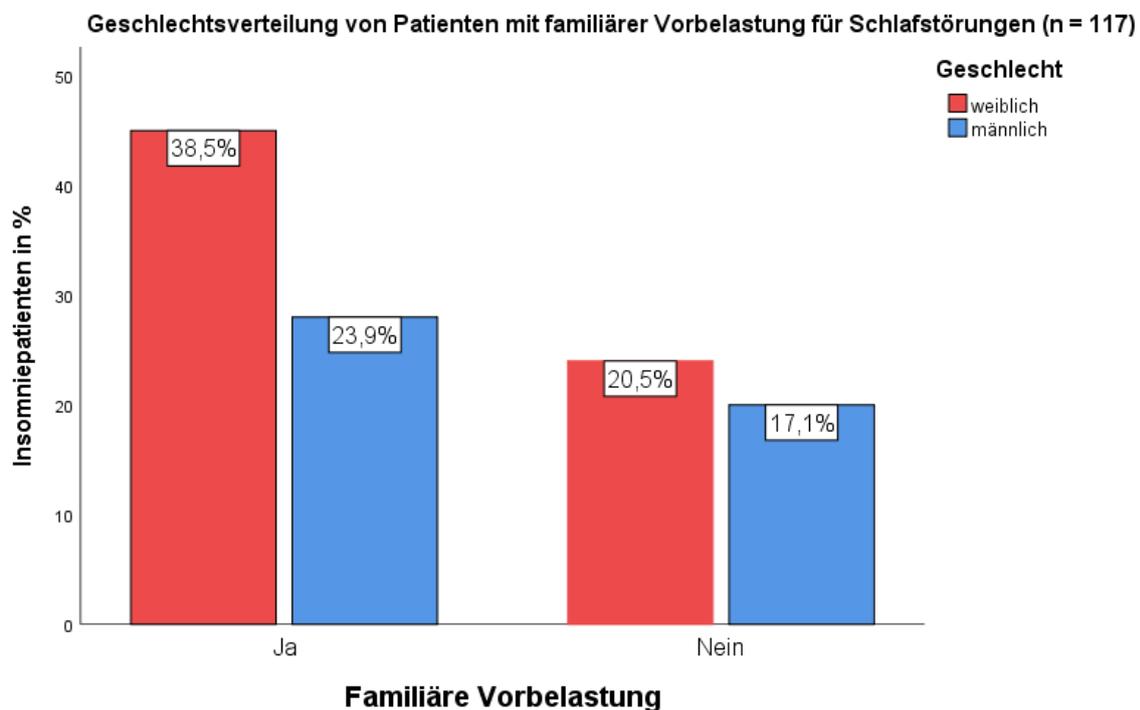


Abbildung 22: Geschlechtsverteilung von Insomniepatienten mit familiärer Vorbelastung für Schlafstörungen (n = Anzahl der Patienten).

8.2.7.9. Arbeitssituation

Ein Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit wurde für die Parameter Beruf und Geschlecht berechnet, um Häufigkeitsauffälligkeiten bei beiden Geschlechtsgruppen bezüglich ihrer Arbeitssituation (Arbeitslosigkeit, Bürotätigkeit, körperliche Arbeit und Rente) zu entdecken. Dieser zeigte ein marginal signifikantes Ergebnis ($\chi^2 (11) = 7,17$, $p = 0,07$, $V = 0,25$) und 15 Zellen wiesen eine erwartete Zellhäufigkeit von <5 auf. Jedoch lässt sich der p-Wert von $<0,1$ als eine Tendenz für einen bestehenden Zusammenhang zwischen getesteten Merkmalen betrachten. In der Abbildung 23 wird

die Geschlechtsverteilung, die der berechneten Relation zugrunde liegt, in den etablierten Berufskategorien dargestellt.

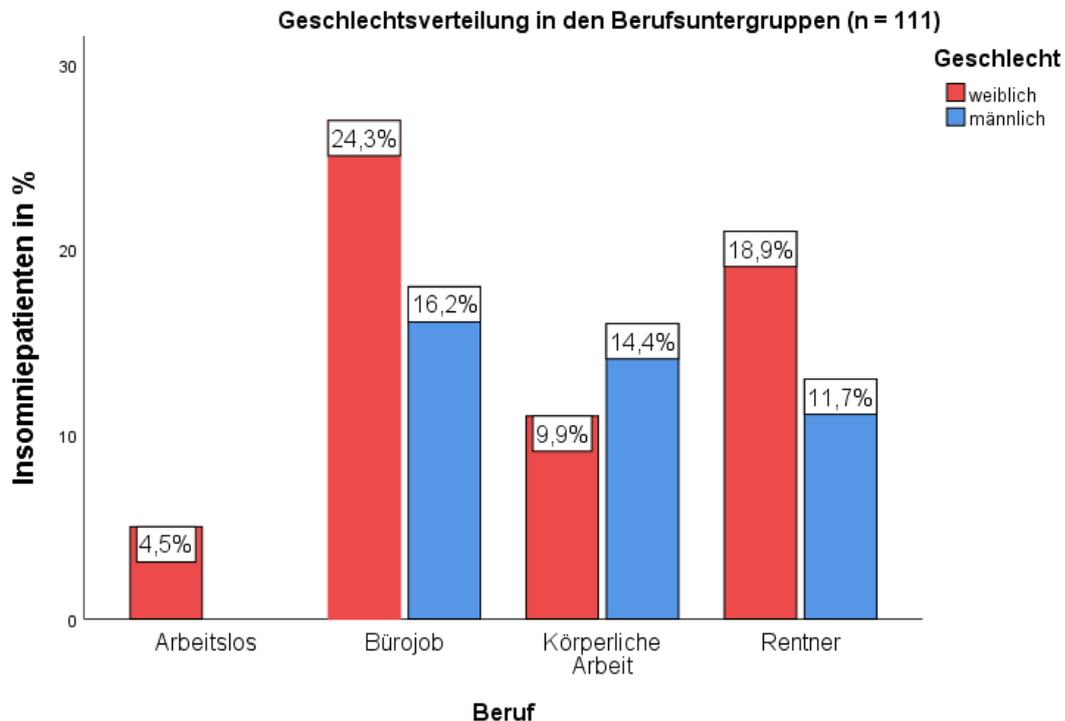


Abbildung 23: Geschlechtsverteilung von Insomniepatienten in Berufsgruppen (n = Anzahl der Patienten).

Bei der Grafik fällt auf, dass die weiblichen Insomniepatienten, die im Bürotätigkeitsbereich beschäftigt sind, den höchsten prozentuellen Anteil an Schlafstörungen aufweisen. Rentnerinnen klagen am zweithäufigsten über gestörten Schlaf.

Für die weitere Analyse der Arbeitssituation wurde noch ein Chi-Quadrat-Test zwischen Schichtarbeit in der beruflichen Laufbahn und Geschlecht des Studienkollektivs. Die Untersuchung zeigte keine statistische Signifikanz von dem Unterschied in der Häufigkeitsverteilung von männlichen und weiblichen Schichtarbeitern, die an einer Schlafstörung leiden. $\chi^2 (2) = 4,46, p = 0.11$.

Im darauffolgenden Abschnitt der Arbeit werden die Ergebnisse und die Methoden der Studie diskutiert.

9. Diskussion

9.1. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit war eine Kohorte von Insomniepatienten hinsichtlich ihrer soziodemographischen, klinischen und im Rahmen der Zusammenhangsanalyse ebenso geschlechtsspezifischen Merkmale zu charakterisieren.

Die Ergebnisse der Studie liefern vor allem deskriptive Informationen über das Patientenkollektiv und sind als Überblickverschaffend anzusehen.

Fokussierter wurde der Aspekt der geschlechtsbezogenen Differenzen innerhalb der Stichprobe mithilfe statistischer Verfahren orientierend erforscht. Darauf basieren einige mit dem Geschlecht zusammenhängende Erkenntnisse der Studie.

Im Einzelnen konnte bei der Arbeit festgestellt werden, dass die insomniekranken Patienten dieser Kohorte mit einem Anteil von 64,5% häufiger an kombinierten Ein- und Durchschlafstörungen leiden. Des Weiteren überwiegt die Anzahl der Patientinnen in der Studienpopulation (59%). Das Alter der Studienteilnehmer liegt im Durchschnitt bei 55 Jahren und die Anzahl der Insomnien steigt in der Altersspanne 41 – 60 Jahre. Statistisch erwies sich, dass Alter und Geschlecht in der Stichprobe nicht miteinander korrelieren.

Die BMI-Werte des Studienkollektivs zeigen, dass der Durchschnitt von Insomniepatienten ein Normalgewicht aufweist.

Die berufliche Lage der Population weist darauf hin, dass knappe 41% der Insomniepatienten in einem Bürojob angestellt sind und an kombinierten EDSST leiden. Diese prozentuale Anhäufung konnte allerdings nicht statistisch belegt werden. Jedoch konnte ein marginal signifikantes Ergebnis für die Auftrittshäufigkeit von Schlafstörungen ($p = 0,07$) bei den weiblichen Patienten, die im Bürotätigkeitsbereich beschäftigt sind, festgestellt werden.

Die geringe Anzahl an Schichtarbeitern in der Studienpopulation war ebenfalls nicht mit einer statistisch signifikanten Assoziationswahrscheinlichkeit mit der aktuellen Schlafstörung verbunden.

Eine weitere Beobachtung aus der Datenanalyse ist, dass 40,5% der Studienteilnehmer einen bestimmten Auslöser für ihre Schlafstörung angeben, wie Trennung, Todesfall im näheren Umkreis oder Stress.

Die Ätiologie der insomnischen Störung wurde auch untersucht. Bei 59% der Patientenpopulation konnte eine idiopathische Genese festgestellt werden. Trotzdem lag diese Häufigkeitsverteilung nicht im statistisch relevanten Bereich. Ein Zusammenhang zwischen idiopathischer Insomnie und Art der Schlafstörung besteht somit nicht. Das Alter der Patienten und die idiopathische bzw. psychophysiologische Genese der Insomnie konnten auch nicht in eine statistisch signifikante Verbindung gebracht werden.

Für die mögliche Korrelation zwischen Dauer der insomnischen Symptomatik bis zur ärztlichen Vorstellung und dem Geschlecht der Patienten ergab sich keine statistische Signifikanz im durchgeführten nicht-parametrischen Test. Die Studienteilnehmer stellten sich im Schnitt nach 9,6 Jahren seit Beginn der Schlafstörung in der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité vor.

Im Vorerkrankungsprofil von 33% der Studienpopulation liegt eine kardiovaskuläre Krankheit vor. Fettstoffwechselerkrankungen kommen ebenso gehäuft vor. Die Dauer der insomnischen Beschwerden bis zum Vorstellungsdatum und die Auftrittshäufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zeigen ein marginal signifikantes zusammenhängendes Verhältnis im statistischen Verfahren. Die kardiovaskulär komorbiden Insomniepatienten stellen sich in der schlafmedizinischen Einrichtung durchschnittlich nach 12-jährigem Bestehen der Insomnie vor.

Bei den vorherigen Behandlungsversuchen der Schlafstörung zeigen sich Phytopharmaka als am häufigsten eingesetzte Substanzen. Das lässt sich mit dem frei verkäuflichen Zugang zu den Präparaten erklären.

Die Häufigkeit des Einsatzes von Entspannungstechniken in den verschiedenen Insomnieuntergruppen basiert auf keinem statistischen Zusammenhang.

Eine Auswertung der standardmäßig eingesetzten Fragebögen im Rahmen der schlafmedizinischen Anamnese ergab, dass die Mittelwerte des ISI-Fragebogens am auffälligsten sind. Diese liegen mit einer Punktzahl von 18,4 im Bereich der moderaten Insomnie.

Die geschlechtsspezifische Testung der erhobenen Parameter konzentrierte sich auf die Überprüfung des Bestehens von Zusammenhängen. Dazu wurden männliche und weibliche Insomniepatienten hinsichtlich der Parameter Ausprägungsgrad der Schlafstörung anhand von ISI-Score; Art der Schlafstörung (ESST, DSST oder EDSST); bisherige medikamentöse Behandlungsversuche; subjektiv geschätzte Schlafdauer; vorbestehende Vorerkrankungen; konkreter Auslöser der Insomnie; idiopathische oder

psychophysiologische Genese der Erkrankung; familiäre Vorbelastung und Arbeitssituation (Arbeitslosigkeit, Rente, körperliche Arbeit, sitzende Bürotätigkeit, Schichtarbeit) miteinander verglichen.

Bei den statistischen Berechnungen zwecks Ermittlung von Korrelationen stellte sich eine Abhängigkeit zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Anzahl von Depressionen in der Studienpopulation heraus. In diesem Fall bedeutet es, dass Frauen, die an einer Insomnie leiden, öfter depressive Symptome zeigen. Dabei ist zu beachten, dass der grenzwertig marginale p-Wert von 0,05, sowie die Effektstärke von 0,54 auf einen mittelstarken Zusammenhang hindeuten. Außerdem wurde die Voraussetzung des Chi-Quadrat-Tests für Mindestzellhäufigkeit nicht getroffen, was die Beurteilbarkeit des Ergebnisses beschränkt.

Ein anderer statistischer Test, der marginal signifikant geworden ist, präsentiert eine geschlechtsbezogene Anhäufung von kardiovaskulären Erkrankungen bei männlichen Insomniepatienten ($p = 0,07$, $V = 0,16$). Diese Assoziation besitzt eine geringe Signifikanz und Effektgröße.

Beim Vorkommen von Diabetes mellitus (Typ 2) bei männlichen Insomniepatienten besteht eine geschlechtsspezifische statistische Signifikanz, $p < 0,05$, $V = 0,2$. Die Effektstärke zeigt einen schwachen Zusammenhang. Für die Interpretation des Resultats ist jedoch zu bemerken, dass in dem Test die Mindestzellhäufigkeit ebenso < 5 war.

Fettstoffwechselstörungen sind auch eine Vorerkrankung, die bei der männlichen Studienpopulation verhältnismäßig häufiger als bei den Frauen vorkommt. Diese geschlechtsdifferenzierte Beobachtung konnte statistisch belegt werden. ($p < 0,05$, $V = 0,2$) Die berechnete Effektstärke ordnet diesen Zusammenhang als schwach ein.

Des Weiteren zeigte sich ein statistisch bedeutendes Ergebnis beim Vergleich der BMI-Werte von beiden Geschlechtern. Die Mittelwerte der Studienteilnehmer weisen darauf hin, dass männliche Insomniepatienten einen höheren BMI als weibliche haben und es somit ein höheres Risiko für Adipositas bei ihnen besteht.

Ein marginal signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung von Berufsgruppen unter dem weiblichen und männlichen Studienkollektiv konnte berechnet werden, $p = 0,07$, $V = 0,25$. Dabei fällt auf, dass Frauen, die einer sitzenden Bürotätigkeit nachgehen, häufiger Schlafstörungen aufweisen. Dieser Zusammenhang ist allerdings als schwach zu bewerten.

Die restlichen aufgezählten Variablen, die mit dem Geschlecht der Insomniepatienten verglichen werden sollten, haben keine statistische Signifikanz erreicht.

9.2. Stärken und Schwächen der Studie

Das Design der vorliegenden Studie gehört zur explorativen Forschung, die mehr offene Fragen stellt und nicht das Bestätigen von Hypothesen vorsieht. Dadurch lässt sich der Überblick über Daten und Bereiche, über die wenig Wissen besteht, gut verschaffen. Auf Grundlage explorativer Arbeiten können neue Hypothesen entstehen, die für die weitere Erforschung eines medizinischen Gebiets beitragen.

Zu den Limitationen der Studie gehört die Gestaltung der Datenbank, die zum größten Teil aus nominalen Variablen besteht. Dies sorgt für eine erhebliche Erleichterung der Datenerhebung, auf der anderen Seite erlaubt die dichotome Kategorisierung in „Ja“ und „Nein“ Angaben keine breite Auswahl an statistischen Testmöglichkeiten. Im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse kam vorrangig der Chi-Quadrat-Test als Berechnungsverfahren in Frage.

Eine weitere Schwäche der Studie ist die Stichprobengröße. Es hat sich während der Datenauswertung mehrmals gezeigt, dass die minimale Zellhäufigkeit im Chi-Quadrat-Test nicht ausreichend war. Demzufolge wird auch die präzise Bewertung des Resultats eingeschränkt, was bei Variablen der Nominalskalierung eine Hürde darstellen kann, da die Auswahl an Alternativverfahren sehr reduziert ist. Eine größere Stichprobe könnte diese Problematik lösen und eventuell zu statistisch signifikanteren Ergebnissen führen. Das unvollständige Ausfüllen von anamnestischen Fragebögen seitens der Patienten stellt ebenso eine Limitation der Methodik der Studie dar. Dadurch kommt eine uneinheitliche Anzahl an Patienten in den verschiedenen Variablen zustande, weil die Studienteilnehmer, die keine vollständigen Angaben gemacht haben, nicht in die Auswertung der entsprechenden Variable berücksichtigt wurden.

Weitere Limitationen der Studie können mögliche Fehler der Datenübertragung oder der Dokumentation darstellen. Solche Fehlerquellen sind bei nicht mechanisierten Arbeitsverfahren nicht 100-prozentig auszuschließen und können für eine Ergebnisverzerrung sorgen.

9.3. Vergleichbare Ergebnisse

Der Vergleich mit anderen Studien ist erschwert, da die vorliegende Arbeit sich ausschließlich auf diagnostizierte Insomniepatienten bezieht. Die Forschung im schlafmedizinischen Bereich der insomnischen Störungen basiert meistens auf Befragungen in der allgemeinen Bevölkerung. Insomnie wird oft in Studien auch als Begleitsymptom anderer Erkrankungen oder im Rahmen einer bestimmten Berufsgruppe untersucht. Nach Auswertung der Daten werden Prävalenz und prävalenzbezogene Charakteristika untersucht.

Die EQUINOX Studie von Léger et al (93) zeigt vergleichbare Rahmenbedingungen mit der vorliegenden Arbeit auf. Sie wurde international innerhalb einer Insomniepopulation von 5.293 Patienten durchgeführt. Die Patienten in der Stichprobe wurden von Allgemeinmedizinern betreut. Die Methode der Diagnosesicherung war ein nach den DSM-IV und ICSD-Kriterien entworfener Fragebogen. Die Studie hatte das Ziel die insomnische Störung zu beschreiben und den Zusammenhang von DSST mit ESST, FME oder nicht erholsamem Erwachen zu überprüfen. 63,9 % der Studienpopulation war weiblich, das mittlere Alter der Patienten von $47,8 \pm 15,3$ Jahren unterscheidet um 7,2 Jahren vom durchschnittlichen Alter der Patienten in der vorliegenden Arbeit. Eine Kombination aus allen insomnischen Symptomen war die am häufigsten berichtete Schlafstörung. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine statistisch signifikante Verbindung zwischen DSST, FME und nicht erholsamem Schlaf.

Eine andere vergleichbare Arbeit ist die von Bjorøy I et al (94). Sie untersucht die Prävalenz in den Insomnieuntergruppen von ESST, DSST, FME sowie in Kombinationen von diesen in Bezug auf demographische Merkmale und die Prävalenz von Depressionen, Angststörungen, Alkoholkonsum und dem Gebrauch von Hypnotika innerhalb der Untergruppen. Die Studie wurde mittels einer öffentlich verfügbaren Internetumfrage durchgeführt und daran nahmen endgültig 64.503 Probanden, die den Kriterien von DSM-5 für eine chronische Insomnie entsprachen. Dabei konnte festgestellt werden, dass Patienten, die weiblich, älter, wenig gebildet, geschieden, getrennt oder verwitwet sind, eine höhere Prävalenz in den Insomnieuntergruppen aufwiesen. Die Prävalenz von Depressionen, Angststörungen und Gebrauch von Hypnotika war am höchsten in der Gruppe von den kombinierten ESST, DSST und FME. Die Untergruppe der DSST und FME zeigte den größten Alkoholkonsum.

Eine weitere Studie, die sich mit den Geschlechtsunterschieden bei Insomniepatienten befasste, konnte gefunden werden. Die Studie von Voderholzer et al (95) testete die polysomnographischen und subjektiven Schlafparameter geschlechtsbezogen. Die Studienpopulation umfasste 86 Insomniepatienten und 86 gesunde Probanden als Kontrollgruppe. Dabei erwiesen sich die polysomnographischen Schlafkontinuitätsparameter in beiden Gruppen als nicht geschlechtsspezifisch unterschiedlich. Die Insomniepatienten zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe einen stark ausgeprägten Unterschied in den subjektiven Schlafparametern. Die Untersuchung konnte die Erkenntnis gewinnen, dass Geschlecht einen relativ geringen Einfluss auf den Schlaf hat.

9.4. Vergleich ICSD–2 mit ICSD–3

Beim ICSD-2 wurden folgende separate Kategorien unterschieden:

- Anpassungsbedingte (akute) Insomnie
- Chronische Insomnie
- Psychophysiologische Insomnie
- Idiopathische Insomnie
- Paradoxe Insomnie
- Inadäquate Schlafhygiene
- Verhaltensbedingte Insomnie in der Kindheit
- Insomnie durch psychische Störung
- Insomnie durch Medikation oder Substanzgebrauch
- Insomnie durch körperliche Erkrankung
- Nicht organische Insomnie
- Organische Insomnie
- Normvariante Kurzschläfer

Die ICSD-3 hat einige Änderungen in dieser Gliederung vorgenommen, und zwar wurden die Kategorien Insomnie durch psychische Störung, Insomnie durch Medikation oder Substanzgebrauch, Insomnie durch körperliche Erkrankung, nicht organische Insomnie und organische Insomnie von der Klassifikation gestrichen, da die einzelnen Formen der Erkrankung sich ähneln und somit die genaue klinische Diagnosestellung erschweren. Außerdem gestaltet sich die Suche nach dem auslösenden Faktor nicht leicht und ist nicht immer möglich, weil viele Insomniepatienten multimorbide sind.

Auf der anderen Seite wurden die Kategorien psychophysiologische Insomnie, idiopathische Insomnie, paradoxe Insomnie, inadäquate Schlafhygiene und verhaltensbedingte Insomnie in der Kindheit der chronischen Insomnie zugeordnet und als Unterformen bezeichnet. Anstelle der anpassungsbedingten Insomnie wurde die neue Diagnose Kurzzeit-Insomnie eingeführt. Die Diagnose der Normvariante Kurzschläfer blieb unverändert. Hinzugefügt zu den diagnostischen Kategorien wurde die zu lange Bettzeit als auffälliges isoliertes Symptom (48).

Das Entfernen von den Diagnosen Insomnie durch psychische Störung, Insomnie durch Medikation oder Substanzgebrauch, Insomnie durch körperliche Erkrankung, nicht organische Insomnie und organische Insomnie ist kritisch anzusehen. Obwohl die klinische Diagnosestellung von den o.g. insomnischen Erkrankungen durch die organischen und psychischen Komorbiditäten der Betroffenen nicht erleichtert wird und der Auslöser der Insomnie nicht immer erkennbar ist, gehören begleitende Erkrankungen oft zum Krankheitsprofil der Insomnie.

Wie aus der vorliegenden Arbeit hervorgeht, sind organische Vor- und Nebenerkrankungen in der Population der Insomniepatienten keine Seltenheit. Die statistisch signifikant belegten Beobachtungen, dass männliche Studienteilnehmer häufiger an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus leiden und dass Frauen häufiger von Depressionen betroffen sind, gehören zu 2 bzw. 3 der gestrichenen Diagnosen. Voraussetzung für die Diagnosesicherung einer psychisch oder organisch bedingten Insomnie ist das Wissen über die zuerst aufgetretene Krankheit. Dies erfordert die Mitwirkung vom Patienten sowie eine ausführliche Anamnese. Wenn die beiden Faktoren erfüllt sind, dann sollten die durch bestimmte Auslöser hervorgerufene Insomnien gut diagnostizierbar sein.

9.5. Fazit

Aus der vorliegenden Arbeit lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die insomnische Schlafstörung eine hohe Komplexität aufweist, bei der das Geschlecht der Betroffenen eine eher untergeordnete Rolle spielt. Die soziodemographischen und klinischen Charakteristika der Kohorte gestalten sich sehr vielfältig und sind eine gute Grundlage für weitere gezielte, hypothetische Forschung.

10. Literaturverzeichnis

1. Maurer JT, Weeß HG, Schredl M. Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes. In: Stuck BA, Maurer JT, Schlarb A, Schredl M, Weeß H-G, ed. Praxis der Schlafmedizin. Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Erwachsenen und Kindern. 3., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer; 2018. p. 1-21.
2. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, Bibbs ML, DelRosso L, Harding SM, Mao M, Plante DT, Pressman MR, Troester MM, Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications (version 2.6). 2020 <https://www.aasmnet.org/scoringmanual/>. Accessed March 31, 2021.
3. Weeß HG. Insomnien. In: Stuck BA, Maurer JT, Schlarb A, Schredl M, Weeß H-G, ed. Praxis der Schlafmedizin. Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Erwachsenen und Kindern. 3., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer; 2018. p. 87-122.
4. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *SleepMed Rev.* 2002; 6:97–111
5. Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch MA, Cohrs S. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013; 5(6):740–748
6. Espie CA, Broomfield NM, MacMahon KM, Macphee LM, Taylor LM. The attentionintention-effort pathway in the development of psychophysiologic insomnia: a theoretical review. *SleepMed Rev.* 2006; 10:215–245
7. Harvey AG. A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther.* 2002; 40:869–893
8. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest.* 2015; 147:1179–1192
9. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet.* 2012; 379:1129–1141
10. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, Spiegelhalder K. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15026.

11. Riemann D, Spiegelhalder K, Espie C, Pollmächer T, Léger D, Bassetti C, van Someren E. Chronic insomnia: clinical and research challenges – an agenda. *Pharmacopsychiatry*. 2011; 44:1–14
12. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol*. 2015; 14:547–558
13. Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet*. 2004; 364:1959–1973
14. Silber MH. Chronic insomnia. *New Engl J Med*. 2005; 353:803–810
15. Winkelman JW. Insomnia disorder. *N Engl J Med*. 2015; 373:1437–1444
16. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen G, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß H-G, Wetter T, Spiegelhalder K. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“. *Somnologie*. 2017; 21:2–44
17. Palagini L, Biber K, Riemann D. The genetics of insomnia – evidence for epigenetic mechanisms? *Sleep Med Rev*. 2014; 18(3):225–235.
18. Ellis JG, Gherman P, Espie CA, Riemann D, Perlis ML. Acute insomnia: current conceptualizations and future directions. *SleepMed Rev*. 2012; 16:5–14
19. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PA. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 1987; 10:541–553
20. Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev*. 2010; 14:9–15
21. Riemann D, Spiegelhalder K, Nissen C, Hirscher V, Baglioni C, Feige B. REM sleep instability – a new pathwayfor insomnia? *Pharmacopsychiatry*. 2012; 45:167–176
22. Feige B, Baglioni C, Spiegelhalder K, Hirscher V, Nissen C, Riemann D. The microstructure of sleep in primary insomnia: an overview and extension. *Int J Psychophysiol*. 2013; 89:171–180
23. Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Leitlinie Schicht- und Nachtarbeit. 2006. https://www.asu-arbeitsmedizin.com/sites/default/files/ulmer/de-asu/document/file_201155.pdf Accessed March 20,2021
24. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation*. 2011; 124:2073–2081
25. Laugsand LE, Strand LB, Platou C, Vatten LJ, Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: A population study. *Eur Heart J*. 2014; 35:1382–1393

26. Li M, Zhang X-W, Hou W-S, Tang Z-Y. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2014; 176:1044–1047
27. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertens Res.* 2013; 36:985–995
28. Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2013; 19:2409–2419
29. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21:57–64
30. Mayer G, Jennum P, Riemann D, Cauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases – occurrence and management. *Sleep Med Rev.* 2011; 15:369–378
31. Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, Johansen-Berg H, Fjell AM. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology.* 2014; 83:967–973
32. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, Lombardo C, Riemann D. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord.* 2011; 135:10–19
33. Bernert RA, Turvey CL, Conwell Y, Joiner TE. Association of poor subjective sleep quality with risk for death by suicide during a 10-year period – a longitudinal, population-based study of late life. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71:1129–1137
34. Bjørngaard JH, Bjerkeset O, Romundstad P, Gunnell D. Sleeping problems and suicide in 75,000 Norwegian adults: a 20-year follow-up of the HUNT I study. *Sleep.* 2011; 34:1155–1159
35. Pigeon WR, Piquart M, Conner K. Metaanalysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73:1160–1167
36. Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep.* 2007; 30:873–880
37. Weissman MM, Greenwald S, Niño-Murcia G, Dement WC. The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 1997; 19:245–250
38. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16:265–274

39. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16:643–653
40. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and metaanalysis. *SleepMed Rev*. 2015; 30:11–24
41. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein K, Morin CM. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*. 2012; 35:287–302
42. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, Brown T, Chesson A Jr, Coleman J, Lee-Chiong T, Pancer J, Swick TJ. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007; 30:519–529
43. Barthlen GM. Schlafdiagnostik (Polysomnographie). In: Matthys H, Seeger W, ed. *Klinische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg, Springer; 2002. p. 103-111.
44. Görtelmeyer, R. SF-A/R und SF-B/R Schlafragebogen A und B: Rev. Fassung ed. Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto, Cambridge MA, Amsterdam, Kopenhagen, Stockholm, Hogrefe; 2011
45. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011; 34(5): 601–608.
46. WHO. Kapitel V – F51.0 Insomnien. In: *ICD-10 (international statistical classification of diseases and related health problems)*. Genf, WHO; 1992
47. American Psychiatric Association (Hrsg). *DSM 5 (diagnostic and statistical manual of mental disorders)*. Washington DC, American Psychiatric Association; 2013
48. American Academy of Sleep Medicine (Hrsg). *ICSD-3(International Classification of Sleep ICSD-2 Disorders)*. Darien, American Association of Sleep Medicine; 2014
49. Dündar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, Walley T. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2004; 19:305–322
50. Glass J, Lanctôt KL, Hermann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *Br Med J*. 2005; 331:1–

51. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Can Med Assoc J.* 2000; 162:225–233
52. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia – a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA.* 1997; 278:2170–2177
53. Winkler A, Auer C, Doering BK, Rief W. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs.* 2014; 28:799–816
54. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. (2007) The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med.* 2007; 22(9):1335–1350
55. Yeung W-F, Chung K-F, Yung K-P, Ng T. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2015; 19:75–83
56. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia. Impact and effects of antipsychotics. *CNS Drugs.* 2008; 22:939–962
57. Monti JM, Monti D. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Rev.* 2004; 8:133–148
58. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71:394–402
59. Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc.* 2003; 52:210–219
60. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2006; 119:1005–1012
61. Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios Soler L, Sancho-Gómez P, Calbó-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Sleep Med.* 2010; 11:505–511
62. Buscemi N, Vandermeer B, Hootin N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Klassen TP, Vohra S. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders – a metaanalysis. *J Gen Intern Med.* 2005; 20:1151–1158
63. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. (2013) Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PloS One.* 2013; 8(5):e63773

64. Buscemi N, Vandermeer B, Hootin N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Vohra S, Klassen TP, Baker G. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *Br Med J*. 2006; 332:385–393
65. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev*. 2009; 13:205–214
66. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982; 1:195–204
67. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*. 1999; 14:557–568
68. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Kapur V, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer J, Swick T. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep medicine report. *Sleep*. 2006; 29:1415–1419
69. Lacks P, Rotert M. Knowledge and practice of sleep hygiene techniques in insomniacs and good sleepers. *Behav Res Ther*. 1986; 24:365–368
70. Hoffmann F, Pfannkuche M, Glaeske G. Hochverbrauch von Zolpidem und Zopiclon. *Nervenarzt*. 2008; 79:67–72
71. Hoffmann F, Scharffetter W, Glaeske G. (2009) Verbrauch von Zolpidem und Zopiclon auf Privatrezepten zwischen 1993 und 2007. *Nervenarzt*. 2009; 80:578–583
72. Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *Ger Med Sci*. 2013; 11:1–7
73. Kapil V, Green JL, Le Lait C, Wood M, Dargan PI. Misuse of benzodiazepines and Z-drugs in the UK. *Br J Psychiatry*. 2014; 205:407–408
74. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. (1999) Benzodiazepine dependence and withdrawal: myths and management. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(2):23–29
75. Kraus L, Pabst A. Epidemiologischer Suchtsurvey. Repräsentativerhebung zum Gebrauch und Missbrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland. *Sucht*. 2010; 56:309–384
76. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines. *Am J Public Health*. 1993; 83:1300–1304

77. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999; 14:287–303
78. Sun Y, Lin CC, Lu CJ, Hsu CY, Kao CH. Association between zolpidem and suicide: a nationwide population-based case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91(3):308–315
79. Dassanayake T, Micie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants, and opioids on driving. A systematic review and metaanalysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf.* 2011; 34:125–156
80. Rapoport MJ, Lanctot KL, Streiner DL, Bedard M, Vingilis E, Murray B, Schaffer A, Shulman KL, Herrmann N. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70:663–673
81. Kripke DF. Do hypnotics cause death and cancer? The burden of proof. *Sleep Med.* 2009; 10:275–276
82. Kripke DF. Surprising view of insomnia and sleeping pills. *Sleep.* 2013; 36:1127–1128
83. Kyle SD, Morgan K, Spiegelhalder K, Espie CA. No pain, no gain: An exploratory within subjects mixed-methods evaluation of the patient experience of sleep restriction therapy (SRT) for insomnia. *Sleep Med.* 2011; 12:735–747
84. Kyle SD, Miller CB, Rogers Z, Siriwardena N, MacMahon KM. Sleep restriction therapy for insomnia is associated with reduced objective total sleep time, increased daytime somnolence, and objectively impaired vigilance: Implications for the clinical management of insomnia disorder. *Sleep.* 2014; 37:229–237
85. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Nervenarzt.* 2007; 78(6):651-656
86. Rühle KH, Kuhtin O, Domanski U, Franke KJ, Nilius G. Erfassung der Tagesschläfrigkeit mittels Epworth-Schläfrigkeits-Skala und einem 3-Item-Fragebogen bei obstruktiver Schlafapnoe. *Pneumologie* 2012; 66(03):184-187
87. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003; 4(2):121-132.

88. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, Mokhlesi B, Chung F. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143697
89. Burkschat M, Cramer E, Kramps U. *Beschreibende Statistik*. Berlin, Springer; 2004.
90. Sachs L, Hedderich J. *Angewandte Statistik*. 12. Aufl. Berlin, Springer; 2006.
91. Bruhn J. Testverfahren für Nominaldaten. In: *Statistische Verfahren*. Wiesbaden, Vieweg+Teubner; 1986.
92. Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 7. Aufl. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg; 2010.
93. Léger D, Partinen M, Hirshkowitz M, Chokroverty S, Hedner J. EQUINOX (Evaluation of daytime QUality Impairment by Nocturnal awakenings in Outpatient's eXperience) Survey Investigators. Characteristics of insomnia in a primary care setting: EQUINOX survey of 5293 insomniacs from 10 countries. *Sleep Med*. 2010; 11(10):987-998.
94. Bjorøy I, Jørgensen VA, Pallesen S, Bjorvatn B. The Prevalence of Insomnia Subtypes in Relation to Demographic Characteristics, Anxiety, Depression, Alcohol Consumption and Use of Hypnotics. *Front Psychol*. 2020; 11:527.
95. Voderholzer U, Al-Shajlawi A, Weske G, Feige B, Riemann D. Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety*. 2003; 17(3):162-172.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nadya Höhle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakteristika einer Kohorte von Insomniepatienten mit Schwerpunkt auf den Geschlechtseinfluss auf das Krankheitsbild“ / „Characteristics of a cohort of insomnia patients with focus on gender impact on disease-specific symptoms“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

12. Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer, Herrn Prof. Dr. Fietze, für die Zuweisung des Forschungsprojekts herzlich bedanken. Ich konnte mich für das Thema und die Schlafforschung begeistern. Über die nette, unterstützende und geduldige Betreuung habe ich mich sehr gefreut.

Mein besonderer Dank gilt meinem Zweitbetreuer, Herrn Prof. Dr. Penzel, der mich während meiner ersten wissenschaftlichen Hausarbeit mit der Welt der Schlafmedizin bekannt machte und somit neue Möglichkeiten für mich eröffnete.

Für die unendliche Hilfsbereitschaft von Frau Laharnar bei jeglichen methodischen Fragen möchte ich mich ebenfalls herzlich bedanken.

Dem pflegerischen Team der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité danke ich auch für die Unterstützung bei der Ansammlung von Patientendaten für meine Forschung.

Bei Frau Zimmermann würde ich mich auch gern für die Hilfe bei der Antragstellung vor der Ethikkommission der Charité bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich meinen herzlichsten und liebsten Dank meiner Familie aussprechen, die mich in jeder nur möglichen Art und Weise bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützte. Meinem großartigen Ehemann habe ich meine Motivation und mein Durchhaltevermögen zu verdanken.