Antidepressiva, Antipsychotika und der Schlaf

Psychopharmaka auch bei Schlafgestörten ohne psychiatrische Diagnose einsetzen?

Viele psychiatrische Erkrankungen gehen mit einer Beeinträchtigung des Schlafs einher. Insbesondere Patienten mit affektiver Störung oder Psychose berichten häufig über Schlafstörungen. Die zur Behandlung dieser beiden Störungsgruppen eingesetzten Medikamente – Antidepressiva und Antipsychotika – haben teilweise schlaffördernde Wirkungen, die auch für Schlafgestörte ohne psychiatrische Diagnose genutzt werden könnten.

Stefan Cohrs

Antidepressiva werden nicht nur bei Depressionen, sondern auch bei einer Vielzahl weiterer Störungen inklusive Angsterkrankungen, Schmerzsyndrome und Zwangserkrankungen eingesetzt. Die einzelnen Substanzen entfalten einerseits ihre stimmungsaufhellende Wirkung zwar fast unisono, indem sie den Stoffwechsel von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin beeinflussen, andererseits kommen über eine Aktivität an verschiedenen Rezeptoren weitere zum Teil erwünschte, zum Teil unbeabsichtigte Wirkungen zustande (1, 13). Hinsichtlich des Schlafes ist insbesondere eine Blockade der serotonergen 5-HT2-Rezeptoren und der Histaminrezeptoren von Bedeutung. Eine Verminderung der Neurotransmission an diesen Rezeptoren wirkt sich schlaffördernd aus. Die auch bei einigen Antipsychotika anzutreffende anticholinerge Wirkung führt wiederum zu einer Unterdrückung des REM-Schlafs (rapid eye movement).

Bis vor einigen Jahren wurde die Substanzklasse der Antipsychotika mit dem Begriff Neuroleptika beschrieben. Da mittlerweile aber nicht mehr alle dieser Gruppe zugerechneten Substanzen eine sogenannte Neurolepsie auslösen und der Wirksamkeitsschwerpunkt auf einer Reduktion psychotischer Symptome liegt, sprechen die meisten Autoren mittlerweile von Antipsychotika. Alle Substanzen dieser Gruppe sind durch eine antagonistische Wirkung auf den Dopamin-D2-Rezeptor gekennzeichnet. Insbesondere diesem Effekt wird die antipsychotische Wirkung, also die Reduzierung von Halluzinationen und Denkstörungen, zugeschrieben. Allerdings bewirkt die Blockade des D2-Rezeptors auch eine Vielzahl unerwünschter Effekte wie die extrapyramidalmotorischen Phänomene Parkinsonoid, Akathisie und Spätdyskinesien und vermutlich auch das Restless-Legs-Syndrom (RLS) (1, 3, 5). Ähnlich wie die Antidepressiva weisen die einzelnen Antipsychotika darüber hinaus ein individuell sehr unterschiedliches Muster an agonistischer und antagonistischer Aktivität an verschiedenen, auch schlafrelevanten Rezeptoren auf.

MERKSÄTZE

- Antidepressiva und Antipsychotika wirken auf Neurotransmitter, die auch die Schlafphasen beeinflussen.
- In der Schweiz stellt der Einsatz von Antidepressiva und Antipsychotika zur Therapie von Ein- und Durchschlafstörungen einen Off-label-Gebrauch dar.

Schlafregulation

Lange wurde der Schlaf als ein weitgehend passiver Zustand verstanden. Erst die Entwicklung der Elektroenzephalografie im Jahr 1929 durch den in Jena tätigen Hans Berger bedeutete für die Schlafforschung einen neuen und wichtigen Impuls. Die Beschreibung des REM-Schlafes 1953 durch die in Chicago tätigen Forscher Aserinsky und Kleitman verdeutlichte, dass Schlaf ein physiologisch vielgestaltiger und aktiver Zustand ist. So wurde klar, dass der Schlaf eine ultradiane Rhythmik zeigt und aus zwei sich abwechselnden Schlafarten, dem Non-REM-, auch «orthodoxen» Schlaf, und dem sogenannten paradoxen oder REM-Schlaf, besteht.

Mit dem reziproken Interaktionsmodell, welches unter anderen die Wechselwirkungen zwischen aminergen und cholinergen Neuronen beschreibt, haben Hobson und McCarley wesentlich zum Verständnis des Wechsels von REM- und Non-REM-Schlaf beigetragen (9). Es wird davon ausgegangen, dass aminerge Neurone mit Serotonin und Noradrenalin als Neurotransmitter sowohl autoinhibitorisch als auch hemmend auf cholinerge Neuronenverbände und vice versa wirken. Zu Beginn des Schlafes kommt es zu einem Absinken der aminergen Aktivität und zu einer zunehmend geringeren Inhibition cholinerger Verbände, sodass unter physiologischen Bedingungen etwa 60 bis 120 Minuten nach Schlafbeginn der cholinerg vermittelte REM-Schlaf eintritt und nachfolgend beide Schlafarten alternierend auftreten (3, 9). Eine Vielzahl der in der Psychiatrie eingesetzten Medikamente inklusive der Antidepressiva und der Antipsychotika wirken nun genau auf diese Botenstoffe.

Einfluss von Antidepressiva auf den Schlaf

In den USA werden geeignete Substanzen dieser Stoffgruppe häufiger als die eigentlich für diese Indikation zugelassenen Hypnotika zur Behandlung einer Insomnie eingesetzt (12). Die Wirkung der Antidepressiva auf den Schlaf ist in Abhängigkeit ihrer spezifischen Wirkung auf die verschiedenen Neurotransmittersysteme allerdings sehr vielgestaltig (11). Die meisten Antidepressiva führen durch die Wiederaufnahmehemmung der biogenen Amine Serotonin und Noradrenalin zumindest zu Beginn der Einnahme zu einer Unterdrückung des REM-Schlafes mit einer Abnahme der REM-Schlafmenge und einer Zunahme der REM-Latenz, also der Dauer zwischen Schlafbeginn und erstem Auftreten von REM-Schlaf (13). Allerdings gibt es Ausnahmen von dieser Regel.

So vermag das trizyklische Antidepressivum Trimipramin seine antidepressive Wirkung auch ohne eine Unterdrückung des REM-Schlafes zu entfalten. Deutlich variabler ist der Einfluss der einzelnen Substanzen auf Schlafinduktion und Schlafkontinuität. So führt die Einnahme der meisten trizyklischen Antidepressiva, von Mirtazapin und des Antidepressivums Trazodon über eine Blockade der 5-HT2-Rezeptoren und die antihistaminerge Wirkung dieser Substanzen zu einer Verkürzung der Einschlaflatenz und zu einer Zunahme der Gesamtschlafzeit bei Abnahme der Aufwachvorgänge (8, 13). Bei übermässiger Wirkung in diese Richtung kann es am Tag zu Überhangeffekten und Sedierung kommen.

Substanzen, bei denen der Serotonin- oder der Noradrenalinwiederaufnehmende Effekt über andere Wirkungen dominiert, führen hingegen insbesondere zu Beginn einer Einnahme öfter zu einer Schlafstörung mit Zunahme der Einschlaflatenz und mit Abnahme der Schlafeffizienz (13). Am Tage kann sich dieser Effekt als Unruhe oder Nervosität manifestieren. Eine Ausnahme mit anhaltender Beeinträchtigung der Schlafkontinuität auch noch nach achtwöchiger Einnahme stellt das Fluoxetin dar (13). Veränderungen von Tiefschlaf und Schlafstadium 2 werden bei Antidepressiva nur selten beobachtet (13).

Die unterschiedlichen Einflüsse der Antidepressiva hinsichtlich Aktivierung und Sedierung können bei der Behandlung depressiver Patienten genutzt werden. So können schlafgestörte Patienten vom schlafinduzierenden Effekt der entsprechenden Antidepressiva oft bereits während der ersten Tage der Einnahme, also deutlich vor Einsetzen der stimmungsaufhellenden Effekte, profitieren. Jedoch kann die aktivierende Wirkung der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) oder der vornehmlich Noradrenalinwiederaufnahme-hemmenden Antidepressiva sehr hilfreich für Patienten sein, die am Tag eher unter verstärkter Müdigkeit und Antriebslosigkeit leiden.

Einfluss von Antipsychotika auf den Schlaf

Im klinischen Alltag werden Antipsychotika häufig als hypnotisch wirkende Medikamente eingesetzt (10). Allerdings liegt nur eine begrenzte Anzahl und Qualität an Studien zum Einfluss von Antipsychotika (AP) der ersten Generation auf den Schlaf vor. Dieser Umstand erschwert eine Zuordnung spezifischer Wirkungen von eher sedierenden niederpotenten beziehungsweise hochpotenten AP.

Studien zur Wirkung niederpotenter AP wie Chlorpromazin, Levomepromazin, Mesoridazin, Promethazin oder Sulpirid zeigen eine schlafverlängernde Wirkung oder eine Steigerung von Schlafeffizienz sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten, die an einer Schizophrenie leiden, wobei dieser Effekt allerdings nicht in allen Studien nachweisbar war (5). Während sich eine Zunahme des Tiefschlafs nachweisen liess, wurden bezüglich verschiedener REM-Schlaf-Parameter inkonsistente Effekte berichtet.

Die untersuchten hochpotenten Antipsychotika Haloperidol, Flupentixol, Fluphenazin, Pimozid und Thiothixen weisen einen vergleichbaren schlafanstossenden Effekt mit Zunahme der Gesamtschlafzeit und der Schlafeffizienz bei Patienten mit einer Schizophrenie auf, wobei allerdings die Wirkung auf diese Parameter bei gesunden Probanden weniger klar ist und überwiegend in den Studien nicht nachgewiesen werden konnte (3, 5).

Die meisten atypischen Antipsychotika (Clozapin, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon), nicht jedoch Risperidon, weisen mit einer Verlängerung der Gesamtschlafzeit und/oder der Schlafeffizienz ebenfalls eine schlafinduzierende Wirkung auf (3, 5). Der Einfluss der atypischen Antipsychotika auf einzelne Schlafstadien des NREM-Schlafes scheint allerdings deutlich variabler zu sein.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass Antipsychotika substanzabhängig sehr unterschiedliche Einflüsse auf Schlafinduktion und Schlafstruktur haben und die Wirkung ferner hinsichtlich einiger Aspekte ausserdem zwischen Gesunden und Patienten variiert.

Unerwünschte Wirkungen von Antidepressiva und Antipsychotika auf den Schlaf

Neben den oben beschriebenen, je nach Blickwinkel beabsichtigten oder auch unbeabsichtigten Wirkungen der Antidepressiva und Antipsychotika auf den Schlaf und die Schlafstruktur können noch weitere spezifische schlafmedizinische unerwünschte Wirkungen wie ein RLS, ein Syndrom periodischer Gliedmassenbewegungen im Schlaf oder indirekt ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) Folge einer Behandlung mit diesen Substanzen sein.

Restless-legs-Syndrom (RLS) und Syndrom periodischer Gliedmassenbewegungen im Schlaf

Das RLS ist durch ein während des Wachzustands auftretendes Unruhegefühl beziehungsweise Missempfindungen insbesondere in den Beinen gekennzeichnet, welche einer zirkadianen Rhythmik mit einer Zunahme der Beschwerden gegen Abend folgen (7). Aber auch während des Tages kann es bei schwerem Ausprägungsgrad in Phasen motorischer Ruhe zu einem quälenden Bewegungsdrang sowie Kribbeln oder Schmerzen kommen. Wird dieser Bewegungsdrang umgesetzt, stellt sich meist eine Linderung der Beschwerden ein. Etwa 80 bis 90 Prozent der Patienten mit einem RLS zeigen auch periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLM). Ein grosser Teil der betroffenen Patienten klagt über Ein- und Durchschlafstörungen. In schweren Fällen kann es aufgrund der häufigen kurzen nächtlichen Weckreaktionen auch zu einer Unerholsamkeit des Schlafes und einer Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit kommen (6).

Bei einer Vielzahl der in der Psychiatrie eingesetzten Medikamente tritt ein RLS oder ein Syndrom periodischer Gliedmassenbewegungen (PLMD) im Schlaf als mögliche unerwünschte Wirkung auf. Das betrifft insbesondere Antidepressiva und Antipsychotika (6). Dabei können auch sonst schlafförderliche Substanzen wie zum Beispiel Mirtazapin, trizyklische Antidepressiva, Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon durch ein RLS oder PLMD den Schlaf nachhaltig stören. Hier sollte dann eine alternative medikamentöse Strategie versucht werden. Insbesondere Medikamente, die in das serotonerge System eingreifen oder dopaminantagonistische Wirkungen entfalten, scheinen sich diesbezüglich nachteilig auszuwirken.

Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)

Das OSAS ist durch starkes Schnarchen und häufige schlafgebundene Apnoen und Hypopnoen gekennzeichnet, welche unter anderen zu kurzen Aufwachvorgängen und damit zu einer Unterbrechung der Schlafkontinuität führen und letztlich in die typische Schläfrigkeit am Tag münden (7). Verschiedene Antipsychotika und Antidepressiva können durch eine direkt pharmakologisch vermittelte Sedierung zu Tagesschläfrigkeit führen. Indirekt kann Tagesschläfrigkeit auch aufgrund einer sukzessiven Gewichtszunahme mit intermittierender Obstruktion der oberen Atemwege im Rahmen eines OSAS entstehen (7). Von besonderer klinischer Bedeutung ist daher, überhaupt an die Möglichkeit des Vorliegens eines OSAS zu denken und eine leitliniengerechte Diagnostik in die Wege zu leiten. Therapeutisch sollte dann, wenn möglich, auf eine Substanz gewechselt werden, die eine Reduktion des Gewichts zulässt, oder gegebenenfalls eine Therapie mittels nächtlicher Beatmung eingeleitet werden.

Einsatz der Antidepressiva und Antipsychotika zur Behandlung der Insomnie

Aus der Gruppe der Antidepressiva ist in manchen Ländern Doxepin (in der Schweiz nur zur Behandlung von Angsterkrankungen und Depressionen zugelassen) und aus der Gruppe der Antipsychotika sind Promethazin (in der Schweiz nicht mehr im Handel), Pipamperon (in der Schweiz nur zur Behandlung chronischer Psychosen zugelassen) und Melperon (nicht im AK der Schweiz) zur Behandlung von Einschlafstörungen und Durchschlafschwierigkeiten zugelassen (4). Der Einsatz anderer schlafförderlicher Substanzen aus diesen Arzneimittelgruppen stellt einen Off-label-Gebrauch dar. Die Datenlage zu den niederpotenten klassischen AP für die Indikation Insomnie muss als unbefriedigend eingeschätzt werden. Ihr Einsatz gilt daher für die Indikation Schlafstörungen als zweite Wahl (4). Der Gebrauch wird durch das Fehlen von Studien, die heutigen Qualitätsstandards der Hypnotikazulassung entsprechen, und durch die Möglichkeit von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen sowie im Fall von Promethazin von anticholinergen unerwünschten Wirkungen limitiert.

Für die schlafanstossenden Antidepressiva ist die Datenlage insgesamt etwas besser. Zu den sedierenden und schlafförderlichen Antidepressiva zählen Doxepin, Trimipramin, Mirtazapin, Trazodon und Amitriptylin. Eine im Jahr 2007 erschienene Metaanalyse (2) kommt für die Antidepressiva Doxepin, Trazodon und Trimipramin zu dem Schluss, dass diese sowohl die subjektive als auch die objektiv gemessene Schlaflatenz reduzieren. Ferner finden sich im Vergleich zu Plazebo unter diesen Antidepressiva polysomnografisch eine reduzierte Wachzeit während der Nacht, eine Erhöhung der Schlafeffizienz und eine Zunahme der Gesamtschlafzeit. In den zugrunde liegenden Studien wurden 25 bis 50 mg Doxepin, 25 bis 200 mg Trimipramin und 50 bis 250 mg Trazodon eingesetzt.

Unter Behandlung mit diesen Antidepressiva traten allerdings häufiger als unter Plazebo unerwünschte Wirkungen auf. Zu den häufigsten Beschwerden zählten Somnolenz, Kopfschmerzen, Benommenheit und Übelkeit. Es können unter Gabe von Antidepressiva allerdings auch weitere unerwünschte Wirkungen wie Leberwerterhöhungen, Blutbildveränderungen oder EKG-Veränderungen auftreten. Neuere Arbeiten zur Wirksamkeit niedrigerer Doxepin-Dosierungen (3 mg und 6 mg) führten in den USA zu einer Zulassung dieser Substanz als Therapeutikum zur Behandlung der Insomnie. In dieser Dosierung zeigte sich bei Erwachsenen und älteren Menschen unter anderem eine verbesserte Durchschlaffähigkeit ohne Überhangeffekte oder andere wesentliche unerwünschte Wirkungen. In Deutschland wird darüber hinaus im Rahmen eines Off-label-Gebrauchs häufig Mirtazapin in niedrigen Dosen von 3,75 bis 7,5 mg erfolgreich zur Behandlung von Ein- und Durchschlafschwierigkeiten eingesetzt. ❖

PD Dr. med. Stefan Cohrs
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universität Rostock
D-18147 Rostock

Interessenkonflikte: Der Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Vortragstätigkeit für und/oder Drittmittel von Astra Zeneca, Servier, GSK, Sanofi-Aventis, Lundbeck und Otsuka.

Literatur:

1. Benkert O, Hippius H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 2013: Springer, Berlin Heidelberg.
2. Buscemi N et al.: The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. J Gen Intern Med 2007; 22: 1335–1350.
3. Cohrs S: Antipsychotika. In: Schulz H, Geisler P, Rodenbeck A, Hrsg: Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. 2011: ecomed MEDIZIN, Heidelberg München Landsberg Frechen Hamburg, pp XIII – 2.1.3 (1–17).
4. Cohrs S: Pharmakotherapie der Insomnie. In: Weess HG, Hrsg: Update Schlafmedizin. 2013: UNI-MED Science, Bremen, S. 134–150.
5. Cohrs S: Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. CNS Drugs 2008; 22: 939–962.
6. Cohrs S et al.: Restless legs syndrom, periodische Gliedmassenbewegungen im Schlaf und Psychopharmakologie. Nervenarzt 2008; 79: 1263–1272.
7. Cohrs S et al.: Schlafstörungen. In: Gallinat J, Heinz A, Hrsg: Facharztprüfung Psychiatrie und Psychotherapie. 2010: Elsevier, Urban und Fischer, München.
8. DeMartinis NA, Winokur A: Effects of psychiatric medications on sleep and sleep disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 2007; 6: 17–29.
9. Hobson JA et al.: Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge of two brainstem neuronal groups. Science 1975; 189: 55–58.
10. Linden M, Thiels C: Epidemiology of prescriptions for neuroleptic drugs: tranquilizers rather than antipsychotics. Pharmacopsychiatry 2001; 34: 150–154.
11. Mayers AG, Baldwin DS: Antidepressants and their effect on sleep. Hum Psychopharmacol 2005; 20: 533–559.
12. McCall C, McCall WV: What is the role of sedating antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants in the management of insomnia? Curr Psychiatry Rep 2012; 14: 494–502.
13. Wilson S, Argyropoulos S: Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. Drugs 2005; 65: 927–947.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 9/2015. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Anpassungen an Schweizer Verhältnisse erfolgten durch die Redaktion von ARS MEDICI.