

Aus der Neurologischen Klinik des Westfalz-Klinikums Kaiserslautern
akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**„Einfluss neurologischer Krankheitsbilder
auf die Vigilanz gemessen mit dem
Pupillographischen Schläfrigkeitstest“**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Benedikt Endres
aus Dudweiler

Mainz, 2009

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

25.02.2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Vigilanz	1
1.1.1 Begriffsbestimmung Vigilanz	1
1.1.2 Ursachen der verminderten Vigilanz / Tagesschläfrigkeit.....	1
1.1.3 Unterschied Schläfrigkeit - Müdigkeit	3
1.1.4 Tagesschläfrigkeit als Problem	4
1.1.5 Verfahren zur Messung der Schläfrigkeit	6
1.2 Pupillographie zur Messung der Vigilanz	9
1.2.1 Die Pupille	9
1.2.1.1 Anatomie und Physiologie der Pupille	9
1.2.1.2 Einfluss der zentralen Aktivierung auf die Pupille.....	10
1.2.1.3 Schläfrigkeitwellen.....	11
1.2.2 Pupillographie	13
1.2.2.1 Geschichte und Entwicklung der Pupillographie	13
1.2.2.2 Der Pupillographische Schläfrigkeitstest	14
1.3 Studienrelevante Krankheitsbilder	16
1.3.1 Schlafstörungen	17
1.3.2 Schlafapnoe - Syndrom.....	19
1.3.3 Chronisches Müdigkeitssyndrom	21
1.3.4 Borreliose	22
1.3.5 Depressionen	23
1.3.6 Durchblutungsstörungen im Gehirn.....	25
1.3.7 Epilepsie.....	27
1.3.8 Multiple Sklerose	29
1.3.9 Parkinson - Syndrom.....	31
1.3.10 Restless Legs - Syndrom	33
2. Ziel der Arbeit	36
3. Material	38
3.1 Patientenkollektiv	38
3.2 Einschlusskriterien	38
3.3 Ausschlusskriterien	39
3.4 Datenerhebung	40

3.5 Gruppeneinteilung	41
4. Methoden	46
4.1 Ablauf der Einzelmessungen	46
4.2 Pupillographischer Schläfrigkeitstest	47
4.2.1 Systemaufbau	48
4.2.2 Vorbereitungen.....	49
4.2.3 Pupillendetektion.....	51
4.2.4 Datenanalyse	52
4.2.5 Bewertung der Ergebnisse	55
4.3 Statistische Methoden.....	56
5. Ergebnisse	58
5.1 Das gesamte Patientenkollektiv.....	59
5.2 Die unterschiedlichen Krankheitsbilder	61
5.3 Abhängigkeit des Pupillenunruheindex vom Geschlecht	65
5.4 Abhängigkeit des Pupillenunruheindex vom Alter	67
6. Diskussion	68
6.1 Diskussion der Ergebnisse	69
6.2 Einflussfaktoren im Materialteil	74
6.3 Einflussfaktoren im Methodenteil	76
6.4 Schlussfolgerung und Ausblick	78
7. Zusammenfassung.....	80
8. Literaturverzeichnis	82
9. Tabellarischer Anhang.....	97

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch evoziertes Potenzial
APA	American Psychiatric Association
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
ASDA	American Sleep Disorders Association
CCT	Kraniale Computertomographie
CFS	Chronic-Fatigue-Syndrom
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalografie
EKP	Evoziertes kognitives Potenzial
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FFT	Fast Fourier Transformation
GABA	γ -Aminobuttersäure
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
MAO	Monoaminoxidase
MLST	Multipler Schlaf Latenz Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MWT	Multipler Wachbleibe Test
OSAS	Obstruktive Schlafapnoe
PST	Pupillographischer Schläfrigkeitstest
PUI	Pupillenunruheindex
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SSS	Stanford Sleepiness Scale
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
VEP	Visuell evoziertes Potenzial
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Vigilanz

In einer extrem schnelllebig gewordenen Gesellschaft sind für die Bewältigung der heutigen Anforderungen in alltäglichen Situationen oder auch im Beruf eine adäquate Vigilanz und eine intakte Aufmerksamkeitsleistung unbedingt erforderlich. Aber was ist eigentlich gemeint, wenn man im Allgemeinen von Vigilanz spricht?

1.1.1 Begriffsbestimmung Vigilanz

Vigilanz wird vom lateinischen Wort „vigilantia“ hergeleitet und bedeutet einfach übersetzt „Wachsamkeit“. Vigilanz als Fachterminus beschreibt ursprünglich den Grad der zentralnervösen Aktivierung, der dem Individuum eine optimale Anpassung an die momentane Umgebung ermöglicht (Head 1923).

In der allgemeinen Medizin wird die Vigilanz heute als ein physiologischer Wachzustand verstanden, der direkt mit der zentralnervösen Aktivierung zusammenhängt (Canisius, Penzel 2007).

Dagegen wird eine verminderte Wachheit - unter Berücksichtigung des gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes - als Tagesschläfrigkeit bezeichnet (Weeß *et al.* 1998).

1.1.2 Ursachen der verminderten Vigilanz / Tagesschläfrigkeit

Tagesschläfrigkeit kann meist nicht einer einzelnen Ursache zugeordnet werden, sondern ist vielmehr ein Geschehen mit multifaktorieller Genese. Insbesondere in unserer geriatrischen Gesellschaft treten häufig gleich mehrere Faktoren in Kombination mit Schlafstörungen auf.

Im Wissen um die Funktion des Schlafs, nämlich der Energieeinsparung bzw. Erholung, sowie einer aktiven Konsolidierung von Gedächtnis und Lernen (Clarenbach 2008), rückt in der Schlafmedizin der „nicht erholsame Schlaf“ als

Ursache von erhöhter Schläfrigkeit am Tag in den Mittelpunkt der diagnostischen und therapeutischen Bemühungen. Grundsätzlich können alle Schlaf-Wach-Störungen mit Tagesschläfrigkeit einhergehen (Weeß 2006). Nach der American Sleep Disorders Association (ASDA) werden heute mehr als 80 klar definierte Schlaf-Wach-Störungen in der „Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen“ (ICSD) unterschieden (Schramm, Riemann 1995).

Neben diesen Schlafstörungen tritt Schläfrigkeit aber auch als Begleitsymptom bei vielen neurologischen Grunderkrankungen auf. So werden fast alle Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems sowie der Muskulatur - unter anderem degenerative Erkrankungen wie Parkinson, entzündliche ZNS-Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder auch Epilepsien - immer wieder mit Tagesschläfrigkeit in Verbindung gebracht (Clarenbach 2008). In diesen Fällen ist meistens der Schlaf des Patienten infolge der Erkrankung gestört und diese sogenannten sekundären Schlafstörungen der Grund für die verminderte Vigilanz am Tag (Kotterba *et al.* 2007).

Natürlich hat auch die Art und Dauer der vorausgehenden Schlafperiode einen großen Einfluss auf die Vigilanz. So wirken sich verkürzte Schlafdauer, Schlaffragmentierung oder unregelmäßige Schlafzeiten negativ auf die Vigilanz am Folgetag aus (Borbély, Achermann 1992).

Die zentralnervöse Aktivierung bzw. der Grad der Wachheit unterliegt einem physiologischen Tageszyklus. So lässt sich in der Regel am Morgen und am späten Nachmittag eine höhere zentrale Aktivierung feststellen als mittags oder in der Nacht. Wird dieser Tageszyklus unterbrochen oder plötzlich verändert, wie beispielsweise bei Schichtarbeit, kann dies ebenfalls zu einer gesteigerten Schläfrigkeit am Tag führen.

Eine weitere häufige Ursache für Tagesschläfrigkeit ist die Einnahme von Arzneimitteln. Medikamente können sowohl indirekt über einen gestörten Nachtschlaf als auch direkt die Schläfrigkeit am Tag beeinflussen. Besondere Brisanz erlangt dieser Faktor durch eine stetig wachsende Anzahl an verschriebenen Medikamenten. So steigen die Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen durchschnittlich um mehr als 5% pro Jahr an (Haeussler *et al.* 2008). Medikamentös

bedingte Hyper- bzw. Insomnien werden oft unterschätzt und entweder nicht als Ursache oder überhaupt keine eingeschränkte Vigilanz wahrgenommen.

Auf die gleiche Art und Weise können störender Lärm, Umgebungstemperatur oder auch Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch die Vigilanz am Tag negativ beeinflussen (Landwehr *et al.* 1998).

Insbesondere die große Anzahl neurologischer Krankheitsbilder im Zusammenspiel mit den zur Therapie benötigten Medikamenten verdeutlichen die Gefahr der Tagesschläfrigkeit in einem neurologischen Patientengut.

1.1.3 Unterschied Schläfrigkeit - Müdigkeit

Ein mit der Tagesschläfrigkeit verwandtes und häufig verwechseltes Phänomen ist die Müdigkeit. Schläfrigkeit und Müdigkeit werden auch in der Literatur immer wieder für bedeutungsgleich gehalten und auch dementsprechend verwendet (Shapiro *et al.* 2002). Grund dafür ist einerseits, dass beide Zustände häufig zusammen am Patienten auftreten, andererseits werden „müde“ und „schläfrig“ sehr ähnlich empfunden und können im Einzelfall vom Betroffenen kaum unterschieden werden.

Da beide Begriffe aber auf völlig verschiedenen Ebenen entstehen, können und müssen sie für die Diagnostik und Therapie der Tagesschläfrigkeit auseinander gehalten werden.

Schläfrigkeit beschreibt den Grad der Wachheit eines Individuums. Charakteristisch ist eine Reduktion der zentralnervösen Aktivierung. Schläfrigkeit wird typischerweise durch eine Minderung von Quantität oder Qualität des Nachtschlafes hervorgerufen und zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass in Situationen in denen Schlaf möglich ist auch unmittelbar eingeschlafen wird. Dieses herabgesetzte Vigilanzniveau ist heute mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest objektiv messbar (Weeß *et al.* 2000).

Der Begriff Müdigkeit, der dem englischen „fatigue“ entspricht, findet in der Literatur keine einheitliche Definition. Allgemein wird „Müdigkeit“ im Gegensatz zur Schläfrigkeit eher im Sinne eines Zustandes der psychischen Erschöpfung, verursacht durch Stress bzw. Überforderung, verstanden. Demnach ist die Müdigkeit

mit dem subjektiven Gefühl und Erleben von Erschöpfung und Mattigkeit charakterisiert. Der Betroffene beobachtet eine verminderte Leistungsfähigkeit bei körperlichen und kognitiven Aufgaben. Nicht selten kommen reduzierter Antrieb und Interesselosigkeit hinzu (Weeß, 2006). Schlaf tritt, im Gegensatz zur Schläfrigkeit, auch in Situationen in denen Schlaf möglich ist, nur schwer ein. Die Patienten sind also nicht von einer erhöhten Einschlafneigung am Tag betroffen, klagen sogar eher über Insomnie. Der Zustand der Müdigkeit ist nicht objektiv messbar, sondern lässt sich nur subjektiv über Fragebögen erfassen (Weeß *et al.* 2000).

Viele Patienten, die allgemein über „Tagesschläfrigkeit“ klagen, sind objektiv beurteilt nicht von einer erhöhten Einschlafgefahr am Tag gefährdet. Tagesschläfrigkeit betrifft nur einen geringen Teil, alle anderen Patienten erleben „Müdigkeit“ mit dem rein subjektiven Gefühl der verminderten Leistungsfähigkeit.

So geben 31% der deutschen Bevölkerung über 16 Jahren unspezifisch an, manchmal oder häufig an Schläfrigkeit zu leiden (Noelle-Neumann, Köcher 1997). Nach einer Schätzung der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin leidet aber nur ca. 1% der Deutschen unter spezifischen schlafmedizinischen Erkrankungen, die eine weitere diagnostische Abklärung erforderlich machen (Becker *et al.* 2004).

1.1.4 Tagesschläfrigkeit als Problem

Als Folge von Schlafstörungen tritt eine Beeinträchtigung der Körperfunktionen im Wachzustand auf, die sich als verminderte Leistungsfähigkeit, gesteigerte Schläfrigkeit und gegebenenfalls Einschlafneigung am Tag äußert (Becker *et al.* 2004).

Patienten, die dauerhaft unter Tagesschläfrigkeit leiden, müssen mit Konsequenzen in Form von Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen rechnen (Kotterba *et al.* 2007).

Diese reduzierte Leistungsfähigkeit infolge Tagesschläfrigkeit stellt ein großes sozialmedizinisches Risiko dar und geht meist direkt mit einer erhöhten Unfallgefahr am Arbeitsplatz oder im Straßenverkehr einher, kann aber auch die Arbeitsfähigkeit der Patienten einschränken (Weeß *et al.* 1998).

Das Institut für Fahrzeugsicherheit des Gesamtverbandes der deutschen Versicherungswirtschaft führte im Auftrag des bayerischen Staatsministeriums eine Analyse aller Unfälle mit Todesfolge auf den Autobahnen in Bayern im Jahr 1991 durch. Bei der Auswertung stellte sich „Einschlafen am Steuer“ mit ca. 24% als häufigste Unfallursache heraus. Da aber bereits eine verminderte Vigilanz zu eingeschränkter Leistungsfähigkeit oder Fehleinschätzungen führen kann, ließen sich im weitesten Sinn etwa zwei Drittel aller Unfälle auf erhöhte Schläfrigkeit am Tag zurückführen (Zulley *et al.* 1995).

Ganz ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie, die das Unfallrisiko bei Narkolepsie- und Schlafapnoe-Patienten untersuchte. Danach waren durch Tagesschläfrigkeit beeinträchtigte Personen 4- bis 7-mal häufiger an Autounfällen beteiligt als Schlafgesunde (Findley *et al.* 1999).

Aus diesen Gründen sind, nach den Richtlinien der Arbeitsgruppe Apnoe der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Patienten mit unbehandelter Tagesschläfrigkeit auf dem Boden einer Narkolepsie oder anderer Hypersomnieformen nicht fahrtauglich (Ruehle, Mayer 1998).

Tagesschläfrigkeit ist aber auch immer mit einer erhöhten Monotonintoleranz vergesellschaftet. Deshalb sind vor allem Patienten mit monotonen Tätigkeiten, wie beispielsweise Bedienstete in Überwachungstätigkeiten, Zugführer oder Piloten einem erhöhten Unfallrisiko ausgesetzt (Ruehle, Mayer 1998).

Laut Strafgesetzbuch begeht ein Patient, der einen Unfall eindeutig aufgrund erhöhter Schläfrigkeit verursacht und dem die Auswirkungen seiner Erkrankung bekannt sind, eine Straftat (§315c StGB).

Neben dieser Selbst- und Fremdgefährdung ist die Tagesschläfrigkeit, wie sie beispielsweise durch chronische Schlafstörungen verursacht werden kann, häufig auch mit einer reduzierten Lebensqualität oder einer eingeschränkten psychosozialen Funktionsfähigkeit im privaten wie auch beruflichen Umfeld assoziiert (National Institutes of Health 2005). In gleicher Weise gehen oftmals kognitive Einschränkungen, Stimmungsschwankungen sowie weitere körperliche Beschwerden mit Tagesschläfrigkeit einher (Riemann *et al.* 2007).

Aufgrund dieser, mit erhöhter Schläfrigkeit in Alltagssituationen vergesellschafteten Probleme, wird die Relevanz einer objektiven Beurteilung deutlich, mit der verlässliche Aussagen zur Beeinflussung der Vigilanz durch bestimmte neurologische Erkrankungen getroffen werden können.

1.1.5 Verfahren zur Messung der Schläfrigkeit

Die vielen verschiedenen Verfahren zur Messung der Vigilanz können grob in subjektive und objektive Methoden unterteilt werden.

Größter Nachteil der subjektiven Verfahren liegt in der Tatsache, dass sie ausschließlich auf der individuellen Wahrnehmung eines Individuums basieren. Aus diesem Grund lassen sich solche Selbstbeurteilungsverfahren nur sehr schlecht miteinander vergleichen, sind kaum reproduzierbar und zeigen zudem nur selten eine Übereinstimmung mit objektiven Testverfahren.

Die so genannte Stanford Sleepiness Scale (SSS) ist ein solches Selbstbeurteilungsverfahren, in dem die Probanden in regelmäßigen Zeitabständen den Grad ihrer Wachheit auf einer siebenstufigen Skala einschätzen sollen (Hoddes *et al.* 1973).

Eine weitere Methode dieser Art steht mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) zur Verfügung, bei der die Probanden die Wahrscheinlichkeit ihrer Einschlafneigung in 8 typischen Alltagssituationen auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 3 (hoch) einstufen sollen. Die Einzelergebnisse werden zu einem Gesamtscore zwischen 0 bis 24 aufsummiert (Johns 1991).

Trotz der fehlenden Normierung sollten subjektive Beschwerden bei ansonsten unauffälligen objektiven Befunden nie vernachlässigt werden, da nicht jedes objektive Verfahren uneingeschränkt allen testtheoretischen Gütekriterien genügt (Weeß *et al.* 2000). Vor allem auf Grund des geringen Zeitaufwandes finden die genannten Skalen sowohl in der klinischen Routine als auch in wissenschaftlichen Studien ihre Anwendung.

Die objektiven Verfahren zur Messung der Schläfrigkeit werden weiter in psychologische und physiologische Methoden unterteilt.

Testpsychologische Verfahren sind Leistungstests, die auf Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit abzielen. Die Ergebnisse dieser Tests sind allerdings durch Motivation, Lernerfolg oder Intelligenz leicht zu beeinflussen, außerdem fällt auch hier eine Beurteilung wegen meist fehlender Normwerte schwer.

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) ist ein computergestütztes System zur Aufmerksamkeitsdiagnostik. Der „Alertness-Test“ der TAP misst die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz mit und ohne akustische Vorwarnung. Die Reaktionszeit nimmt dabei mit der Schläfrigkeit zu.

Der „Vigilanz-Test“ der TAP testet die Daueraufmerksamkeit der Probanden mit akustischen und optischen Reizqualitäten. Im akustischen Test werden ein heller und ein dunkler Ton abwechselnd angeboten, der Proband hat die Aufgabe sofort zu reagieren, falls der gleiche Ton zweimal hintereinander erklingt. Ziel des visuellen Tests ist eine sofortige Reaktion, falls Unregelmäßigkeiten in einer gleichmäßigen Bewegung auftreten. Auf einem Bildschirm erscheint entweder ein im Kreis springendes Quadrat oder ein vertikal pendelndes Rechteck. Die Anzahl der richtigen und falschen Reaktionen sowie die Reaktionszeit gehen in die Auswertung ein.

Bei der Arbeitsleistungsserie des Wiener Testsystems „Pauli-Test“ handelt es sich um die computergestützte Version des von Pauli & Arnold entwickelten Tests zur Erfassung der Aufmerksamkeit (Pauli, Arnold 1951). Dabei haben die Probanden über einen Zeitraum von 10 bis 20 Minuten möglichst viele einfache Additionsaufgaben zu lösen. Bei jeder Aufgabe spielt zusätzlich eine Kurzgedächtniskomponente eine Rolle, da immer eine Übungsversion vorausgeht, weshalb der Pauli-Test als intelligenzunabhängig gilt.

Der Vigimar-Test ist ein weiteres testpsychologisches Verfahren zur Erkennung von Vigilanzstörungen. Dabei hat der Proband die Aufgabe, nach Verschwinden einer von vier Rauten, durch Drücken der entsprechenden Taste innerhalb von zehn Sekunden die Raute wieder auf den Bildschirm erscheinen zu lassen. Sowohl Raute wie auch der Zeitpunkt sind dabei zufällig, so dass kein Lerneffekt möglich ist. Dieser Test wird über eine Zeitspanne von 30, 60 oder 90 Minuten durchgeführt. Erfasst und ausgewertet werden die Reaktionszeiten sowie die ausgebliebenen Reaktionen (Cassel *et al.* 1996).

Das Wiener Determinationsgerät ist ein Computertest zur Messung sensorisch-motorischer Funktionen im Wahlreaktionsverhalten. Zwei voneinander unabhängige optische Aufgaben und ein zusätzlicher akustischer Reiz sind mit den jeweils entsprechenden Reaktionen zu erwidern. Da bis zu vier Reize gleichzeitig ausgegeben werden, erhält der Proband bei falscher Reaktion ein Feedback über eine Fehlerlampe. Ermittelt werden die Art der Reaktion sowie die mittlere Reaktionszeit (Schuhfried 1991). Vorteil aller psychologischen Testverfahren zur Tagesschläfrigkeit ist der geringe personelle, zeitliche wie auch apparative Aufwand.

Der Multiple Schlaf Latenz Test (MLST) gehört zu den physiologischen Messmethoden zur Erfassung der Schläfrigkeit am Tag. Er beruht auf der Annahme, dass sich die Einschlaf latenz mit zunehmender Schläfrigkeit verkürzt darstellt (Carskadon 1994). Der Test wird an mindestens vier festen Zeitpunkten pro Tag im Abstand von 90 bis 120 Minuten im Schlaflabor durchgeführt. Es wird unter EEG-Kontrolle die Einschlaf latenz im abgedunkelten Raum gemessen. Die Auswertung erfolgt durch ausgebildete Schlafmediziner und ist zeitintensiv. Es existieren keine Normwerte, da die Streuung unter gesunden Individuen äußerst groß ist.

Als Weiterentwicklung des MLST gilt der Multiple Wachbleibe Test (MWT). Im Gegensatz zum MLST wird beim MWT die Fähigkeit wach zu bleiben erfasst (Hartse *et al.* 1982). Der Test erfolgt zu vier festen Zeitpunkten am Tag, wird jedoch im Sitzen in einem abgedunkelten, geräuschisolierten und klimatisierten Raum durchgeführt. Auch hier sind Zeit- und Personalaufwand relativ groß, außerdem liegen Normwerte nur eingeschränkt vor.

Mit der Methode der evozierten kognitiven Potenziale (EKP) wird die spezifische Reaktion des Gehirns auf einen Reiz dargestellt. Mittels EEG werden akustische oder visuelle Reize als Potenzienschwankungen oberflächlich am Kopf abgeleitet. Form und Amplitude der evozierten Potenziale sind vigilanzabhängig und lassen so Rückschlüsse auf den Grad der Vigilanz zu (Broughton *et al.* 1988). Wesentlicher Nachteil der Methode ist der enorme apparative und personelle Aufwand.

Der Flimmerverschmelzungstest zur Vigilanzbestimmung nutzt die Tatsache aus, dass die optische Fusionsschwelle bei Schläfrigkeit herabgesetzt ist (Levander, Sachs 1985). Wird ein mit 20 [Hz] flimmerndes Licht in seiner Frequenz erhöht, so entsteht in Abhängigkeit zur zentralnervösen Aktivierung ab einer bestimmten Frequenz der Eindruck eines konstanten Lichtes. Dieser Test ist schnell und einfach

durchzuführen, allerdings sind die Ergebnisse durch Helligkeit des Flimmerlichtes, Lichtverhältnisse im Versuchsraum, Alter des Probanden und der Adaptationsfähigkeit des Auges leicht beeinflussbar. Außerdem existieren bisher keine Normwerte, die eine echte Beurteilung zuließen.

Der Pupillographische Schläfrigkeitstest (PST) bedient sich einer ganz anderen physiologischen Grundlage als die zuvor genannten Verfahren. Aufgezeichnet und analysiert wird das Pupillenverhalten im Dunkeln. Eine stabile Pupillenweite zeigt dabei ein hohes Aktivierungsniveau an, bei Schläfrigkeit hingegen ist der Pupillendurchmesser sehr instabil (Lowenstein *et al.* 1963). Mit der Aufzeichnung dieser „Schläfrigkeitwellen“ der Pupille steht ein Test zur Verfügung, der mit einem geringen Zeitaufwand von elf Minuten und wenig Personal durchführbar ist. Weitere Vorteile dieser Methode sind das nicht willentlich beeinflussbare Pupillenverhalten durch den Probanden und ein computergestütztes Auswertverfahren mit numerischen Parametern, die eine objektive Befunderstellung unabhängig vom Behandler zulassen. Der PST weist als einzige physiologische Messmethode eine wissenschaftliche Normierung auf (Wilhelm *et al.* 2001). Eine genauere Beschreibung folgt in Kapitel 4.2, da der Pupillographische Schläfrigkeitstests im Mittelpunkt dieser Studie steht.

1.2 Pupillographie zur Messung der Vigilanz

1.2.1 Die Pupille

Die Pupille ist eine physiologische Öffnung in der Iris des Auges, durch die das Licht in das Innere des Auges einfallen kann. Über die Pupillenweite wird der Lichteinfall auf die Netzhaut geregelt, was dem Auge eine schnelle Anpassung an unterschiedliche Lichtverhältnisse ermöglicht.

1.2.1.1 Anatomie und Physiologie der Pupille

Die Pupille ist keine echte anatomische Struktur, sondern vielmehr eine Blende innerhalb der Regenbogenhaut des Auges. Die Pupillenweite wird über zwei glatte

Muskeln gesteuert. Als Schließmuskel fungiert der musculus sphincter pupillae, der entsprechende Antagonist ist der musculus dilatator pupillae, der die Pupille erweitert.

Die permanente Anpassung der Pupille an die aktuellen Lichtverhältnisse erfolgt unterbewusst über einen Regelkreis im Mittelhirn. Der afferente / sensorische Schenkel dieses Regelkreises entspricht der Sehbahn und zieht ausgehend von der Retina mit dem nervus opticus durch das chiasma opticum zur area praetectalis. Dort werden die Afferenzen verschaltet, sodass die folgenden Edinger-Westphal-Kerne bereits Informationen beider Augen erhalten.

Die parasympathischen Oculomotoriuskerne (Edinger-Westphal-Kerne) sind bereits Teil des motorischen Schenkels der Pupillenlichtreaktion.

Die parasympathischen Efferenzen ziehen über den nervus oculomotorius zum ganglion ciliare und innervieren von dort die Pupillensphinkter.

Sympathischen Efferenzen sind dagegen nicht in den Regelkreis eingebunden, der musculus dilatator pupillae bestimmt vorwiegend die Ausgangsweite der Pupillen (siehe Kapitel 1.2.1.2).

Außerdem wird der Pupillendurchmesser durch die Naheinstellungsreaktion des Auges beeinflusst. Die Akkomodation oder Naheinstellung geht immer mit einer Miosis (Pupillenverengung) einher, erhöht die Tiefenschärfe und verbessert so das Sehen im Nahbereich. Gesteuert wird die akkomodationsbedingte Miosis ebenfalls aus den parasympathischen Oculomotoriuskernen (Wilhelm 2004).

1.2.1.2 Einfluss der zentralen Aktivierung auf die Pupille

Unter zentralnervöser Aktivierung wird die generelle neuronale Bereitschaft des zentralen Nervensystems verstanden, auf interne und externe Stimuli zu reagieren (Posner, Rafal 1987).

Für die zentralnervöse Aktivierung wird dem locus Coeruleus im aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS), dem Schlaf-Wach-Zentrum, die zentrale Rolle zugeschrieben. Dessen Aktivitätsniveau spiegelt sich in Hirnaktivität, Herzfrequenz aber auch im Pupillendurchmesser wieder (Weeß *et al.* 1998).

Das Schlaf-Wach-Zentrum liegt innerhalb der formatio reticularis, einem komplexen Neuronennetzwerk, das sich vom Hirnstamm bis ins Zwischenhirn zieht. Über den Thalamus, dem „Tor zum Bewusstsein“, stehen die von den Sinnesorganen einströmenden Daten mit den retikulären Strukturen des ARAS in Verbindung. Ankommende Afferenzen steigern die Aktivität des ARAS selbst und bewirken die Aktivierung entsprechender Projektionsfelder auf der Großhirnrinde.

Die Pupillenmotorik wird ausschließlich vom nicht beeinflussbaren Teil des zentralen Nervensystems (ZNS) gesteuert. Das vegetative Nervensystem besteht aus einem sympathischen und einem parasympathischen Anteil, deren antagonistische Funktionen ebenfalls in der formatio reticularis koordiniert werden.

Bei erhöhtem Parasympathikotonus (Schläfrigkeit) kommt es über den musculus sphincter pupillae zur Pupillenverengung (Miosis).

Eine stärkere Sympathikusaktivität hat dagegen eine Pupillenvergrößerung (Mydriasis) zur Folge. Die sympathischen Nervenfasern des musculus dilatator pupillae steigen aus dem Hypothalamus über den Hirnstamm ins centrum ciliospinale ab, werden dort auf ein zweites Neuron verschaltet, verlassen das Rückenmark auf TH1 und ziehen im Halsgrenzstrang zum ganglion cervicale superius. Von dort steigt das dritte Neuron mit der arteria carotis interna in die Schädelhöhle auf und erreicht mit dem nervus ophtalmicus die Orbita (Augenhöhle).

Eine weite Pupille kommt jedoch nicht nur durch Aktivität des Sympathikus zustande, sondern ergibt sich hauptsächlich aus der „Zentralen Hemmung“ des Parasympathikus. Die Edinger-Westphal-Kerne werden zum einen über noradrenerge Fasern des „locus coeruleus“ (formatio reticularis) und zum anderen über GABAerge Fasern des Hypothalamus gehemmt (Szabadi, Bradshaw 1996).

1.2.1.3 Schläfrigkeitwellen

Im physiologischen Wachzustand liegt eine hohe Sympathikusaktivität vor, dadurch unterliegen die parasympathischen Edinger-Westphal-Kerne im Oculomotoriuskomplex einer Hemmung, die Pupillen sind relativ weit geöffnet.

Bei einsetzender Schläfrigkeit schwankt das zentralnervöse Aktivierungsniveau. Die Aktivität des Sympathikus und damit die zentrale Hemmung der nuclei Edinger-Westphal fällt phasenweise ab. Die Pupille neigt jetzt zu Verengung. Durch Gegenregulationen des ARAS kommt es jedoch wieder zur Erweiterung der Pupille. Zum ersten Mal entdeckt wurden diese langsamen, rhythmischen Veränderungen der Pupillenweite von Lowenstein, der sie als „fatigue waves“, zu deutsch Schläfrigkeitwellen, bezeichnete (Lowenstein *et al.* 1963).

Oszillationen der Pupille werden jedoch nicht alleine durch Schläfrigkeit ausgelöst. Sowohl die Anpassung der Pupille an die aktuellen Lichtverhältnisse im Rahmen des Pupillenlichtreflexes als auch die akkomodationsbedingte Miosis spielen hier ebenfalls eine Rolle. Nur in konstanter Dunkelheit können alle Wellenphänomene der Pupille alleine auf Schläfrigkeit zurückgeführt werden.

Die beiden folgenden Abbildungen sind Beispiele für die Veränderung der Pupillenweite gemessen mit dem PST bei unterschiedlichen Patienten.

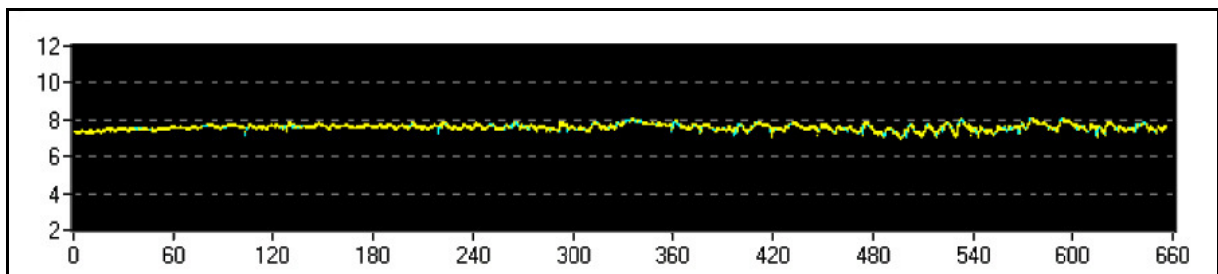


Abbildung 1.1: Pupillogramm eines wachen Patienten mit geringen Schwankungen der Pupillenweite. Aufgetragen ist die Pupillenweite [mm] über die Zeit [s].

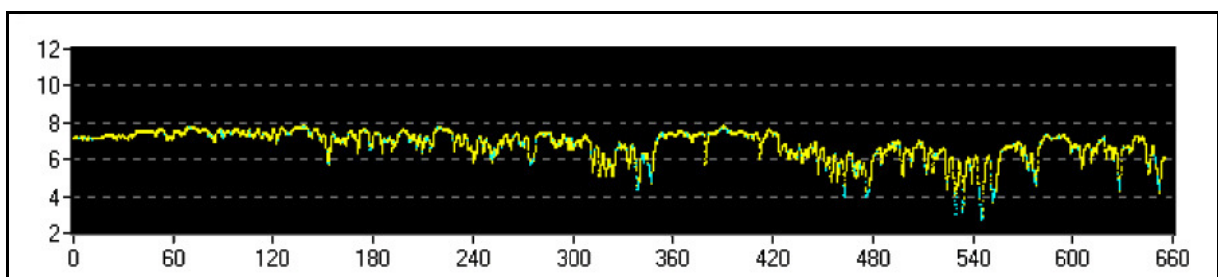


Abbildung 1.2: Pupillogramm eines schläfrigen Patienten mit starken Schwankungen der Pupillenweite. Aufgetragen ist die Pupillenweite [mm] über die Zeit [s].

1.2.2 Pupillographie

Alle Verfahren, die auf der Aufzeichnung und Auswertung von Pupillenaktivitäten - insbesondere der Pupillendurchmesser über die Zeit - basieren, werden als Pupillographie bezeichnet.

Besonders der Pupillographische Schläfrigkeitstest, ein Verfahren zur Messung der Vigilanz, hat sich in der Schlafforschung und -medizin als äußerst nützlich erwiesen.

1.2.2.1 Geschichte und Entwicklung der Pupillographie

Das wissenschaftliche Interesse, Pupillenbewegungen messtechnisch zu erfassen, konnte mit der Erfindung der Photographie und wenig später der Filmkamera erstmals in die Tat umgesetzt werden. Allerdings mussten alle Einzelbilder der Kamera bzw. des Filmstreifens von Hand vermessen werden. Lowenstein & Loewenfeld analysierten auf diese zeitaufwendige Art und Weise ca. 12 Millionen Einzelbilder (Loewenfeld 1993). Die Lösung dieses Problems war ein Gerät, das die Pupillenweite aus dem Filmstreifen mittels einer Fotozelle ausmaß. Heute würde man diese Methode als „offline“-Auswertung bezeichnen. Eine weitere Erschwernis war die starke Beleuchtung, die erforderlich war, um eine ausreichende Bildqualität zu erreichen. Die Aufzeichnung von Pupillenbewegungen unabhängig vom Pupillenlichtreflex war so nicht möglich. Zudem war der Spielraum für eine messbare Pupillenoszillation durch den bereits stark kontrahierten Sphinkter zu gering. Dies änderte sich, als in den späten 30er Jahren Aufnahmen im Infrarot-Licht möglich wurden.

Folge der ständigen Weiterentwicklung war eine Auswertung der Bilder schon während der eigentlichen Messung. Im Jahre 1941 wurde der „Infrarot-Reflex-Pupillometer“ vorgestellt, der erste Pupillograph mit so genannter „online“-Auswertung. Der Infrarot-Reflex-Pupillometer konnte mittels einer Fotozelle von der Iris reflektiertes Infrarotlicht messen und auf einem Oszillographen darstellen. Je nach Durchmesser der Pupille wird mehr oder weniger Licht von der Iris zurück geworfen. Das System war relativ einfach, später kamen allerdings einige Nachteile zum Vorschein. Es stellte sich heraus, dass sich die Lichtreflektion der Iris nicht, wie angenommen, proportional zur belichteten Fläche verhält. Beeinflusst wurden die

Messungen zudem von Augenbewegungen und Augenfarbe der Probanden (Loewenfeld 1993).

Erst mit dem „Flying Spot Scanner“ war ab 1957 eine exakte Messung der Pupillenweite möglich. Bei diesem Verfahren wurde ein Streifenmuster über der Iris bewegt. Die Zeit, in der die Reflektion des Streifenmusters verändert wurde, war dabei proportional zum Pupillendurchmesser. Selbst heutige Systeme erreichen nicht alle Möglichkeiten dieses Systems, welches aber mechanisch sehr anspruchsvoll und schwierig zu bedienen war. Der Entwickler Otto Lowenstein gilt heute noch als Pionier auf dem Gebiet der Pupillographie (Thompson 2005).

Mit der Entwicklung von Videotechnik und digitaler Bildverarbeitung entstand die Infrarot-Video-Pupillographie, die heute als Standardmethode für die Analyse von Pupillenaktivitäten gilt. Mit computergestützten Auswertungen konnten die Probleme bei Augenbewegungen oder Lidschluss minimiert werden. Zudem erlangte das Verfahren eine größere Objektivität, da alle relevanten Parameter unabhängig von einem Behandler vom Computer berechnet werden.

1.2.2.2 Der Pupillographische Schläfrigkeitstest

Der Pupillographische Schläfrigkeitstest (PST) basiert genau auf diesem System der Infrarot-Video-Pupillographie. Er wurde von der Arbeitsgruppe Wilhelm entwickelt und 1997 durch die Firma AMTech lizenziert. Im Mittelpunkt dieses Verfahrens steht eine besondere Software, die nach Messende eine automatische Auswertung durchführt. Mit Hilfe eines speziellen Algorithmus ist es auf diese Weise auch möglich, die Pupillenweite bei Störfaktoren, wie Augenbewegung oder Lidschluss, immer exakt zu bestimmen. Die aufgezeichnete Pupillenoszillation wird üblicherweise mittelwertig als Pupillenunruhe-Index (PUI) in Millimetern pro Minute [mm/min] angegeben. Eine nähere Beschreibung zum Aufbau des PST folgt in Kapitel 4.2.

Erstmals konnte Lowenstein anhand des PST bestätigt werden, der vermutet hatte, dass das Auftreten von Schläfrigkeitwellen direkt mit fortschreitendem Schlafentzug zusammenhängt (Wilhelm *et al.* 1998b). Mit dem Pupillographischen

Schläfrigkeitstest ist also eine Quantifizierung der Schläfrigkeit bzw. eine objektive Aussage zur Vigilanz eines Patienten möglich.

Seit seiner Entwicklung 1997 war der PST Schwerpunkt vieler wissenschaftlicher Studien. So existieren seit dem Jahr 2001 geschlechtsunabhängige Normwerte des Pupillographischen Schläfrigkeitstest für gesunde Probanden der Altersgruppen 20 bis 60 Jahre (Wilhelm *et al.* 2001).

Die Reliabilität des Verfahrens wurde an 38 männlichen Normalpersonen überprüft. Verglichen wurden die PST-Ergebnisse mehrerer Sitzungen mit gleichen Untersuchungsbedingungen, gleichem Patienten und gleichem Behandler. Dabei korrelierten die Daten signifikant und der PUI stellte sich als gut reproduzierbare Größe heraus (Luedtke *et al.* 2000).

Ebenso erweist sich der PST heute in der Schlafmedizin zur objektiven Therapiekontrolle bei Schlafstörungen als äußerst wertvoll. So stellte man fest, dass Patienten mit Hypersomnien wesentlich höhere Werte im PST aufweisen, als gesunde Probanden (Wilhelm *et al.* 1998c). Anhand der PST-Daten wurde eine objektive Therapiekontrolle bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom, die mit nächtlicher Beatmung behandelt werden, möglich (Wilhelm *et al.* 1998a).

Gleich mehrere Studien deuten auf Zusammenhänge zwischen den Daten des PST und den Ergebnissen anderer schläfrigkeitsbezogener Messverfahren hin. So fanden Pohl und Mitarbeiter signifikante Beziehungen der PST-Werte zur Einschlaf latenz im Multiplen Schlaf Latenz Test (Pohl *et al.* 1998).

Aber auch Übereinstimmungen zu den subjektiven Verfahren zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit, wie der Stanford-Schläfrigkeitsskala oder der Epworth-Schläfrigkeits-Skala sind bekannt (Körner *et al.* 1998).

Der Pupillographische Schläfrigkeitstest gilt heute als Goldstandard zur Diagnostik von schläfrigkeitsbezogener Einschränkungen in der Schlafmedizin und wird auch in Verkehrskontrollen regelmäßig eingesetzt. Gegenüber klassischen Verfahren, wie dem MSLT oder dem MWT, konnte sich der PST durch seine deutlich höhere Ökonomie durchsetzen. Für eine Messung werden lediglich ein abgedunkelter und ruhiger Raum, elf Minuten Zeit sowie der Pupillograph benötigt. Unter Berücksichtigung der relativ kurzen Entwicklungszeit liegen zudem bereits umfangreiche Prüfungen der testtheoretischen Kriterien vor (Weeß *et al.* 2000).



Abbildung 1.3: Aufbau des Pupillographischen Schläfrigkeitstests (PST), Foto: AMTech

1.3 Studienrelevante Krankheitsbilder

Die Ursachen für eine verminderte Vigilanz am Tag können äußerst vielfältig sein und sind detailliert in Kapitel 1.1.2 beschrieben. Neben primär schlafmedizinischen Erkrankungen wie Insomnien, Hypersomnien oder dem Restless-Legs-Syndrom, werden zahlreiche andere neurologische Erkrankungen in der Literatur ebenfalls immer wieder mit erhöhter Tagesschläfrigkeit in Zusammenhang gebracht. Hier tauchen Schlafstörungen als Folge oder Begleitsymptom der eigentlichen Erkrankung auf und werden dann als sekundäre Schlafstörungen bezeichnet. Neben dem Schlafapnoe-Syndrom werden auch degenerative Nervenerkrankungen, Demenz, Parkinson-Syndrom oder Epilepsie in Verbindung mit nicht erholsamen Schlaf diskutiert (Becker *et al.* 2004). Weiter haben auch psychische Faktoren insbesondere bei Depressionen, Schlafhygiene, Medikamentennebenwirkungen sowie Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch Auswirkungen auf die Wachheit am Tag (Landwehr *et al.* 1998).

Um bei erhöhter Tagesschläfrigkeit das zugrunde liegende Krankheitsbild zu diagnostizieren, ist häufig eine rein neurologische Untersuchung nicht ausreichend. Erst durch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Fachbereichen, hauptsächlich der Inneren Medizin, der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde oder der Psychiatrie, ist es dann möglich die Ursachen erkennen und therapieren zu können (Kotterba *et al.* 2007).

Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten aller, wegen einer unspezifisch angegebenen „Schläfrigkeit“, untersuchten Patienten der Neurologischen Klinik Kaiserslautern aus einem Zeitraum von 5 Jahren (2003 – 2008) ausgewertet. Dabei haben sich die folgenden Krankheitsbilder als besonders relevant herausgestellt:

1.3.1 Schlafstörungen

Der Befund „Schlafstörung“ zählt zu den häufigsten Diagnosen überhaupt, etwa 10 % der Bevölkerung westlicher Industrienationen sind von solchen Beschwerden betroffen (Ohayon 1996).

Mit dem Begriff des „nicht erholsamen Schlags“ wurde die Funktion des Schlags für Befinden und Leistungsfähigkeit am Tag in den Vordergrund gestellt (Clarenbach 2008). Nicht erholsamer Schlaf führt zu starken Beeinträchtigungen der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit und ist mit Unruhegefühlen, Reizbarkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung und Tagesschläfrigkeit verbunden.

Klassischerweise werden Schlafstörungen nach ihrer Symptomatik eingeteilt in Insomnien, den Ein- und Durchschlafstörungen, Hypersomnien, die sich in Form von exzessiver Schläfrigkeit während der Wachphase bemerkbar machen und Parasomnien, die als Störungen der Motorik vor allem beim Schlafstadienwechsel auftreten.

In der Zwischenzeit existieren mehrere Systeme zur Klassifikation der Schlafstörungen, bei denen die Einteilung der Schlafstörungen grundsätzlich in primäre und sekundäre Insomnien erfolgt. Unter primären Schlafstörungen versteht man Beschwerden, die als eigenständiges Störungsbild vorliegen und denen ursächlich keine andere körperliche oder psychische Erkrankung zu Grunde liegt. Treten Schlafstörungen dagegen als Folge oder Begleitsymptom neurologischer,

psychischer oder internistischer Erkrankungen auf, werden sie als sekundäre Schlafstörungen bezeichnet.

Die „International Classification of Sleep Disorders“ (ICSD) ist ein in der Schlafmedizin entwickeltes und angewandtes Klassifikationssystem, das insgesamt 88 klar definierte Schlaf-Wach-Störungen unterscheidet.

Im „Diagnostischen und Statistischen Handbuch Psychischer Störungen“ (DSM) werden primäre Schlafstörungen (Dyssomnien, Parasomnien), Schlafstörungen im Rahmen einer psychiatrischen Erkrankung und anderen Schlafstörungen voneinander abgegrenzt (American Psychiatric Association 2000).

Für den klinischen Gebrauch hat sich jedoch die ICD-10-Klassifikation der WHO durchgesetzt, die nicht-organische (Dyssomnien, Parasomnien) von organischen Schlafstörungen, wie Schlafapnoe- oder Restless-Legs-Syndrom abgrenzt.

Zur diagnostischen Abklärung einer primären Insomnie werden neben der routinemäßigen Schlafanamnese auch Schlaftagebücher sowie Schlafragebögen eingesetzt. Eine Polysomnographie im Schlaflabor kommt erst als letzter diagnostischer Schritt, wenn alle anderen diagnostischen und therapeutischen Bemühungen fehlgeschlagen sind, zum Einsatz. Dieses Verfahren erlaubt die Erfassung verschiedener Schlafstadien, Beinbewegungen und Atmungsstörungen während des Schlafs. Dadurch können mögliche organische Ursachen festgestellt werden, die im Rahmen von Anamnese und Untersuchung nicht erkannt werden konnten. Um die diagnostischen Kriterien einer nicht-organischen Insomnie nach ICD 10 zu erfüllen, sind das Vorliegen von Ein- bzw. Durchschlafstörungen oder eines nicht erholsamen Schlafs für die Dauer von mindestens einem Monat erforderlich. Alle organischen oder psychischen Erkrankungen als Ursache der Schlafstörung müssen ausgeschlossen werden können. Ebenso muss eine negative Auswirkung auf die Befindlichkeit am Tag gegeben sein (Riemann *et al.* 2007).

Eine paradoxe Insomnie oder Fehlbeurteilung des Schlafs wird dann diagnostiziert, wenn sich ein Patient über mehr als drei Monate schlaflos erlebt, objektiv aber gut schläft und auch nicht von einem gestörten Tag berichtet (Clarenbach 2008).

Behandlungsbedarf besteht also nur dann, wenn neben einer Störung des Nachtschlafs auch über eine starke Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit oder Leistungsfähigkeit geklagt wird. Die Therapie primärer Schlafstörungen besteht im Einsatz von schlafinduzierenden Substanzen, wie Benzodiazepine oder

Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, die aber nicht über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen eingenommen werden sollten. Spricht die Therapie nach einem Monat nicht an, und bleibt der Patient weiterhin schlaflos, sollte eine differenziertere schlafmedizinische Diagnostik vorgenommen werden. Zusätzlich gibt es verhaltensmedizinische Strategien zur Erlernung von Entspannungstechniken oder Verbesserung der Schlafhygiene bzw. Schlaf-Wach-Strukturierung.

Im Fall von sekundären Schlafstörungen besteht die Behandlung in der Therapie der körperlichen, neurologischen oder psychiatrischen Grunderkrankung (Mayer *et al.* 2005).

1.3.2 Schlafapnoe - Syndrom

Das Schlafapnoe-Syndrom gehört als schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) zur Gruppe der organisch begründeten Schlafstörungen. Als Schlafapnoe wird ein Atemstillstand im Schlaf von mehr als 10 Sekunden Dauer definiert (Rasche *et al.* 1999).

Es werden zentrale Schlafapnoe und obstruktive Schlafapnoe (OSAS) unterschieden. Die zentrale Apnoe entsteht durch ein Ausbleiben der Atmungsmuskeltätigkeit bzw. einer Störung des zentralen Atmungsimpulses, während obstruktive Apnoe auf einen Verschluss der oberen Luftwege, bei vorhandener Aktivität der Atmungsmuskulatur, zurückzuführen ist. Kommen bei einem Patienten beide Formen vor, spricht man von gemischter Apnoe (Soler, Tamm 1995).

Sowohl bei der obstruktiven wie auch bei der zentralen Form der Schlafapnoe kommt es zu einer Abnahme der Sauerstoffsättigung im Blut. Durch diese Mangelversorgung wird ausgehend vom Gehirn eine Weckreaktion des Körpers, ein sogenanntes Arousal, ausgelöst. Ohne diese Aufwachreaktion, als letzte respiratorische Reaktion auf die Apnoe, könnte es zu schweren Hypoxämien oder sogar zum Tod kommen (White 1995). Durch die Aufwachreaktion werden die Atemwege wieder freigegeben, die Atmung setzt ein, und es kommt zu einer Normalisierung der Sauerstoffversorgung. Die Patienten schlafen meist direkt nach dem Arousal wieder ein und können sich nicht an die nächtlichen Aufwachphasen

erinnern. Je nach Ausprägung und Schweregrad der Apnoe kann sich dieser Zyklus bis zu 30-mal pro Stunde und bis zu 500-mal pro Nacht wiederholen. Dadurch wird die physiologische Struktur des Schlafs zerstört, und es kommt zu Auswirkungen auf die Tagesbefindlichkeit.

Als Leitsymptome der Schlafapnoe gelten eine erhöhte Tagesschläfrigkeit, erhöhte Einschlafneigung am Tag, sowie Konzentrations- bzw. Aufmerksamkeitsstörungen. Bei der obstruktiven Form des Schlafapnoe-Syndroms wird zusätzlich lautes, unregelmäßiges Schnarchen beobachtet (Peter *et al.* 1992).

Die Verdachtsdiagnose eines Schlafapnoe-Syndroms ergibt sich aus der Patientenanamnese und der klinischen Untersuchung und wird endgültig mittels polysomnographischer Untersuchung in einem Schlaflabor diagnostiziert.

Die geschätzte Prävalenz bei Erwachsenen im mittleren Alter beträgt etwa 1 - 4 %.

Männer sind aber wesentlich häufiger betroffen als Frauen (Walther, Bardenheuer 2001). Das zentrale Schlafapnoe-Syndrom ist sehr selten und stellt weniger als 10% der gesamten Schlafapnoe-Syndrome dar (Roehrs *et al.* 1995).

Für das Schlafapnoe-Syndrom finden sich Begleitumstände bzw. Begleiterkrankungen, die zu der Erkrankung beitragen oder als Ursache in Frage kommen. So kommen beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom zum einen anatomische Faktoren, wie Adipositas, Makroglossie, Nasenseptumdeviation oder Tonsillenhypertrophie, zum anderen aber auch Begleitumstände wie Diabetes mellitus, Hypothyreose, Alkohol oder Medikamente als Auslöser in Frage. Dagegen spielen beim zentralen Typ der Schlafapnoe eher Begleiterkrankungen, wie Myasthenia gravis, Tumor oder Hirnstamminfarkt, eine Rolle (Walther, Bardenheuer 2001).

Therapie der Wahl beim behandlungsbedürftigen OSAS ist die CPAP-Therapie. Bei diesem Verfahren wird über einen positiven Druck in den Atemwegen eine Obstruktion während des Einatmens verhindert. Dadurch wird die Atmung normalisiert und für ein Ausbleiben der kurzfristigen Aufweckreaktionen gesorgt (Heinzer, Aubert 2007). Leider ist eine CPAP-Therapie bei zentralen Apnoen wesentlich weniger wirksam als beim OSAS (Bradley *et al.* 2005). Daher sollten grundsätzlich alle Patienten mit einem Schlaf-Apnoe-Syndrom auf die Einnahme sedierender Medikamente oder Alkohol verzichten, die den Muskeltonus der oropharyngealen Muskulatur herabsetzen. Bei adipösen Patienten sollte immer eine

Gewichtsreduktion angestrebt werden. Für Patienten mit einer pathologisch-anatomischen Ursache ist eine chirurgische Sanierung empfehlenswert (Verse *et al.* 2008).

1.3.3 Chronisches Müdigkeitssyndrom

Das Chronische Müdigkeitssyndrom (CFS) wird oft auch als Erschöpfungssyndrom (Chronic-Fatigue-Syndrome) bezeichnet. Obwohl das CFS laut der ICD 10 Klassifikation der WHO zu den Krankheiten des Gehirns gezählt wird, gibt es bisher keine Hinweise für eine tatsächliche Erkrankung des Gehirns.

Nach klinischer Definition versteht man unter dem Chronischen Müdigkeits-Syndrom keine definierte - in ihrer einheitlichen Ursache bekannte - Krankheit, sondern ein Syndrom mit stark einschränkenden Müdigkeits- bzw. Erschöpfungszuständen, meistens in Kombination mit unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Kurzzeitgedächtnisstörungen, Schlafstörungen und Muskelschmerzen.

Laut einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2002 sind in Deutschland etwa 300 000 Menschen vom Chronic-Fatigue-Syndrom betroffen. Die meisten Patienten erkranken dabei im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, wobei Frauen häufiger betroffen sind (Grabar 2002).

Das Chronische Erschöpfungssyndrom kann bislang durch keine diagnostischen Labortests oder objektive technische Verfahren nachgewiesen werden. Erschwerend für die Diagnose dieser Erkrankung kommt hinzu, dass fast alle typischen Symptome auch andere Krankheiten begleiten.

Als klinisch besonders wichtig haben sich die Abgrenzung von psychischen Störungen, Schlafapnoe oder Narkolepsie herausgestellt. Erst nach Ausschluss aller in Frage kommenden organischen oder psychiatrischen Ursachen für chronische Müdigkeit, kann die Diagnose „Chronisches Müdigkeitssyndrom“ gestellt werden.

Die Ursachen des CFS sind zur Zeit noch nicht bekannt. Es werden sowohl Immunfehlfunktionen oder -defekte, hormonelle Störungen als auch psychische Faktoren, anhaltender Stress oder Umwelteinflüsse diskutiert. Die Beobachtung, dass der Erkrankung häufig Virusinfektion vorangehen, führte zum Verdacht einer

zugrunde liegenden chronischen Virusinfektion und der Bezeichnung „Postvirales Müdigkeitssyndrom“ (Ewig, Dengler 1990). Allerdings konnte bisher weder ein spezieller Virus als Ursache gefunden noch der Nachweis einer zugrunde liegenden Störung im Immunsystems erbracht werden (Sanders, Korf 2008).

Da momentan keine allgemein anerkannte kausale Therapie für die Behandlung des Chronischen Müdigkeitssyndroms existiert, fehlen auch allgemeine Therapieempfehlungen oder Leitlinien. Meist erfolgt die Behandlung sehr individuell und bezogen auf vorhandene Symptome. Dazu gehören der Ausgleich von Mangelzuständen, die Behandlung chronischer Infektionen, immunologische Therapien, Ernährungsumstellung, Physiotherapie, Schmerztherapie und auch Psychotherapien im Fall von vorhandenen Depression oder Angststörungen.

1.3.4 Borreliose

Unter Borreliose oder der Lyme-Krankheit versteht man eine Infektionserkrankungen, die durch das Bakterium „Borrelia burgdorferi“ verursacht wird. Borrelien werden durch Zecken übertragen, daher tritt die Krankheit hauptsächlich dort auf, wo infizierte Zecken vorkommen. Nach Untersuchungen aus Deutschland ist nach einem Zeckenstich bei 2,6 - 5,6 % der Betroffenen mit einer Ausbildung spezifischer Antikörper und bei 0,3 - 1,4 % mit einer manifesten Erkrankung zu rechnen (Kaiser 2000).

Eine Borrelieninfektion wird in mehrere Stadien unterteilt, die sowohl einzeln als auch nacheinander auftreten können. Im ersten Stadium zeigt sich als Leitsymptom der Infektion eine lokale Hautrötung „Erythema migrans“ gefolgt von allgemeineren Symptomen wie Krankheitsgefühl, Fieber, Kopfschmerzen oder Nachtschweiß. Dieses Frühstadium tritt nur wenige Tage bis Wochen nach der Infektion auf. Mehrere Wochen bis Monate nach dem Zeckenstich kann die Infektion auf das Nervensystem (Neuroborreliose), die Gelenke oder das Herz übergreifen. In diesem zweiten Stadium können Koordinations- und Gefühlsstörungen sowie Lähmungen auftreten. Seltener sind Entzündungen am Herzen mit daraus folgenden Herzrhythmusstörungen. Im dritten Stadium der Borrelioseinfektion kann es nach Monaten bis Jahren zu einer chronischen Manifestation an Haut, Gelenken (Lyme-

Arthritis) und Nervensystem kommen. Klinisch hat diese Einteilung allerdings nur wenig Bedeutung, da selten alle Infektionsstadien durchlaufen werden (Rauer *et al.* 2005).

Insbesondere im zweiten und dritten Stadium treten häufiger neurologische Komplikationen auf. Nach dem Erythema migrans ist die Neuroborreliose die zweithäufigste Manifestationsform einer Infektion mit „*Borrelia burgdorferi*“. Die Abgrenzung einer Neuroborreliose von einer klinisch stummen Infektion ist nur durch eine Liquoruntersuchung und den Nachweis von Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* möglich (Woessner *et al.* 1998).

Laut einer Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird neben diesen gesicherten Manifestationen der Neuroborreliose auch die Bedeutung chronischer unspezifischer Beschwerden im Zusammenhang mit einer positiven Borrelienserologie diskutiert. Als besonders interessant im Zusammenhang mit dieser Studie erscheint das Auftreten von sekundären Schlafstörungen infolge der Erkrankung. Klinische Verlaufsuntersuchungen und epidemiologische Studien weisen aber darauf hin, dass die genannten unspezifischen Beschwerden nach einer Lyme-Borreliose nicht häufiger auftreten als bei Kontrollpersonen bzw. nach anderen Erkrankungen (Rauer *et al.* 2005).

Die einzige Therapie einer nachgewiesenen Borrelieninfektion besteht in der Gabe von Antibiotika. Der Zeitraum der Antibiose liegt dabei, abhängig von den Symptomen der Erkrankung, in der Regel zwischen zwei und drei Wochen. In vielen Fällen heilt die Erkrankung aber auch ohne Behandlung und ohne bleibende Schäden spontan aus. Eine frühzeitige Therapie senkt jedoch das Risiko einer Nerven- oder Organbeteiligung.

1.3.5 Depressionen

Depressionen werden in der Medizin zu den affektiven Störungen gezählt. In der Klassifikation der WHO (ICD 10) wird die genaue Krankheitsbezeichnung als „depressive Episode“ oder „rezidivierende depressive Störung“ angegeben. Depressionen machen sich im Allgemeinen durch die Verbindung gleich mehrerer Symptome bemerkbar.

Betroffene erleben eine dauerhaft gedrückte, depressive Stimmungslage, verlieren oft jegliches Interesse sowie die Fähigkeit zur Freude. Zusätzlich leiden diese Patienten häufig unter einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Depressionen gehen in vielen Fällen aber auch mit einer Reihe unspezifischer Symptome, wie Konzentrationsstörungen, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle oder suizidalen Gedanken, einher. Zum Gegenstand dieser Studie wurde das Krankheitsbild der Depression, da auch Schlafstörungen immer wieder als Begleitsymptom auftauchen.

In Deutschland waren im Jahr 1999 etwa 11 % der 18 bis 65-jährigen Personen von Depressionen betroffen, was einer Zahl von ca. 6 Millionen Patienten entspricht. Damit sind Depressionen die am häufigsten auftretende psychische Erkrankung und die Fallzahlen steigen weiter an (Wittchen, Jacobi 2006).

Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome ist eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer zu bezeichnen. Während die „depressive Episode“ eine zeitlich begrenzte, jedoch mindestens 2 Wochen andauernde, Störung beschreibt, ist die „rezidivierende depressive Störung“ durch wiederholtes Auftreten depressiver Episoden charakterisiert. Die einzelnen Episoden liegen meist in einem Zeitraum von 3 bis 12 Monaten und werden typischerweise durch belastende Ereignisse im Leben der Betroffenen ausgelöst.

Da die Symptome der Depression in unterschiedlicher Zusammensetzung, Dauer, Intensität und Häufigkeit auftreten können, ist die Diagnose schwierig. Häufig werden Depressionen von einer anderen Erkrankung verdeckt und deshalb nicht erkannt. Daher gehört zur Diagnose einer Depression, neben einer ausführlichen Anamnese, auch eine Untersuchung des Nervensystems, der inneren Organe sowie eine Überprüfung der aktuellen Medikation des Patienten. Laut ICD-10-Klassifikation der WHO müssen wenigstens zwei von drei Leitsymptomen vorhanden sein, um eine gesicherte Diagnose der „Depression“ stellen zu können. Als Leitsymptome wurden depressive Stimmungslage, Verlust von Interesse und Fähigkeit zur Freude sowie eine erhöhte Ermüdbarkeit definiert (World Health Organization 1993).

Ursachen, die zu einer Depression führen können, sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Man geht heute von einem Zusammenspiel von mehreren Ursachen aus. So spielen biologische, soziale wie auch psychologische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Depression. Entwicklungsgeschichtliche Erlebnisse

können ebenso wie aktuelle Ereignisse, Einnahme bzw. Absetzen von Medikamenten oder chronische Überbelastung bzw. Stress als Auslöser für eine depressive Episode gesehen werden. Viele Studien weisen zusätzlich auf die Beteiligung genetischer Faktoren hin, wobei der Einfluss dieser Disposition gering eingeschätzt wird (McGuffin *et al.* 1996).

Für die Therapie beim Vorliegen einer diagnostizierten Depression kommen die Psychotherapie, physikalische Maßnahmen oder eine medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva in Frage. Ziel aller Behandlungen ist ein vollständiges Abklingen der depressiven Stimmungslage. Häufig werden zu diesem Zweck medikamentöse und psychotherapeutische Behandlungsformen kombiniert. Die Behandlung von Depressionen ist heute häufig erfolgreicher als die Behandlung der meisten rein physischen Krankheiten.

1.3.6 Durchblutungsstörungen im Gehirn

Innerhalb der Gruppe „Durchblutungsstörungen im Gehirn“ wurden im Rahmen dieser Arbeit zerebrovaskuläre Krankheiten (ICD10 I67) wie zum Beispiel zerebrale Atherosklerose (ICD10 I67.2), Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome (ICD10 G45), Schlaganfall (ICD10 I64) sowie Hirninfarkt (ICD10 I63) zusammengefasst.

Schlaganfall, Hirninfarkt wie auch Zerebrale transitorische Ischämie beschreiben unterschiedliche neurologische Krankheitsbilder, die aber als wichtigste Gemeinsamkeit plötzliche Symptome nach einer auf das Gehirn begrenzten Durchblutungsstörung hervorrufen. Ein Schlaganfall wird immer verursacht durch einen plötzlich auftretenden Sauerstoffmangel infolge Minderdurchblutung des Gehirns. Unterscheiden lassen sich zum einen der ischämische Schlaganfall bzw. Hirninfarkt, dem ein Sistieren der Blut- und damit Sauerstoffversorgung im Gehirngewebe zu Grunde liegt; zum anderen der hämorrhagischer Infarkt auch als Hirnblutung oder Insult bezeichnet, der allerdings aufgrund der raumfordernden Einblutung sekundär ebenfalls zu einer Ischämie führt. Diese Minderdurchblutung führt zunächst zu einem Funktionsverlust und schließlich zum Absterben der Nervenzellen in den betroffenen Hirnregionen, dem Infarkt. Bedingt durch die große

Anzahl möglicherweise betroffener Hirnareale gibt es eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen. In seiner schlimmsten Form kann ein Schlaganfall auch innerhalb von Minuten zum Tod führen. Zeichen eines Schlaganfalls sind Sehstörungen, Schwindel und Gleichgewichtstörungen, Lähmungen oder Muskelschwäche, Kopfschmerzen sowie Verwirrung, Sprach- und Schreibstörungen. Diese Symptome können einzeln, treten aber häufig auch zusammen auf. In der Literatur gibt es zudem immer wieder Hinweise, wonach Schlafstörungen als Folge eines Schlaganfalls und dessen Intensivbehandlung auftreten können (Walder *et al.* 2007).

Ebenso variabel wie die Erscheinungsformen ist der zeitliche Verlauf eines Schlaganfalls. Die Symptome können nur Minuten oder Stunden andauern und werden dann als transitorisch ischämische Attacke (TIA) bezeichnet. Erst wenn solche Symptome über einen Zeitraum von 24 Stunden dauerhaft anhalten, wird von einem vollendeten Schlaganfall gesprochen. Da die Prognose und das Schlaganfallrezidivrisiko unabhängig von der Symptombdauer sind, wird auch eine TIA bereits als Schlaganfall bezeichnet und auch identisch behandelt.

Während Schlaganfall, Hirninfarkt und TIA einen akut lebensbedrohlichen Zustand beschreiben, ist die zerebrale Atherosklerose dagegen eine Erkrankung des Arteriensystems im Gehirn, die sich langsam entwickelt und über viele Jahre blande verläuft. Wie bei der allgemeinen Atherosklerose oder Arteriosklerose ist die zerebrale Atherosklerose, durch eine chronisch fortschreitende Degeneration der Arterien im Gehirn, mit Veränderungen der Gefäßwand gekennzeichnet. Aufgrund von Bindegewebewucherungen, Einlagerungen von Cholesterin, Fettsäuren sowie Kalk und durch Akkumulation von Kollagen kommt es zu einer Verhärtung und Verdickung der Gefäßwände, was mit Verengungen und einer abnehmenden Elastizität der Gefäße einhergeht. Erst im Endstadium macht sich die zerebrale Atherosklerose als transitorisch ischämische Attacke, Schlaganfall oder Hirninfarkt bemerkbar.

Der Schlaganfall zählt zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland und ist mit 9,5% die dritthäufigste Todesursache. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu, wobei Männer in fast allen Altersstufen etwa 30% häufiger betroffen sind als Frauen (Hacke *et al.* 2005).

Mit Hilfe einer Computertomographie (CT) kann heute bereits sicher zwischen hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen unterschieden werden. Hirnblutungen sowie ein Großteil der Subarachnoidalblutungen sind unmittelbar nach Auftreten in einer kranialen Computertomographie (CCT) festzustellen. Neurosonologische Methoden wie Duplex- und Dopplersonographie helfen bei der Auffindung der Ursache eines Schlaganfalls, wie beispielsweise Stenose der großen Gehirnarterien.

Anhand der Symptome kann nicht zwischen einer TIA und einem Schlaganfall unterschieden werden. Die Behandlung einer TIA orientiert sich daher an der Therapie des Schlaganfalls. In beiden Fällen ist eine Diagnostik ohne zeitliche Verzögerung zwingend, um das Gehirn vor dauerhaften Schäden bewahren zu können. Nach Möglichkeit sollte die Erstversorgung dabei in einer Spezialstation für Schlaganfallpatienten, einer so genannten „Stroke Unit“ erfolgen, um mit Hilfe einer schnellen und optimalen Diagnostik die bestmögliche Therapie festzulegen. Einige der Ursachen von TIA und Schlaganfall können mit Erfolg behandelt werden. Gerinnungshemmende Medikamente können beispielsweise bei Vorhofflimmern oder Arteriosklerose eingesetzt werden, um die Gefahr einer kardialen Embolie zu minimieren oder ein eventuell vorhandenes Blutgerinnsel aufzulösen. Bei Verengungen der versorgenden Gefäße kann die Durchblutung des Gehirns durch einen chirurgischen Eingriff wieder verbessert werden.

1.3.7 Epilepsie

Nach den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie beschreibt Epilepsie einen chronischen Zustand des Gehirns, der durch eine abnorm erhöhte Neigung zu epileptischen Anfällen charakterisiert ist (Elger *et al.* 2005). Die Diagnose "Epilepsie" wird entweder nach Auftreten mehrerer epileptischer Anfälle oder nach dem Auftreten eines epileptischen Anfalls und gleichzeitigem Nachweis einer erhöhten Neigung epileptische Anfälle hervorzubringen gestellt.

Epileptische Anfälle sind plötzlich auftretende Verhaltens- oder Befindensstörungen als Folge abnorm exzessiver oder synchroner Entladungen ausreichend großer Neuronengruppen ohne vorausgehende erkennbare Ursache. Dagegen erlaubt das

Auftreten einzelner bzw. wiederholter epileptischer Anfälle, die durch identifizierbare unspezifische anfallfördernde Bedingungen ausgelöst wurden, nicht die Diagnose einer Epilepsie. Eingeteilt werden Epilepsien in fokale bzw. partielle sowie generalisierte Anfälle. Nach dieser Anfallsklassifikation wird ein epileptischer Anfall als generalisiert bezeichnet, wenn der Verlauf und die Symptome keine Hinweise auf eine begrenzte Lokalisation im Gehirn geben und keine Zeichen eines lokalen Beginns wahrnehmbar sind. Sobald allerdings Zeichen für einen Beginn des Anfallsgeschehens in einer umschriebenen Region des Gehirns erkennbar sind, spricht man von einem fokalen- oder Herdanfall. Epilepsien mit fokal eingeleiteten, sekundär generalisierten Anfällen gehören ebenfalls zu den fokalen Epilepsien.

Die Symptome einer Epilepsie unterscheiden sich je nach ihrem Ursprungsort im Gehirn. Typisch für einen generalisierten Anfall sind Bewusstseinsstörungen mit Gedächtnisverlust, Sturz, Zungenbiss sowie Verkrampfung und anschließend rhythmischen Krämpfen des gesamten Körpers. Einfach fokale Anfälle treten dagegen ohne Bewusstseinsstörungen auf. Es kommt zu isolierten motorischen oder sensiblen Störungen wie Missempfindungen, Taubheitsgefühle und Zuckungen der Extremität auf. Zusätzlich kann es zu eher unspezifischen Symptomen wie Geräuschwahrnehmungen, Schweißausbrüchen, Blässe, Übelkeit oder Harnabgang kommen. Weitere begleitende Symptome einer Epilepsie, wie Angststörungen, erhöhte Reizbarkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, erhöhte Tagesschläfrigkeit oder schmerzhaft Muskelsensationen, sind nicht selten (Beyenburg, Schmidt 2005; Walder *et al.* 2007).

Als Auslöser der Epilepsien lässt sich keine einheitliche Ursache festmachen. Unterschieden werden idiopathische Epilepsien, bei denen keine krankhaften Veränderungen des Gehirns vorliegen, von symptomatischen Epilepsien, die als Folge einer zugrunde liegenden Krankheit oder Hirnschädigung auftreten. Bei Epilepsien vom kryptogenen Typ wird eine symptomatische Epilepsie vermutet, ohne dass jedoch der Nachweis der Grunderkrankung erbracht wurde (Elger *et al.* 2005).

Man geht heute davon aus, dass etwa 4 – 10% aller Kinder und Jugendlichen irgendwann einen epileptischen Anfall, beispielsweise in Form eines Fieberkrampfs, erleiden. Im Alter von 20 Jahren wird aber nur bei etwa 1% die Diagnose „Epilepsie“, also sich wiederholende epileptische Anfälle, gestellt (Hauser 1994).

Für die Diagnose einer „Epilepsie“ steht neben der Familienanamnese vor allem die Untersuchung nach möglichen Vorerkrankungen im Mittelpunkt, die eine symptomatische Epilepsie verursachen könnten. Ebenso haben die klinische Analyse und die Beurteilung des Anfallsbilds eine zentrale Bedeutung für die Diagnose von Epilepsien. Die elektrophysiologischen Veränderungen sind bei den meisten epileptischen Anfällen im Oberflächen-EEG nachweisbar. Da Anfälle aber nur sehr selten und meist zufällig während EEG-Untersuchungen auftreten, wird die Diagnose epileptischer Anfälle in der Regel hauptsächlich auf der Grundlage der Anfallsanamnese gestellt. In seltenen Fällen werden Schlafentzug oder Flackerlichtstimulation als Methoden zur gewollten diagnostischen Provokation eines Anfalls angewandt. Veränderungen am Hirngewebe als Auslöser einer symptomatischen Epilepsie können mit Hilfe einer Computertomographie (CT) ausgeschlossen werden.

Ziel der Therapie einer Epilepsie ist die völlige Anfallsfreiheit mit möglichst wenigen oder ohne Nebenwirkungen. Bei etwa der Hälfte aller Patienten kann dieses Ziel durch Antikonvulsiva erreicht werden, dabei bestimmt der Anfallstyp wesentlich die Auswahl der Medikamente. Kann ein Patient trotz konsequenter, jedoch erfolgloser Behandlung mit zwei adäquaten Antikonvulsiva, nicht auf eine tolerabel niedrige Anfallfrequenz eingestellt werden, ist eine Prüfung der Operabilität der Epilepsie indiziert (Elger *et al.* 2005).

1.3.8 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS), oft auch als Encephalomyelitis disseminata bezeichnet, ist neben der Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter. Es handelt sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems mit unterschiedlicher Ausprägung von Demyelinisierung und axonalen Schäden. Da die Entmarkungsherde im gesamten zentralen Nervensystem auftreten können, kann die Multiple Sklerose fast jedes neurologische Symptom hervorrufen. Klinisch verläuft die MS in den meisten Fällen schubförmig, wobei sich die Symptome eines Schubes innerhalb der ersten 6 - 8 Wochen häufig wieder zurückbilden. Typische Frühsymptome sind Sehstörungen, bedingt durch eine

einseitige Optikusneuritis, Sensibilitätsstörungen oder eine belastungsabhängige Schwäche der Beine (Weinshenker 1998).

Die MS gilt nach aktuellen Konzepten als Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, wobei das Immunsystem Strukturkomponenten der Myelinscheide einschließlich der Oligodendrozyten attackiert, die die Axone im Gehirn umhüllen (Ziemssen *et al.* 2006).

Unbehandelt kommt es bei etwa 40% der Patienten nach 10 Jahren zu einer schleichenden Zunahme der klinischen Symptome auch ohne zusätzliche Schübe, was als sekundäre Progredienz bezeichnet wird. Nur in wenigen Fällen verläuft die Krankheit primär progredient, das heißt beginnt bereits mit einer schleichenden Zunahme neurologischer Symptome.

In fast allen Fällen von Multipler Sklerose treten im Krankheitsverlauf Bewegungsstörungen wie Spastiken, Paresen, Koordinationsstörungen, Gangunsicherheiten oder Sprachstörungen auf, die in einzelnen Fällen zu schweren Behinderungen bis hin zum Tod führen können. Die Lebensqualität von MS-Patienten wird darüber hinaus durch Symptome wie abnorme Ermüdbarkeit (MS-Fatigue), Depressionen, Störungen des Antriebs, der Konzentration oder der Aufmerksamkeit sowie Schmerzen erheblich vermindert (Janardhan, Bakshi 2002; Lobentanz *et al.* 2004). Betroffene schildern diese Fatigue im Zusammenhang mit der Erkrankung als diffuses Erschöpfungsgefühl, können dabei jedoch in der Regel nicht unterscheiden, ob es sich um eine physische, mentale, affektive Komponente oder um erhöhte Tagesschläfrigkeit infolge einer Schlafstörung handelt (Krupp 2003). Die Multiple Sklerose ist weltweit die wichtigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die Prävalenz in Europa beträgt bis über 300 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner (Flachenecker, Zettl 2002). In Deutschland gibt es derzeit etwa 120.000 diagnostizierte MS-Kranke (Hein, Hopfenmueller 2000). Frauen sind in einem Verhältnis von 2 - 3 : 1 häufiger betroffen, die meisten Patienten erkranken zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Die erste Diagnose ergibt sich bei der MS aus der Krankengeschichte und einer neurologischen Untersuchung, in der verschiedene Funktionen von Gehirn und Rückenmark, wie beispielsweise Seh- und Tastfunktionen, Bewegung, Koordination, Muskelkraft, Reflexe oder Gedächtnisleistung, überprüft werden. Es können weitere Verfahren eingesetzt werden, um die Diagnose zu sichern. So gibt eine

Liquordiagnostik Aufschluss über entzündliche Veränderungen im zentralen Nervensystem. Charakteristische Veränderungen an erkrankten Nerven in Form einer gestörten Leitfähigkeit, lassen sich durch eine Elektroenzephalographie (EEG) anhand von visuell oder akustisch evozierten Potenzialen (VEP, AEP) sichtbar machen. Ebenfalls einen hohen Stellenwert für den Nachweis der Multiplen Sklerose hat die Magnetresonanztomographie (MRT). Mit diesem bildgebenden Verfahren sind bereits frühzeitig die typischen krankhaft veränderten Entzündungsherde erkennbar.

Multiple Sklerose ist heute noch nicht heilbar. Die gegenwärtigen Hauptziele der Behandlung sind die möglichst vollständige Rückbildung schubassoziierter Symptome, die Vorbeugung weiterer Schübe, Stabilisierung der funktionellen Einschränkungen, um die beste erreichbare Lebensqualität zu erhalten. Zunächst zielen daher fast alle Therapien in erster Linie auf eine Reduktion der entzündlichen Krankheitsaktivität ab. Allerdings spielt die stadiengerechte optimale Behandlung von krankheitsassoziierten Symptomen ebenfalls eine große Rolle. Bei einem akuten Krankheitsschub kann die Gabe von hochdosierten Entzündungshemmer (Glucocorticoiden) die Rückbildung von Symptomen initiieren und beschleunigen. Ziel der Langzeittherapie dagegen ist es mit Substanzen, die das Immunsystem beeinflussen, neue neurologische Defizite zu verhindern, eine Verschlechterung bestehender Defizite zu verzögern sowie die Häufigkeit und Dauer von einzelnen Krankheitsschüben zu verringern (Rieckmann, Toyka 2005).

1.3.9 Parkinson - Syndrom

Das Parkinson-Syndrom ist eine langsam fortschreitende neurologische Erkrankung und zählt zu den degenerativen Erkrankungen des extrapyramidalmotorischen Systems. Im Verlauf der Krankheit kommt es zu einem progredienten Verlust bestimmter Nervenzellen der substantia nigra im Hirnstamm, die für die Produktion des neurochemischen Überträgerstoffs Dopamin verantwortlich sind. Die Ursachen für dieses Absterben von Nervenzellen beim Parkinson-Syndrom sind unbekannt. Es resultiert ein Mangel an Dopamin, der zu einem funktionellen Ungleichgewicht im Neurotransmittersystem der Basalganglien führt, die an der Kontrolle der

willkürlichen und unwillkürlichen Bewegung beteiligt sind. Dieses Ungleichgewicht bedingt in der Folge eine Beeinträchtigung der motorischen Funktionen und damit die typischen Symptome der Erkrankung. Definiert wird das Parkinson-Syndrom als gemeinsames Vorliegen einer Akinese (Bewegungsarmut bzw. -verlangsamung) zusammen mit einem weiteren Hauptsymptom wie Muskelsteifheit (Rigor), Zittern in Ruhe (Ruhetremor) oder posturale Instabilität (Gang- oder Gleichgewichtsstörungen). Neben diesen Kardinalsymptomen können weitere Begleitsymptome, wie beispielsweise Dysästhesien bzw. Schmerzen, Depressionen oder Demenz auftreten.

Weitere unspezifische Beschwerden bei einem Parkinson-Syndrom können Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Gliedmaßen, Depression und Angst, Benommenheit sowie Sprachstörungen oder Schluckbeschwerden sein. Etwa 60% der Parkinson-Patienten klagen über Schlaflosigkeit bzw. nicht erholsamen Schlaf (Gjerstad *et al.* 2007).

Die Parkinson-Syndrome werden in vier Gruppen klassifiziert. Mit ca. 75 % der häufigste aller Parkinson-Syndrome ist der idiopathische Typ. Eher selten dagegen ist der vererbte, familiäre Typ. Alle Parkinson-Syndrome, die in ihrer Ursache bekannt sind, werden als symptomatischer (sekundärer) Parkinson oder als Parkinson im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen bezeichnet.

Die Parkinson Krankheit ist vorwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 60 Jahren, die Häufigkeit nimmt allerdings mit dem Alter zu. In Deutschland sind etwa 100 bis 200 Patienten von 100.000 Einwohnern vom Parkinson-Syndrom betroffen (Oertel *et al.* 2008).

Die Diagnose des „Parkinson-Syndrom“ kann mit Hilfe des L-Dopa-Test gestellt werden. Mit der Gabe einer bestimmten Menge L-Dopa lässt sich dabei die Symptomatik der Parkinson-Krankheit positiv beeinflussen. Neben diesem Verfahren sind zur Diagnostik auch noch funktionelle bildgebende Verfahren (CT) geeignet, um eine Reihe von Differenzialdiagnosen ausschließen zu können. Bereits im Frühstadium der Erkrankung stellen diese Tests eine Möglichkeit der Diagnostik dar. Neben diesen aufwendigen Testverfahren kann aufgrund der erwähnten Symptome und einer eingehenden neurologischen Untersuchung bereits klinisch der Verdacht einer Parkinson-Erkrankung gestellt werden.

Bisher gibt es noch kein Medikament, das ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern könnte. Alle Behandlungen zielen darauf ab, die Krankheitssymptome mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu beheben oder zu lindern.

Die wohl wirksamste Methode zur Behandlung der Symptome von Parkinson ist eine medikamentöse Therapie mit Levodopa (L-Dopa). Die Einnahme von Levodopa, einer Vorstufe des Dopamins, bringt den Dopamingehalt im Gehirn wieder auf normale Werte und verringert so die Krankheitssymptome. Nach mehrjähriger Therapie mit L-Dopa können allerdings wieder unwillkürliche Bewegungen, so genannte Fluktuationen auftreten, die sich durch die kurze Halbwertszeit von L-Dopa erklären lassen. Vor allem bei jüngeren Patienten, werden daher länger wirkenden Dopaminagonisten eingesetzt, die in abgeschwächter Form die Wirkung von Dopamin an den entsprechenden Rezeptoren nachahmen. Ebenso können sogenannte MAO-B-Hemmer eingesetzt werden, um den Abbau von Dopamin im Gehirn zu verlangsamen. Chirurgische Eingriffe zur elektrischen Zerstörung oder Stimulation bestimmter Zellgruppen spielen eine noch untergeordnete Rolle und sollten gegenwärtig nur nach fehlgeschlagener medikamentöser Therapie bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung in Betracht gezogen werden. Dagegen sollte eine begleitende krankengymnastische Therapie möglichst frühzeitig eingeleitet werden, um die Bewegungsstörungen auf ein Minimum zu kompensieren (Oertel *et al.* 2008).

1.3.10 Restless Legs - Syndrom

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) gehört wie Parkinson zur Gruppe der Erkrankungen des extrapyramidalmotorischen Systems. Die Pathophysiologie des RLS ist bisher noch unbekannt. Auf Grund der guten therapeutischen Wirksamkeit von dopaminergen und opioidergen Substanzen geht man auch hier von einer Beteiligung der entsprechenden Neurotransmittersysteme aus.

Charakteristisch ist ein starker Bewegungsdrang der unteren Extremitäten, seltener auch der Arme, oft begleitet von Missempfindungen oder Schmerz. Die Symptome äußern sich meist beidseitig symmetrisch oder alternierend und treten ausschließlich in Ruhesituationen, insbesondere in den Abend- oder Nachtstunden, auf. In der

Regel verbessern sich die Symptome oder verschwinden vollständig bei Bewegung der betroffenen Körperteile (Allen *et al.* 2003). Die Folge sind meist Ein- und Durchschlafstörungen mit resultierender Tagesschläfrigkeit.

Das RLS stellt im Rahmen seiner hohen Prävalenz von etwa 12% der Frauen und 6% der Männer in Deutschland mit ca. 15% eine der häufigsten Ursachen einer Insomnie dar (Clarenbach 2008). Ebenso sind bei Patienten mit idiopathischem RLS häufig Angststörungen oder Depressionen zu beobachten (Winkelmann *et al.* 2007).

Beim idiopathischen bzw. familiären RLS kann keine auslösende Grunderkrankung diagnostiziert werden. Zu den häufigsten sekundären bzw. symptomatischen Formen gehören das RLS bei Urämie, bei Eisenmangelanämie oder das RLS in der Schwangerschaft. Patienten, die am familiären Typ des RLS leiden, klagen häufig bereits vor dem 30. Lebensjahr erstmals über Beschwerden (Winkelmann *et al.* 2002). Die eher langsame Progredienz der Symptomatik bei der idiopathischen Form führt meist erst zwischen dem 50. - 60. Lebensjahr zu einer Therapiebedürftigkeit.

Die Diagnose des RLS erfolgt anhand der klinischen Symptome. Nach den Leitlinien zählen zu den essentiellen Kriterien für die Diagnose eines RLS zunächst ein starker Bewegungsdrang der Beine, begleitet oder verursacht durch Missempfindungen. Diese Missempfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhezeiten, vor allem am Abend oder in der Nacht und können durch Bewegung teilweise oder vollständig gebessert werden. Die Besserung hält dabei zumindest so lange an, wie diese Aktivität ausgeführt wird.

Zusätzlich lässt sich bei mehr als 50% der Patienten mit einem idiopathischen RLS eine positive Familienanamnese erheben. Ebenso zeigen RLS-Patienten in den meisten Fällen einen zumindest initial positiven therapeutischen Effekt nach Gabe von dopaminergen Substanzen. Periodische Beinbewegungen (Periodic Leg Movements) im Schlaf treten bei mindestens 85% der erwachsenen Patienten auf. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von Polyneuropathien können Verfahren wie Elektromyographie oder Elektroneurographie durchgeführt werden.

Auch beim RLS ist die dopaminerge Therapie die Behandlung der ersten Wahl, es handelt sich allerdings um eine rein symptomatische Therapie. Beim sekundären RLS sollte zunächst die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung erfolgen. Bei unzureichendem Ansprechen auf Dopaminergika können alternativ Opioide eingesetzt werden. Kontrollierte Erfahrungen liegen aber bisher nur in Einzelfällen

vor (Walters *et al.* 1993). Wenn unter dopaminergen Substanzen vermehrte nächtliche Wachphasen oder Einschlafstörungen auftreten, können kurz wirksame Benzodiazepine oder strukturverwandte Substanzen in einer Kombinationstherapie verabreicht werden (Trenkwalder *et al.* 2008).

2. Ziel der Arbeit

Das Problem der Tagesschläfrigkeit tritt zum einen sehr häufig und zum anderen bei sehr vielen Krankheitsbildern auf. Die Ursachen für diese beeinträchtigte Vigilanz am Tag können äußerst vielfältig sein und werden in Kapitel 1.1.2 genauer beschrieben. Häufig kann das Auftreten von Tagesschläfrigkeit nicht an einer Ursache festgemacht werden. Vor allem bei älteren Patienten können sowohl Schlafstörungen als auch körperliche Erkrankungen oder situative Faktoren, beispielsweise in Form von Medikamentennebenwirkungen, die Schläfrigkeit am Tag verursachen (Weeß 2006).

Typischerweise tritt die Tagesschläfrigkeit jedoch bei verminderter Qualität oder Quantität des Nachtschlafes auf (Landwehr *et al.* 1998). Insbesondere ist dies bei primären Schlafstörungen der Fall. Aber auch zahlreiche andere Erkrankungen werden in der Literatur immer wieder mit erhöhter Tagesschläfrigkeit in Zusammenhang gebracht.

So kommt Schläfrigkeit am Tag häufig bei neurologischen Krankheitsbildern, wie Schlafstörungen, degenerativen Nervenerkrankungen oder Parkinson zum Vorschein. Allerdings sind nicht alle Patienten, die subjektiv eine erhöhte Schläfrigkeit angeben, auch tatsächlich von einer objektiv messbar erhöhten Tagesschläfrigkeit betroffen.

Viele Patienten klagen über Schläfrigkeit als Symptom, ohne tatsächlich eine erhöhte Einschlafneigung zu zeigen. Häufig wird Schläfrigkeit beispielsweise mit Müdigkeit verwechselt, da sich beide Symptome ähnlich und daher schwer zu unterscheiden sind. Im Gegensatz zur Schläfrigkeit birgt Müdigkeit aber nicht die Gefahr von Aufmerksamkeitsdefiziten bzw. ungewolltem Einschlafen, auch wenn die Patienten eine subjektive Leistungsverminderung empfinden. Auf die genauen Unterschiede zwischen Schläfrigkeit und Müdigkeit wird in Kapitel 1.1.3 eingegangen.

Für die objektiv betroffenen Patienten birgt die Tagesschläfrigkeit eine nicht zu unterschätzende Gefahr im täglichen Leben. So geht eine herabgesetzte Vigilanz in den meisten Fällen direkt mit Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen einher

und kann somit, unter entsprechenden Bedingungen, eine Selbst- und Fremdgefährdung bedingen (Kotterba *et al.* 2007).

In dieser Studie sollen nun, innerhalb eines bestimmten Patientenkollektives, unterschiedliche neurologische Krankheitsbilder anhand des Pupillographischen Schläfrigkeitstest objektiv überprüft werden. Das Ziel der Untersuchungen besteht darin herauszufinden, ob bei bestimmten neurologischen Erkrankungen eine objektive Auswirkung auf die Vigilanz, im Sinne einer erhöhten Tagesschläfrigkeit, messbar ist. Dadurch wären Aussagen zum Einfluss bestimmter Krankheitsbilder auf die Vigilanz am Tag möglich und gefährdete Patientengruppen könnten besser kontrolliert bzw. geschützt werden.

Entsprechende Daten bzw. Studien sind derzeit noch spärlich. Mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) steht eine nicht-invasive Methode zur Verfügung, die eine Quantifizierung der Tagesschläfrigkeit bzw. eine objektive Aussage zur Vigilanz eines Patienten möglich macht. Zudem wurden die genannten Krankheitsbilder bisher nicht anhand solch moderner Verfahren untersucht.

3. Material

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten der Patienten analysiert, die sich im Zeitraum zwischen dem 17.12.2003, dem Datum der Etablierung dieser Messmethode am Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, und dem 31.12.2008 einem Pupillographischen Schläfrigkeitstest in der Neurologischen Klinik unterzogen hatten. Vermessen wurden Patienten, die über Schläfrigkeit am Tag bzw. chronische Müdigkeit geklagt hatten. Das gesamte Patientenkollektiv setzt sich ausnahmslos aus ambulanten und stationären Fällen der Neurologischen Klinik des Westpfalz-Klinikums Kaiserslautern zusammen.

Es wurden zunächst alle dokumentierten Messungen mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest erfasst unabhängig von Alter, Geschlecht oder Aufnahme diagnose der Patienten. Insgesamt mussten die Daten und Messergebnisse von 428 Patienten, bei denen eine Schläfrigkeitsmessung durchgeführt worden war, gesammelt und analysiert werden.

In die Erfassung der Daten gingen die Patientenakte, Arztbriefe sowie das Messergebnis des Pupillographischen Schläfrigkeitstest ein. Bei allen Patienten wurden die Messungen in den Räumlichkeiten der Neurologischen Klinik des Westpfalz-Klinikums durchgeführt. In allen Fällen kam der Pupillographische Schläfrigkeitstest der Firma AMTech zum Einsatz.

3.2 Einschlusskriterien

Als erstes Kriterium für die Teilnahme an der Studie wurde der Zeitpunkt der Untersuchung herangezogen. Der Schläfrigkeitstest musste zwischen dem 17.12.2003 und dem 31.12.2008 durchgeführt worden sein

Weiter spielte die Vollständigkeit der Dokumentation als Voraussetzung für eine Teilnahme an der Studie eine Rolle. Von allen Studienteilnehmern musste ein vollständiger Arztbrief vorliegen, aus dem sich eine eindeutige Aufnahme diagnose

sowie der Behandlungs- und Therapieverlauf entnehmen ließen. Zudem war die Teilnahme an ein vorliegendes Messergebnis des PST gebunden.

Ebenso konnten nur Patientenmessungen berücksichtigt werden, die mit einer Interpolationsrate kleiner 33%, überhaupt auszuwerten waren und eine Beurteilung der Tagesschläfrigkeit ermöglichten.

	Einschlusskriterien
Messdatum	Der Zeitpunkt der Messung muss zwischen dem 17.12.2003 und dem 31.12.2008 liegen.
Dokumentation	Eine vollständige Dokumentation der Patientenfälle mit Arztbrief, Aufnahmediagnose und Messergebnis des PST wurde vorausgesetzt.
Interpolation	Die Interpolationsrate musste unter 33% liegen um eine standardisierte Auswertung zu ermöglichen

Tabelle 3.1: Einschlusskriterien für die Studienaufnahme

3.3 Ausschlusskriterien

Zu einem direkten Ausschluss von der Studie führte ein Untersuchungszeitpunkt vor dem 17.12.2003 bzw. nach dem 31.12.2008.

Patientenfälle in denen kein dokumentiertes Messergebnis des PST vorlag, konnten ebenso nicht mit in die Studie aufgenommen werden, wie Patienten von denen kein suffizienter Arztbrief zur Verfügung stand.

Patientenmessungen, die aufgrund einer Interpolationsrate von mehr als 33% oder anderer Störfaktoren nicht auswertbar waren, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Die genannten Ein- und Ausschlusskriterien führten dazu, dass von ursprünglich 428 mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest an der Neurologischen Klinik des

Westpfalz-Klinikums Kaiserslautern untersuchten Patienten 34 primär wegen unzureichender Dokumentation von der Studie ausgeschlossen wurden. Da einige Patienten auch mehrfach vermessen wurden, standen den bleibenden 394 Patienten 478 Einzelmessungen gegenüber. Bei der weiteren Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden 97 Messungen wegen zu hoher Interpolation sekundär ausgeschlossen. Damit wurden weitere 65 Patienten, an denen nur eine nicht auswertbare Messung durchgeführt worden war, nicht weiter berücksichtigt.

Nach Abschluss der Auslese erfüllten 329 Patienten alle Einschlusskriterien. Entsprechend konnten 381 Einzelmessungen mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest in die Studie aufgenommen werden.

3.4 Datenerhebung

Zu Beginn der Datenerhebung wurde von einem Gesamtkollektiv von 428 Patienten ausgegangen, von denen aber 99 Patienten durch die Ausschlusskriterien nicht in der Studie berücksichtigt werden konnten.

Die Einschlusskriterien wurden von 329 unterschiedlichen Patienten mit insgesamt 381 Einzelmessungen aus dem Patientenarchiv der Neurologischen Klinik des Westpfalz-Klinikums Kaiserslautern erfüllt.

Alle in der Studie aufgenommenen Messungen sind völlig getrennt voneinander durchgeführt und ausgewertet worden. Patienten mit Mehrfachmessungen wurden entsprechend der Anzahl der auswertbaren Einzelmessungen mehrfach in der Studie berücksichtigt. In diesem Fall wurden die zusätzlichen Messungen als völlig unabhängig voneinander betrachtet. Im Folgenden wird dementsprechend von 381 Patienten / Einzelmessungen ausgegangen.

Patienten, die während der Messung eingeschlafen waren, wurden im Rahmen dieser Studie als äußerst pathologisch gewertet und mit einem Pupillenunruheindex von 15 [mm/min] aufgenommen.

Als für die Studie relevante Daten stellten sich das Alter des Patienten, Geschlecht des Patienten, ICD-10-Klassifikation und der Pupillenunruheindex bzw. die

Bewertung der Schläfrigkeitmessung heraus. Als wichtigster Parameter für die Beurteilung der objektiv messbaren Tagesschläfrigkeit wurde im Rahmen dieser Studie der Pupillenunruheindex (PUI) herangezogen.

Die retrospektive Datenerhebung des Patientenkollektivs erfolgte in der Neurologischen Klinik des Westpfalz-Klinikums Kaiserslautern. Sowohl die ambulanten als auch die stationären Krankenakten der Patienten konnten im Archiv der Klinik eingesehen und ausgewertet werden. Ebenso erfolgte die Analyse der Messergebnisse im Testraum für Pupillographie der Neurologischen Klinik.

Der Altersdurchschnitt betrug 52,17 Jahre mit einer Spanne von 12 bis 85 Jahre. Es nahmen 240 männliche und 141 weibliche Patienten, also mehr Männer als Frauen, an der Studie teil.

Alle relevanten Daten der einzelnen Patientenmessungen wurden in einer tabellarischen Auflistung erfasst. Die Tabellen und Diagramme wurden mit dem Computerprogramm Microsoft Excel 2003© erstellt.

Patientennamen wurden für die Berechnung statistischer Werte durch die jeweiligen Initialen ersetzt, um eine anonyme Auswertung zu gewährleisten. Die statistische Analyse erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS© in der Version 17.0 für Windows. Bei der Textverarbeitung wurde das Computerprogramm Microsoft Word 2003© verwendet.

3.5 Gruppeneinteilung

Das Gesamtkollektiv von 381 Patienten wurde in mehrere klinisch und zahlenmäßig relevante Gruppen eingeteilt. Alle Patienten konnten dabei insgesamt 11 Gruppen zugeordnet werden, die sich an der deutschen Modifikation der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision“ Version 2009, kurz ICD-10 GM Version 2009, orientierten.

Stationäre Patienten wurden hinsichtlich der im Arztbrief genannten Aufnahmediagnose den unterschiedlichen Krankheitsbildern zugeteilt. Die

3. Material

Zuordnung der ambulanten Fälle erfolgte mit Hilfe des Chefarztes der Neurologischen Klinik.

Nach Abschluss der Gruppeneinteilung konnten 44 Patienten dem Krankheitsbild „Borreliose“, 21 Patienten der Gruppe „Depressionen“, weitere 17 in die „Chronic-Fatigue-Syndrom“ - Gruppe und 11 dem „Parkinson-Syndrom“ zugeteilt werden.

Weitere 16 Patienten bzw. Messungen wurden in der Gruppe „Restless-Legs-Syndrom“, 12 in „Multiple Sklerose“ sowie 23 in „Durchblutungsstörungen im Gehirn“ eingeordnet. Den beiden größten Krankheitsbildern dieser Studie „Schlafapnoe-Syndrom“ und „Schlafstörungen“ konnten insgesamt 75 bzw. 97 Patientenmessungen zugeteilt werden. Bei 12 Patienten wurde die Messung aufgrund der Diagnose „Epilepsie“ durchgeführt. Patienten mit zahlenmäßig eher seltenen Diagnosen wurden in der Gruppe „Sonstiges“ untergebracht.

Eine genaue Auflistung der in den unterschiedlichen Gruppen enthaltenen Erkrankungen und deren ICD-10 Verschlüsselung können der folgenden Tabelle entnommen werden (Tabelle 3.2).

	Krankheiten nach ICD-10 Version 2009 (German Modification)
Borreliose	A69.2 - Lyme-Krankheit
Depressionen	F32 - Leichte depressive Episode F33 - Rezidivierende depressive Störung F41 - Andere Angststörungen F43 - Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen F45 - Somatoforme Störungen
CFS	G93.3 - Chronisches Müdigkeitssyndrom
Parkinson	G20 - Primäres Parkinson-Syndrom G21 - Sekundäres Parkinson-Syndrom
RLS	G25.81 - Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]
MS	G35 - Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]

3. Material

Durchblutung	<p>I63 - Hirninfarkt</p> <p>I64 - Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet</p> <p>I67 - Sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten</p> <p>G45 - Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome</p>
Schlafapnoe	G47.3 - Schlafapnoe
Schlafstörungen	<p>F51 - Nichtorganische Schlafstörungen</p> <p>G47 - Schlafstörungen (ohne G47.3)</p>
Epilepsie	G40 - Epilepsie
Sonstige	<p>A52 - Spätsyphilis</p> <p>B00 - Infektionen durch Herpesviren [Herpes simplex]</p> <p>B02 - Zoster [Herpes zoster]</p> <p>C01 - Bösartige Neubildung des Zungengrundes</p> <p>C61 - Bösartige Neubildung der Prostata</p> <p>D35 - Gutartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter endokriner Drüsen</p> <p>F05 - Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt</p> <p>F06 - Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit</p> <p>G06 - Intrakranielle und intraspinale Abszesse und Granulome</p> <p>G31 - Sonstige degenerative Krankheiten des Nervensystems, anderenorts nicht klassifiziert</p> <p>G43 - Migräne</p> <p>G44 - Sonstige Kopfschmerzsyndrome</p> <p>G50 - Krankheiten des N. trigeminus [V. Hirnnerv]</p> <p>G56 - Mononeuropathien der oberen Extremität</p> <p>G61 - Polyneuritis</p> <p>G91 - Hydrozephalus</p> <p>G93 - Sonstige Krankheiten des Gehirns</p> <p>H49 - Strabismus paralyticus</p> <p>I10 - Essentielle (primäre) Hypertonie</p> <p>M35 - Sonstige Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes</p> <p>M50 - Zervikale Bandscheibenschäden</p> <p>M51 - Sonstige Bandscheibenschäden</p> <p>M53 - Sonstige Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens, anderenorts nicht klassifiziert</p>

3. Material

	<p>M54 - Rückenschmerzen</p> <p>M60 - Myositis</p> <p>M99 - Biomechanische Funktionsstörungen, anderenorts nicht klassifiziert</p> <p>R06 - Störungen der Atmung</p> <p>R20 - Sensibilitätsstörungen der Haut</p> <p>R25 - Abnorme unwillkürliche Bewegungen</p> <p>R52 - Schmerz, anderenorts nicht klassifiziert</p> <p>R55 - Synkope und Kollaps</p> <p>S06 - Intrakranielle Verletzung</p> <p>T20 - Verbrennung oder Verätzung des Kopfes und des Halses</p>
--	--

Tabelle 3.2: Darstellung der Patientengruppen mit den enthaltenen Aufnahme Diagnosen und deren Verschlüsselung nach ICD-10-GM Version 2009

In der Gruppe „Depressionen“ wurden im Rahmen dieser Studie zum einen, Patienten mit affektiven Störungen (ICD F30 - F39) und zum anderen auch neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (ICD F40 - F48), zusammengefasst.

Die Patientengruppe mit dem Krankheitsbild der „Durchblutungsstörungen im Gehirn“ enthält die Aufnahme Diagnosen Hirninfarkt (ICD I63), Schlaganfall (ICD I64), zerebrovaskuläre Krankheiten (ICD I67) sowie zerebrale transitorische Ischämie (ICD G45).

In „Sonstige“ wurden alle Diagnosen gesammelt, die entweder sehr selten gestellt wurden oder keiner anderen Gruppe zugeordnet werden konnten.

Weitere Informationen, zu den in dieser Studie unterschiedenen Krankheitsbildern mit Gesamtanzahl der Patienten, Altersdurchschnitt sowie Anteil an weiblichen und männlichen Patienten, sind für alle Gruppen in Tabelle 3.3 dargestellt.

	weiblich	männlich	Alter (ø)	Anzahl (N)
Borreliose	17	27	51,41	44
Depressionen	8	13	53,52	21
CFS	13	4	52,88	17
Parkinson	5	6	73,64	11

3. Material

RLS	13	3	56,94	16
MS	6	6	46,33	12
Durchblutung	7	16	63,39	23
Schlafapnoe	7	68	51,31	75
Schlafstörungen	42	55	47,27	97
Epilepsie	6	6	48,25	12
Sonstige	17	36	53,66	53
gesamt	141	240	52,17	381

Tabelle 3.3: Darstellung der Patientengruppen mit Frauen- bzw. Männeranteil, mittlerem Alter sowie Gesamtanzahl

Eine detailliertere Auflistung aller Gruppen mit den Initialen aller Patienten, Geschlecht, Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Messung, Pupillenunruheindex sowie der entsprechenden Bewertung der Schläfrigkeitsmessung, kann dem tabellarischen Anhang entnommen werden.

4. Methoden

4.1 Ablauf der Einzelmessungen

Bei allen 381 Patienten wurde mit Hilfe des Pupillographischen Schläfrigkeitstests, kurz PST, das Ausmaß der objektiven Schläfrigkeit am Tag gemessen.

Die Testpersonen wurden dabei getrennt voneinander in den Räumlichkeiten der Neurologischen Klinik des Westpfalz-Klinikums Kaiserslautern untersucht. Für die objektive Messung der Tagesschläfrigkeit mit dem PST steht in der Neurologischen Klinik ein separater „Messraum für Pupillographie“ zur Verfügung.

Dieser Messraum ist klimatisiert, gut gegen akustische Reize abgeschirmt und lässt sich zudem relativ einfach für die Messungen mit dem PST abdunkeln. Nur so besteht in einer entspannten Atmosphäre die Möglichkeit verlässliche und vergleichbare Messergebnisse zu erhalten. Zudem erfüllt der Messraum damit die in der Normwertstudie bestimmten Rahmenbedingungen (Wilhelm *et al.* 2001).

Der Patient findet sich bereits kurz vor der Messung im Messraum ein, die jeweiligen Patientendaten können bereits eingegeben und die individuelle Einstellung der Tischhöhe sowie Kinnstütze vorgenommen werden. Noch vor der Messung wird der Patient über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt und entsprechend instruiert. Dann kann die Infrarotbrille aufgesetzt, die Kamera ausgerichtet bzw. richtig eingestellt und mit der eigentlichen Messung begonnen werden. Während dieser 11 Minuten ist der Raum völlig abgedunkelt, außerdem sollten Dialoge zwischen Behandler und Patient während der Messung vermieden werden, um eine unkontrollierte Anhebung des Vigilanzniveaus zu verhindern.

Der Ablauf aller Messungen mit dem PST an der Neurologischen Klinik im Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern orientiert sich an der Kurzanleitung aus dem Benutzerhandbuch (AMTech GmbH 2004). Die einzelnen Schritte einer Messung mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest können der folgenden Tabelle entnommen werden (Tabelle 4.1).

Kurzanleitung aus dem Benutzerhandbuch

1. Patient in abgedunkelten Messraum bringen
2. Patient bequem und aufrecht vor Kopfstütze setzen
3. Tischhöhe einstellen
4. Programm starten
5. Patienteninformation suchen oder neu eingeben
6. Patient instruieren
7. Brille abnehmen, Infrarotbrille aufsetzen
8. Kopf vom Bediener geführt in Kopfstütze legen
9. Kamera auf ein Auge ausrichten
10. Bildschärfe und Blende einstellen
11. Messung starten
12. Nach Messung (11 Minuten) Ergebnis ausdrucken
13. Weiter bei 1. oder
14. Programm beenden
15. Windows beenden
16. Messplatz abschalten

Tabelle 4.1: Kurzanleitung aus dem Benutzerhandbuch ab Version 2.1.2.863, AMTech GmbH

4.2 Pupillographischer Schläfrigkeitstest

Für die Studie kam ein PST-Messgerät der Firma AMTech, Dossenheim mit der Seriennummer 96144 und Software WinPST Version 2.1.2.863 © 2003 by AMTech GmbH zum Einsatz. Sowohl die Messeinheit als auch die passenden Räumlichkeiten für diese Studie wurden von der Neurologischen Klinik des Westfalz-Klinikums Kaiserslautern zur Verfügung gestellt.

Die folgende Abbildung zeigt den Messraum für Pupillographie mit Messeinheit, wie er der Neurologischen Klinik Kaiserslautern zur Verfügung steht (Abbildung 4.1).



Abbildung 4.1: Aufbau des PST im Messraum für Pupillographie in der Neurologischen Klinik des Westpfalz-Klinikums Kaiserslautern

4.2.1 Systemaufbau

Die Messeinheit besteht aus einer infrarotempfindlichen Videokamera, die auf das Auge des Patienten gerichtet ist. Da sich die Messung über einen Zeitraum von etwa 11 Minuten erstreckt, sollten die Einstellungen von Kopfstütze, Tischhöhe und Sitzgelegenheit so vorgenommen werden, dass die Testperson ihren Kopf in einer bequemen Position und ohne große Anstrengung im Messbereich der Kamera halten kann. Als Infrarotlichtquelle ist eine Leuchtdiode direkt an der Kamera angebracht, diese wird bei Dunkelheit als roter Punkt sichtbar und dient der Testperson während der Messung als Orientierungspunkt. Mit maximal 880 [nm] liegt die Wellenlänge des Infrarotlichtes außerhalb des für die Photorezeptoren des Menschen empfindlichen Bereiches von 400 – 700 [nm].

Die Aufnahmen der Kamera werden über eine Bildwandlerkarte (Frame Grabber) auf einen Computer (Microsoft Windows® 2000 Intel Celeron® 2,20 GHz) übertragen und die Pupille detektiert. Die bildverarbeitende Computersoftware (WinPST v2.1.2.863) analysiert 25 Bilder pro Sekunde (25 Hz) in Echtzeit, die Zeitspanne zwischen zwei Einzelbildern beträgt also nur 40 [ms]. Bei optimaler Einstellung erreicht das System eine räumliche Auflösung von < 0,05 [mm].

Es werden Position und Durchmesser der Pupille erfasst. Die Pupillendetektion ermöglicht ein Ausgleichen von leichten Augenbewegungen mit Hilfe eines quadratischen Suchfensters. Ebenso können Artefakte durch störende Wimpern oder Lidschluss vom Rechner automatisch erkannt und eliminiert werden, man spricht von Interpolation der Funktion. Die Erfassung sowie alle Messungen der Pupille erfolgen monokular.

Der Patient sitzt während der Messung in einem Abstand von ca. 0,7 [m] vor der Kamera. Die Arme können auf dem Tisch abgelegt werden. Zur objektiven Beurteilung der Schläfrigkeit wird das spontane Pupillenverhalten des Patienten aufgezeichnet. Der Behandler sitzt vor einem Monitor, auf dem ein Kontrollbild, der Pupillendurchmesser sowie die Augenposition dargestellt werden und hat so die Möglichkeit die Messung zu verfolgen und gegebenenfalls einzugreifen. Nach 11 Minuten stoppt der Computer automatisch die Untersuchung und wertet die gesammelten Daten aus.

Aus dieser Beschreibung des Systemaufbaus geht bereits hervor, dass mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) eine objektive und nicht-invasive Methode zur Verfügung steht, Patienten in relativ kurzer Zeit auf eine gefährlich erhöhte Schläfrigkeit am Tag zu testen (Wilhelm *et al.* 1999; Hachol *et al.* 2007).

4.2.2 Vorbereitungen

Da die Messung in entspannter Atmosphäre und körperlicher Ruhe erfolgt, sollte sich der Proband bereits kurz vor der Messung am Gerät einfinden. In der verbleibenden Zeit kann bereits mit der Eingabe der Patientendaten bzw. mit dem Einstellen der Messeinheit auf den Patienten begonnen werden.

Um eine Abschirmung von beeinflussenden Reizen zu gewährleisten, wird die Messung in einem ruhigem, gegen akustische Reize abgeschirmten, Raum durchgeführt. Gespräche mit dem Patienten während der Messung sollten ebenfalls vermieden werden.

Neben dieser akustischen Abschirmung sollte die Messung zusätzlich in absoluter Dunkelheit durchgeführt werden, da Müdigkeitswellen bzw. „Fatigue-Waves“

störungsfrei nur im Dunkeln aufgezeichnet werden können. Dies hängt zum einen mit der Intensität des von der Retina reflektierten Infrarotlichtes zusammen. Die unter Lichteinfluss verkleinerte Pupille (Miosis) reflektiert nicht mehr genug Licht, um den für den Computer erforderlichen Kontrast zwischen Iris und Pupille herzustellen. Zum anderen findet unter Lichteinfluss eine ständige Anpassung der Pupillenweite an den momentanen Lichteinfall (Pupillenlichtreflex) statt, was zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen würde. Die einzige verbleibende Lichtquelle bleibt der Kontrollbildschirm der Messeinheit. Daher trägt der Untersuchte zusätzlich eine lichtdichte, aber für Infrarotlicht transparente, Spezialbrille. Für den Patienten ist nur noch die punktförmige Infrarotlichtdiode sichtbar. Deshalb können jetzt alle Wellenphänomene der Pupille alleine auf Schläfrigkeit zurückgeführt werden.

Zusätzlich werden die Probanden instruiert nur in Richtung der Lichtquelle zu schauen, ohne diese allerdings zu fixieren. Eine Naheinstellung der Linse geht immer auch mit einer Kontraktion der Iris einher. Diese Veränderung der Pupillenweite (Miosis) könnte die späteren Messergebnisse und deren Auswertung verfälschen. Insgesamt sollen die Patienten über einen Zeitraum von 11 Minuten einfach nur ruhig und entspannt nach vorne schauen, währenddessen aber nicht Kopfrechnen oder andere gedankliche Probleme lösen. Durch geistige Aktivität könnte das Vigilanzniveau unbewusst angehoben und die Messung damit negativ beeinflusst werden. Für die Vorbereitungen und Instruktionen werden dabei immer möglichst auch die Vorgaben aus der Normwertstudie des PST eingehalten (Wilhelm *et al.* 2001).

Aus diesem Grund steht an der Neurologischen Klinik ein spezieller „Messraum für Pupillographie“ zur Verfügung, der allen Anforderungen für objektive und vergleichbare Schläfrigkeitsmessungen entspricht. Erst nach diesen Vorbereitungen und Instruktionen des Patienten kann mit der Messung begonnen werden.

4.2.3 Pupillendetektion

Da sowohl die Position des Kopfes als auch die Lage der Pupillen während der Messung ständig leicht variieren, ist die Aufzeichnung und Analyse des Pupillendurchmesser über einen bestimmten Zeitraum erst durch die automatische Pupillendetektion möglich geworden. Die Software erkennt selbstständig die Pupille und ist so in der Lage leichte Bewegungen, durch Verfolgung der Pupille, auszugleichen.

Dazu legt das Programm zunächst den ersten Purkinje-Reflex als hellsten Punkt auf der durch die Lichtreflektion der Netzhaut erhellten Pupille fest. Der erste Purkinje-Reflex ist die Spiegelung der punktförmigen Leuchtdiode auf der konkav gekrümmten Cornea. Mit Hilfe dieses Fixpunktes kann der Pupillenrand in horizontaler und senkrecht nach unten gerichteter Richtung über mehrere konstruierte Randpunkte festgelegt werden.

Das einfallende Infrarotlicht wird auf der Retina fast vollständig reflektiert. Nur aus diesem Grund ist die heller erscheinende Pupille im Dunkeln überhaupt von der Iris zu unterscheiden. Der äußere Pupillenrand wird durch den Helligkeitskontrast zwischen Pupille und Iris als deutliche Umgrenzung erkennbar.

Die Software wendet ein sogenanntes Kreisfit-Verfahren an, das - unter der Voraussetzung einer kreisförmigen Pupille - mit den ausgemessenen Randpunkten den vollständigen Pupillendurchmesser berechnet (Luedtke *et al.* 1998).

So liefert die Software zu fast jedem Zeitpunkt der Messung korrekte Werte, selbst wenn der Purkinje-Reflex nicht zentral in der Pupille liegt oder die Pupille etwa zur Hälfte vom oberen Augenlid verdeckt ist. Nur wenn das Auge, wie beim Lidschlag, komplett verschlossen ist oder störende Artefakte, durch Überlagerung der Wimpern bzw. Beschlagen der Brille, die Messung behindern, sind keine aktuellen Werte der relevanten Parameter zu ermitteln.

Einzige Bedingung, die für dieses Kreis-Anpassungsverfahren erfüllt sein muss, ist eine Mindestpupillenweite von 2 Millimetern um eine ausreichende Beleuchtung der Netzhaut und damit einen deutlichen Kontrastunterschied zwischen Pupille und Iris zu gewährleisten.

Die folgende Abbildung entspricht der Darstellung auf dem Kontrollmonitor, wie sie dem Behandler während der Messung mit dem PST zur Verfügung steht (Abbildung 4.2).

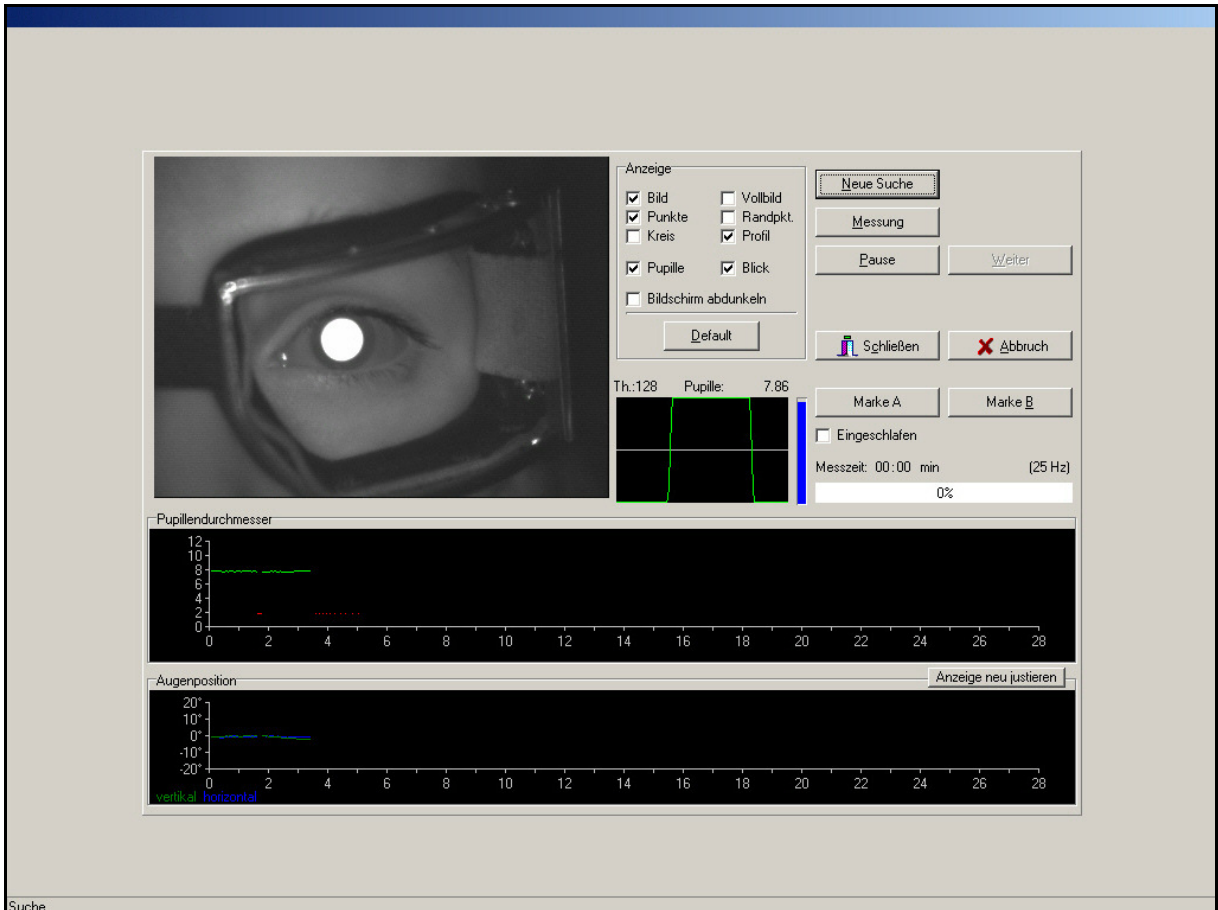


Abbildung 4.2: Kontrollbildschirm am Anfang einer Messung mit dem PST

4.2.4 Datenanalyse

Messunterbrechungen, die durch den physiologischen Lidschluss oder andere störende Artefakte (Beschlagen der Brille, Überlagerung der Wimpern) verursacht werden, müssen vor der eigentlichen Auswertung interpoliert werden. Dazu wird die gesamte Messung in fortlaufenden Einzelabschnitten von 10 Messwerten betrachtet, die einem Zeitfenster von 400 [ms] entsprechen. Nach bestimmten einstellbaren Kriterien werden stark vom Durchschnittswert des jeweiligen Segmentes abweichende Werte auf den Mittelwert zurückgesetzt (Luedtke *et al.* 1998).

Die Interpolationsraten, also die Summe aller fehlenden bzw. stark abweichenden Messpunkte, werden im späteren Ergebnis angegeben. Mit steigender Interpolation ist das Ergebnis des PST immer ungenauer, die Aussagekraft also immer weiter eingeschränkt. Übersteigt die Zahl der interpolierten Werte an der Gesamtheit aller Messwerte einen bestimmten Prozentanteil, ist keine Bewertung des PUI mehr möglich. Dieser Grenzwert liegt standardmäßig bei einem Drittel, d.h. bei etwa 33 % (AMTech GmbH 2004).

Das Amplitudenspektrum bildet langsame Veränderungen der Pupille ab und kann als Maß für das Auftreten von Schläfrigkeitwellen herangezogen werden.

Die Frequenzanalyse der Pupillenoszillation erfolgt mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT). Zu diesem Zweck wird die gesamte Messdauer von 11 Minuten in 8 Zeitfenster zu jeweils ca. 82 Sekunden oder 2048 Messpunkte eingeteilt. In allen Zeitfenstern wird nun der mittlere Pupillendurchmesser berechnet und von allen Einzelwerten abgezogen.

Es folgt eine FFT für jedes einzelne Segment. Hier wird für jedes Fenster das jeweilige Frequenzspektrum von 0 bis 0,8 [Hz] berechnet. Unvollständige Zeitfenster mit weniger als 2048 Messwerten - häufig das letzte Segment - werden nicht mit in die Berechnungen aufgenommen (Luedtke *et al.* 1998).

Resultat der FFT ist ein Amplitudenspektrum für jede Datensequenz. Eine geringe Amplitude ist dabei gleichbedeutend mit einer geringen Pupillenunruhe, dagegen ist eine verstärkte Pupillenunruhe bzw. erhöhtes Aufkommen von Schläfrigkeitwellen durch höhere Amplituden gekennzeichnet.

Die Auswertung des Amplitudenspektrums korreliert signifikant mit der Auswertung des PUI. Beide Werte können als Zielparameter einer Schläfrigkeitsmessung dienen (Neugebauer 2000).

Als objektives Maß für die Schläfrigkeit am Tag wurde in dieser Studie jedoch der Pupillenunruheindex herangezogen. Dieser Wert stellt die Tendenz der Pupille zur Oszillation oder das Aufkommen von Fatigue-Waves in einem festgelegten Zeitraum dar.

Zur Berechnung des PUI wird in jedem 82 [s] – Zeitfenster (2048 Messwerte) der mittlere Pupillendurchmesser von jeweils 16 aufeinander folgenden Messwerten gebildet. Die Summe der Differenzbeträge zwischen dem Mittelwert eines dieser Segmente und dem Nächsten wird durch die Messzeit in Minuten geteilt und ergibt den PUI für das entsprechende Zeitfenster. Anschließend wird der durchschnittliche PUI aus allen Zeitfenstern berechnet (Luedtke *et al.* 1998).

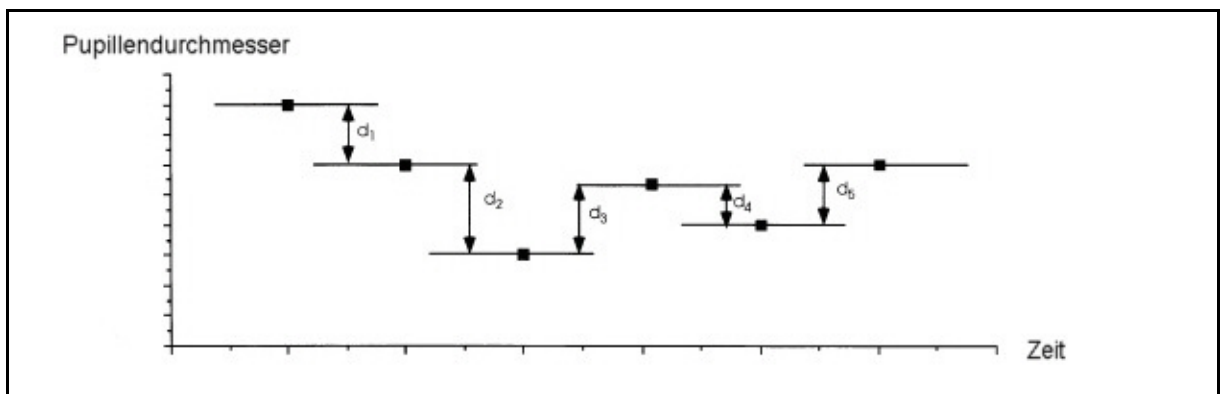


Abbildung 4.3: Berechnung des Pupillenunruheindex (PUI) nach Luedtke *et al.* 1998

In der nächsten Abbildung ist die graphische Darstellung der Ergebnisse, die nach einer Messung durch die Software WinPST berechnet werden, abgebildet (Abbildung 4.4).

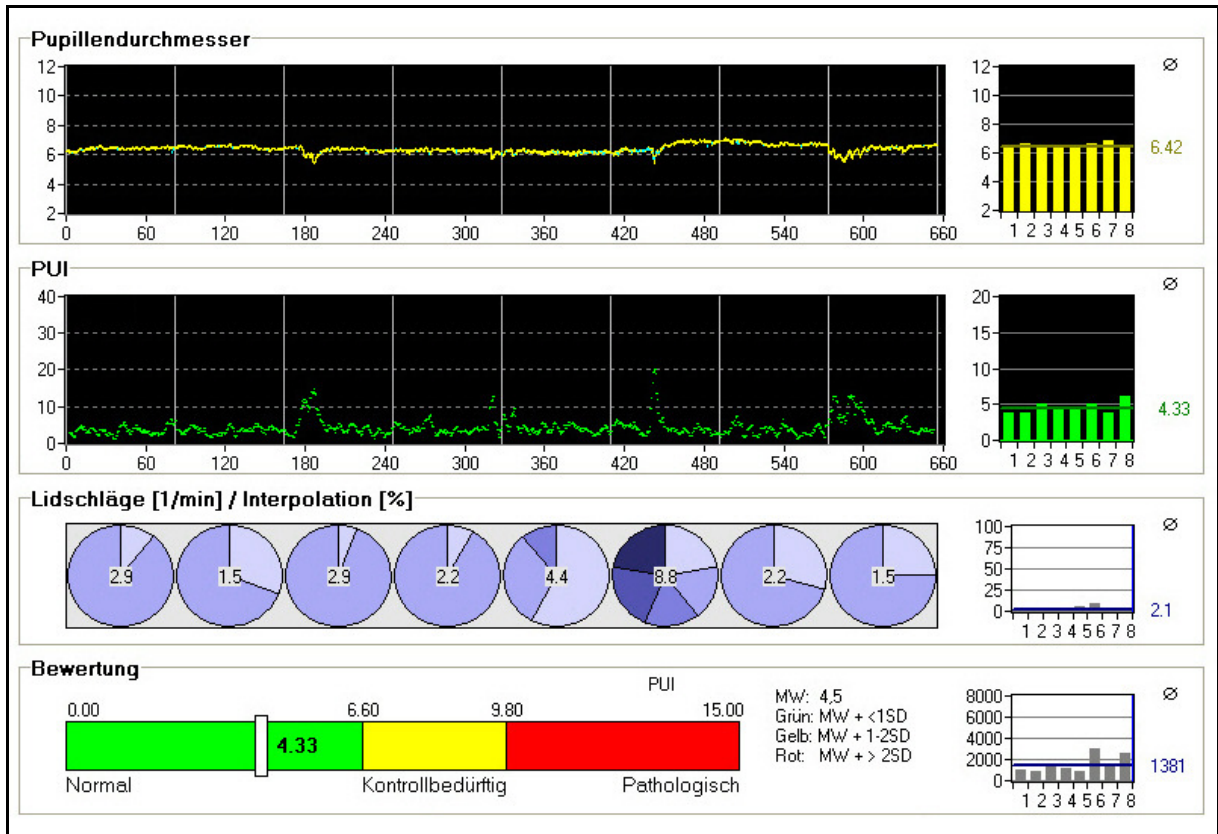


Abbildung 4.4: Ergebnisdarstellung durch die Software WinPST nach Auswertung einer beendeten Messung mit dem PST

4.2.5 Bewertung der Ergebnisse

Die Bewertung des gemessenen PUI wird, durch die zum System gehörige Software WinPST v2.1.2.863, automatisch durchgeführt.

Grundvoraussetzung für die Einteilung der PUI-Werte des PST, in Bereiche von unterschiedlich ausgeprägter Tagesschläfrigkeit, war die Normwertstudie der Arbeitsgruppe Pupillenforschung (Wilhelm *et al.* 2001).

Ausgehend vom ermittelten Normwert 4,5 [mm/min] sind die Grenzwerte für eine Bewertung des PUI wie folgt definiert. Als „normal“ wird ein PUI von 0 bis zum Mittelwert plus weniger als 1 Standardabweichung (SD) der Normalverteilung von schlafgesunden Normalpersonen bezeichnet, was einem Wert zwischen 0 und 6,59 [mm/min] entspricht. Der „kontrollbedürftige“ Bereich reicht vom Mittelwert plus 1 SD bis zum Mittelwert plus 2 SD, also von 6,60 bis 9,8 [mm/min]. Ab einem PUI von mehr als 9,8 [mm/min], also der Mittelwert plus mehr als 2 SD, wird der Patient als „pathologisch“ eingestuft.

Bewertung	Grenzwerte [mm/min]
normal	0,00 - 6,59 (MW + < 1SD)
kontrollbedürftig	6,60 - 9,80 (MW + 1-2 SD)
pathologisch	> 9,80 (MW + > 2SD)

Tabelle 4.2: Grenzwerte für die Bewertung des PUI

Der gesamtmittlere PUI wird nach jeder Messung automatisch von der Software WinPST mit den vorliegenden Normwerten verglichen und dem passenden Schläfrigkeitsbereich zugeordnet. Im seltenen Fall eingeschlafener Patienten wurde die betreffende Messung im Rahmen dieser Studie ebenfalls als pathologisch charakterisiert und mit einem PUI von 15 [mm/min] aufgenommen.

4.3 Statistische Methoden

Da der Verfasser dieser Arbeit Student an der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes ist, erfolgte die statistische Auswertung mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) am Universitätsklinikum in Homburg.

Es wurde die Statistik-Software SPSS® (SPSS Inc., Chicago) in der Version 17.0 für Windows verwendet. Die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit Methoden der deskriptiven Statistik. Der wichtigste objektive Parameter, der zur Auswertung herangezogen wurde, war der Pupillenunruheindex (PUI). Im Rahmen der explorativen Datenanalyse konnte der PUI mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest als nicht normalverteilte Variable aufgezeigt werden. Dementsprechend wurde die weitere Datenanalyse mit Hilfe von nicht-parametrischen Testverfahren durchgeführt. Für alle statistischen Entscheidungen wurde Signifikanz erst ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ($p < 0,05$) angenommen, als hochsignifikant galten p-Werte $< 0,01$.

Minimum-, Maximum-, Median-, sowie Mittelwert und Standardabweichung des Pupillenunruheindex wurden für die unterschiedlichen Krankheitsbilder wie auch das gesamte Patientenkollektiv berechnet.

Um einen Zusammenhang zwischen der objektiv gemessenen Schläfrigkeit und der Zugehörigkeit zu einem bestimmten neurologischen Krankheitsbild zu erkennen, wurden diese beiden Variablen (Bewertung des PUI, Krankheitsbild) in einer Kreuztabelle gegenübergestellt und unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests auf gegenseitige Abhängigkeit untersucht.

Zum Vergleich unabhängiger Stichproben kamen ebenfalls nicht-parametrische Tests zum Einsatz.

Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde der Einfluss der Krankheitsbilder auf den PUI beleuchtet. Anhand des Mann-Whitney-Wilcoxon-Test, einem Rangsummentest für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bei nicht normalverteilter Zielgröße, wurde der Einfluss des Geschlechts der Patienten auf den Pupillenunruheindex überprüft.

Dagegen wurden Korrelationsuntersuchungen zwischen Patientenalter und PUI-Werten mittels Korrelationskoeffizienten nach Spearman durchgeführt. Dieser ist ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs und nimmt Werte zwischen -1 und +1 an. Ein positives Vorzeichen deutet auf einen gleichsinnigen Zusammenhang beider Variablen hin, ein negatives Vorzeichen dagegen auf einen gegensinnigen Zusammenhang. Kein Zusammenhang besteht bei $r = 0$, das heißt einem Korrelationskoeffizient von 0 (Spearman 1904).

5. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 381 Patientenmessungen, die im Zeitraum zwischen dem 17.12.2003 und dem 31.12.2008 mit dem PST durchgeführt worden waren, in die Studie mit aufgenommen.

Jede gewertete Messung der Studie wurde mit Name des Patienten, Initialen, Alter zum Zeitpunkt der Messung, Geschlecht, Pupillenunruheindex (PUI) mit Bewertung sowie der Hauptdiagnose nach ICD-10-Klassifikation tabellarisch aufgelistet.

Im Falle von Mehrfachmessungen bei einem Probanden, wurden die zusätzlichen Messungen einzeln sowie voneinander unabhängig bewertet.

Als wichtigster Parameter für die objektiv gemessene Tagesschläfrigkeit wurde in dieser Studie der PUI [mm/min] herangezogen. Im Rahmen der explorativen Datenanalyse zeigte sich anhand des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests, dass sich die Messwerte der PUI-Untersuchungen als nicht normalverteilt präsentieren ($p < 0,01$), was anhand der Abbildung 5.1 verdeutlicht wird. Entsprechend erfolgte die weitere Analyse der PUI-Werte über nicht-parametrische Testverfahren.

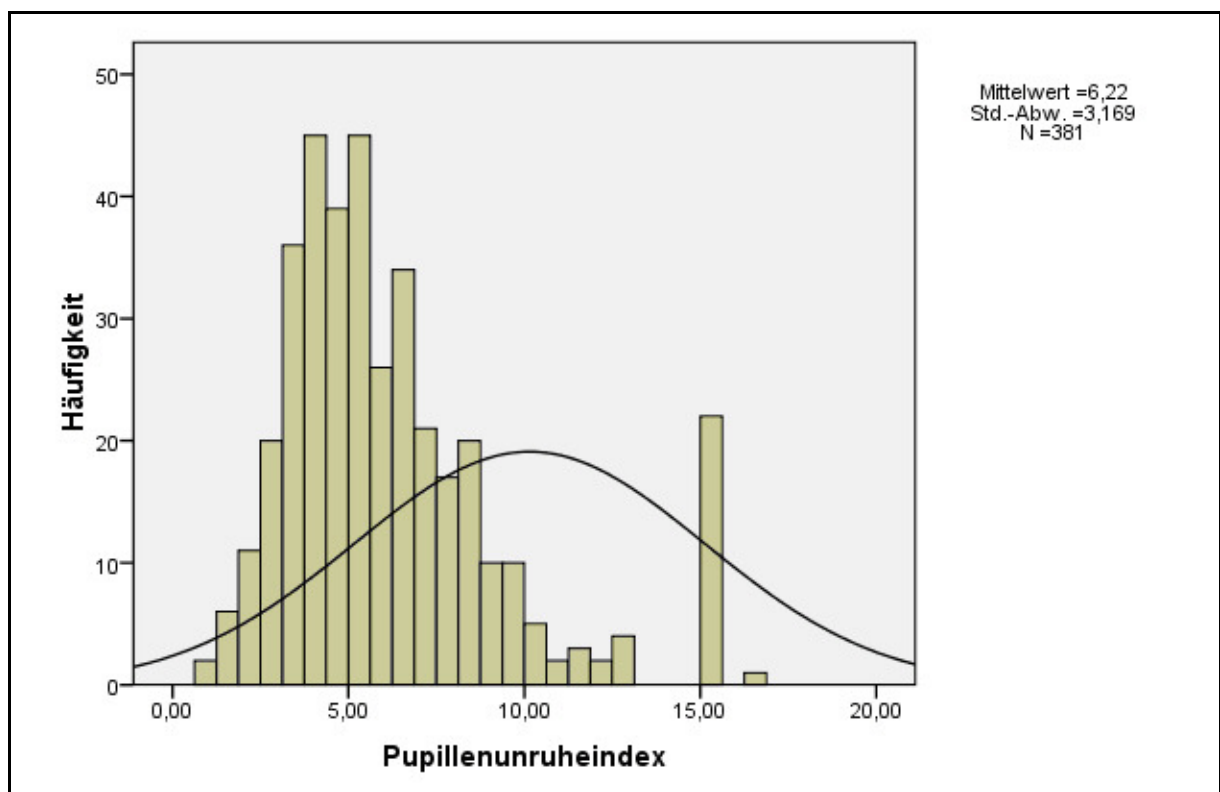


Abbildung 5.1: Verteilung der PUI-Werte im Vergleich zu einer Normalverteilung

5.1 Das gesamte Patientenkollektiv

Zunächst wurde das gesamte Patientenkollektiv, unabhängig von der gestellten Diagnose bzw. bestimmtem Krankheitsbildern, betrachtet und ausgewertet. Von insgesamt 381 Einzelmessungen wurden nach den errechneten PUI-Werten 253 (66,4 %) Messungen als normal, 85 (22,31 %) als grenzwertig und 43 (11,29 %) als pathologisch schläfrig eingestuft (Abbildung 5.2).

Das mittlere Alter der Patienten betrug 52,17 Jahre bei einer Altersspanne von 12 bis 85 Jahren. Es wurden insgesamt 141 weibliche und 240 männliche Probanden in die Auswertung mit aufgenommen. Der Pupillenunruheindex lag in der Gesamtverteilung im Mittel bei 6,22 [mm/min], der Median bei 5,38 [mm/min], mit einem Minimum von 1,03 [mm/min] und einem Maximum von 16,74 [mm/min] und die Standardabweichung bei 3,17 [mm/min]. Damit weicht der mittlere PUI aus allen Messungen (N=381) um 1,72 [mm/min] von dem in der Normwertstudie, anhand eines schlafgesunden Patientenkollektivs (N=349), festgelegten Mittelwert von 4,50 [mm/min] ab.

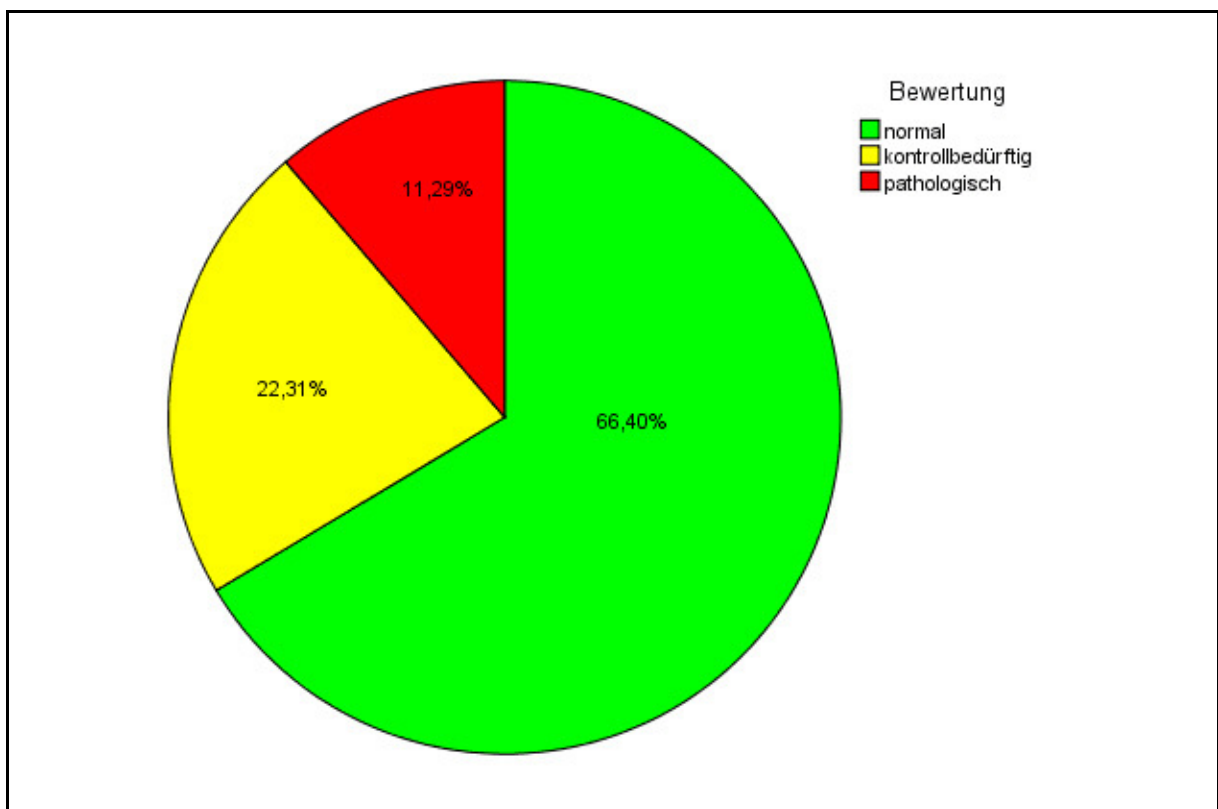


Abbildung 5.2: Prozentuale Darstellung der Schläfrigkeit im Gesamtkollektiv

Alle 381 studienrelevanten Messungen mit dem PST setzten sich wie folgt aus den verschiedenen Krankheitsbildern zusammen. In der Gruppe „Borreliose“ waren 44 Messungen (N=44) oder 11,5% des Gesamtkollektivs enthalten, die „Depressionen“-Gruppe macht mit 5,5% bzw. 21 Einzelmessungen (N=21) nur einen kleinen Teil aller Messungen aus. Ebenso wiesen die Gruppen „Chronic-Fatigue-Syndrom“ (CFS), „Parkinson-Syndrom“, „Restless-Legs-Syndrom“ (RLS) und „Multiple Sklerose“ (MS) mit 4,5% (N=17), 2,9% (N=11), 4,2% (N=16) und 3,1% (N=12) relativ geringe Fallzahlen auf. Die Gruppe „Durchblutungsstörungen im Gehirn“ machte mit 23 Einzelmessungen (N=23) 6 % aller Messungen aus, „Schlafapnoe“ und „Insomnie“ waren mit 75 (N=75) und 97 Einzelmessungen (N=97) bzw. 19,7% und 25,5% die am stärksten vertretenen Krankheitsbilder in der Studie. Zum Krankheitsbild der „Epilepsie“ wurden 12 Messungen (N=12; 3,1%) gezählt, die übrigen 53 Messungen oder 13,9% waren in die Gruppe „Sonstiges“ (N=53) eingeordnet worden (Abbildung 5.3).

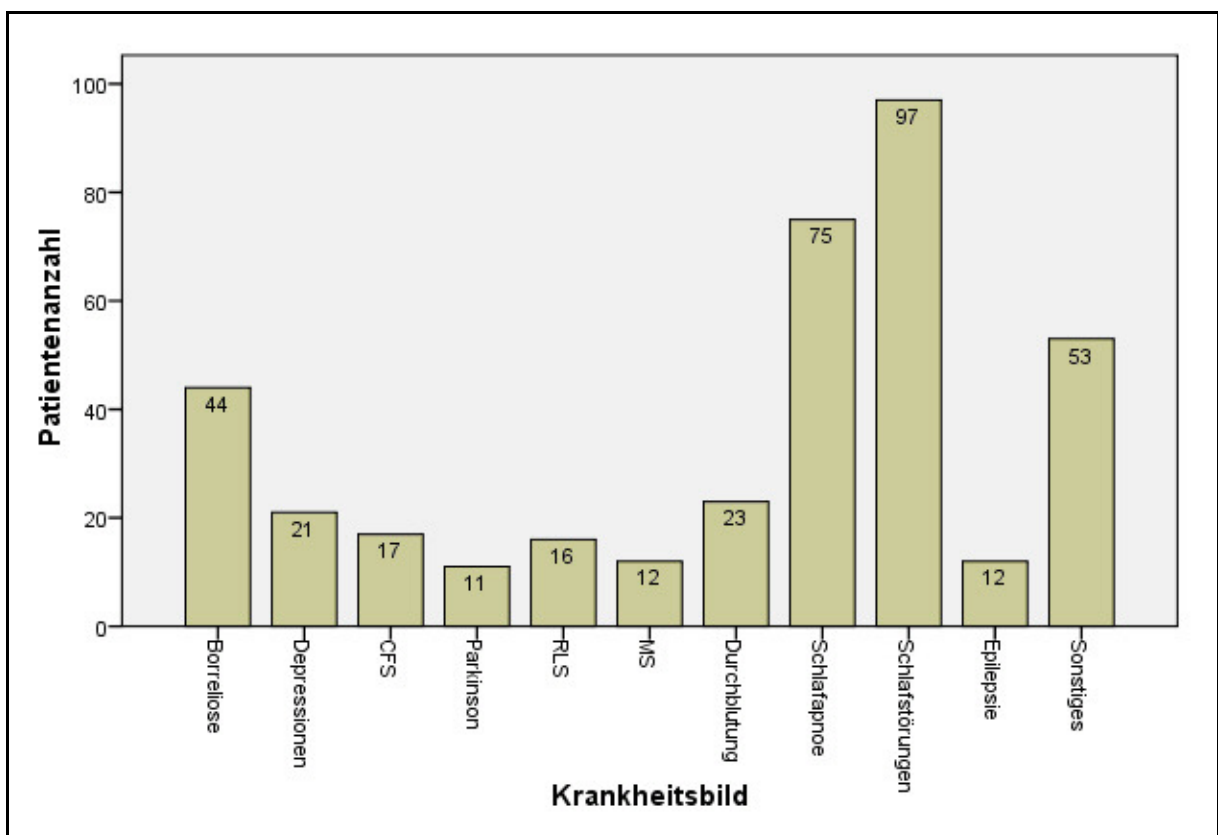


Abbildung 5.3: Anzahl der, in den einzelnen Krankheitsbildern enthaltenen, Patienten

5.2 Die unterschiedlichen Krankheitsbilder

Folgende Tabellen und Grafiken beziehen sich auf den Vergleich der studienrelevanten Krankheitsbilder in Bezug auf die PUI-Werte. Die Minimum-, Median- und Maximumwerte sowie Mittelwerte mit Standardabweichung des PUI für alle in der Studie aufgeführten Krankheitsbilder sind in Tabelle 5.1 aufgelistet.

	Minimum	Median	Maximum	Mittelwert (SD)
Borreliose	2,25	5,26	15,00	6,71 (3,91)
Depressionen	1,03	5,49	15,00	6,89 (4,53)
CFS	2,28	5,19	15,00	5,98 (2,75)
Parkinson	1,66	3,91	8,75	4,45 (2,09)
RLS	3,04	4,94	9,16	5,05 (1,66)
MS	1,83	5,62	9,90	5,99 (2,47)
Durchblutung	2,00	5,02	15,00	5,25 (2,74)
Schlafapnoe	1,47	5,96	15,00	6,17 (2,58)
Schlafstörungen	2,03	5,99	16,74	6,81 (3,27)
Epilepsie	2,06	7,38	15,00	7,37 (4,25)
Sonstige	1,13	4,99	15,00	5,56 (2,84)
gesamt	1,03	5,38	16,74	6,22 (3,17)

Tabelle 5.1: Minimum-, Median- und Maximumwerte sowie Mittelwerte mit Standardabweichung des PUI für die einzelnen Krankheitsbilder und das Gesamtkollektiv

Abhängigkeiten zwischen Krankheitsbild und PUI-Bewertung wurden mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht. Gegenübergestellt wurde dabei den Gruppen der Krankheitsbilder die entsprechende Bewertung der PUI-Werte nach den Grenzwerten, die in einer Normwertstudie festgelegt worden waren. Zwischen den 11 in der Studie aufgeführten Krankheitsbildern und der Bewertung des PUI konnte keine signifikante Abhängigkeit gefunden werden ($N = 381$, $p > 0,05$). Man kann also davon ausgehen, dass die Erkrankung des Patienten in dieser Studie keinen Einfluss auf die objektiv gemessene Schläfrigkeit am Tag hatte.

5. Ergebnisse

Die Kreuztabelle mit genauer Patientenanzahl sowie der Prozentanteil im jeweiligen Krankheitsbild für die drei Bewertungsstufen des PUI kann im Folgenden eingesehen werden (Tabelle 5.2).

		normal	kontrollb.	pathologisch	gesamt
Borreliose	Patientenzahl	29	7	8	44
	in %	65,9	15,9	18,2	100,0
Depressionen	Patientenzahl	13	4	4	21
	in %	61,9	19,0	19,0	100,0
CFS	Patientenzahl	11	5	1	17
	in %	64,7	29,4	5,9	100,0
Parkinson	Patientenzahl	9	2	0	11
	in %	81,8	18,2	0,0	100,0
RLS	Patientenzahl	14	2	0	16
	in %	87,5	12,5	0,0	100,0
MS	Patientenzahl	7	4	1	12
	in %	58,3	33,3	8,3	100,0
Durchblutung	Patientenzahl	19	3	1	23
	in %	82,6	13,0	4,3	100,0
Schlafapnoe	Patientenzahl	48	21	6	75
	in %	64,0	28,0	8,0	100,0
Schlafstörungen	Patientenzahl	58	23	16	97
	in %	59,8	23,7	16,5	100,0
Epilepsie	Patientenzahl	5	4	3	12
	in %	41,7	33,3	25,0	100,0
Sonstige	Patientenzahl	40	10	3	53
	in %	75,5	18,9	5,7	100,0
gesamt	Patientenzahl	253	85	43	381
	in %	66,4	22,3	11,3	100,0

Tabelle 5.2: Patientenanzahl und Prozentanteil der unterschiedlichen Bewertungsstufen des PUI für die einzelnen Krankheitsbilder und das Gesamtkollektiv

Obwohl keine signifikante Auswirkung des Krankheitsbildes auf die Schläfrigkeit am Tag gefunden werden konnte, lassen sich dennoch leichte Tendenzen erkennen. Ins Auge fallen die hohen Anteile der als „normal“ eingestuften Messungen in den Gruppen „Parkinson-Syndrom“, „Restless-Legs-Syndrom“ sowie „Durchblutungsstörungen im Gehirn“. In diesen Gruppen waren mehr als 80% aller getesteten Personen normal schläfrig. Zudem konnten innerhalb der Krankheitsbilder „Parkinson-Syndrom“ und „Restless-Legs-Syndrom“ keine als pathologisch einzustufenden Messungen gefunden werden. Patienten innerhalb dieser Krankheitsbilder zeigen in dieser Studie tendenziell keine Neigung zu erhöhter Schläfrigkeit am Tag.

Wesentlich interessanter und ebenfalls auffällig ist die große Anzahl pathologisch ausgewerteter Messungen in den Krankheitsbildern „Borreliose“, „Depressionen“ sowie „Insomnie“ und „Epilepsie“. Dort liegt der Anteil pathologisch bewerteter Patienten bei mehr als 16% im Fall von Epilepsie sogar bei 25%. Dieser Trend kann als Anhaltspunkt für einen schwachen, aber nicht signifikanten Einfluss dieser Erkrankungen auf die Vigilanz am Tag gesehen werden. Besser veranschaulicht wird dieser Sachverhalt in der folgenden Grafik. Dargestellt sind hier alle Krankheitsbilder mit dem jeweiligen Anteil an Messungen, die im Rahmen der festgelegten Normwerte als „normal“, „kontrollbedürftig“ oder „pathologisch“ eingestuft wurden.

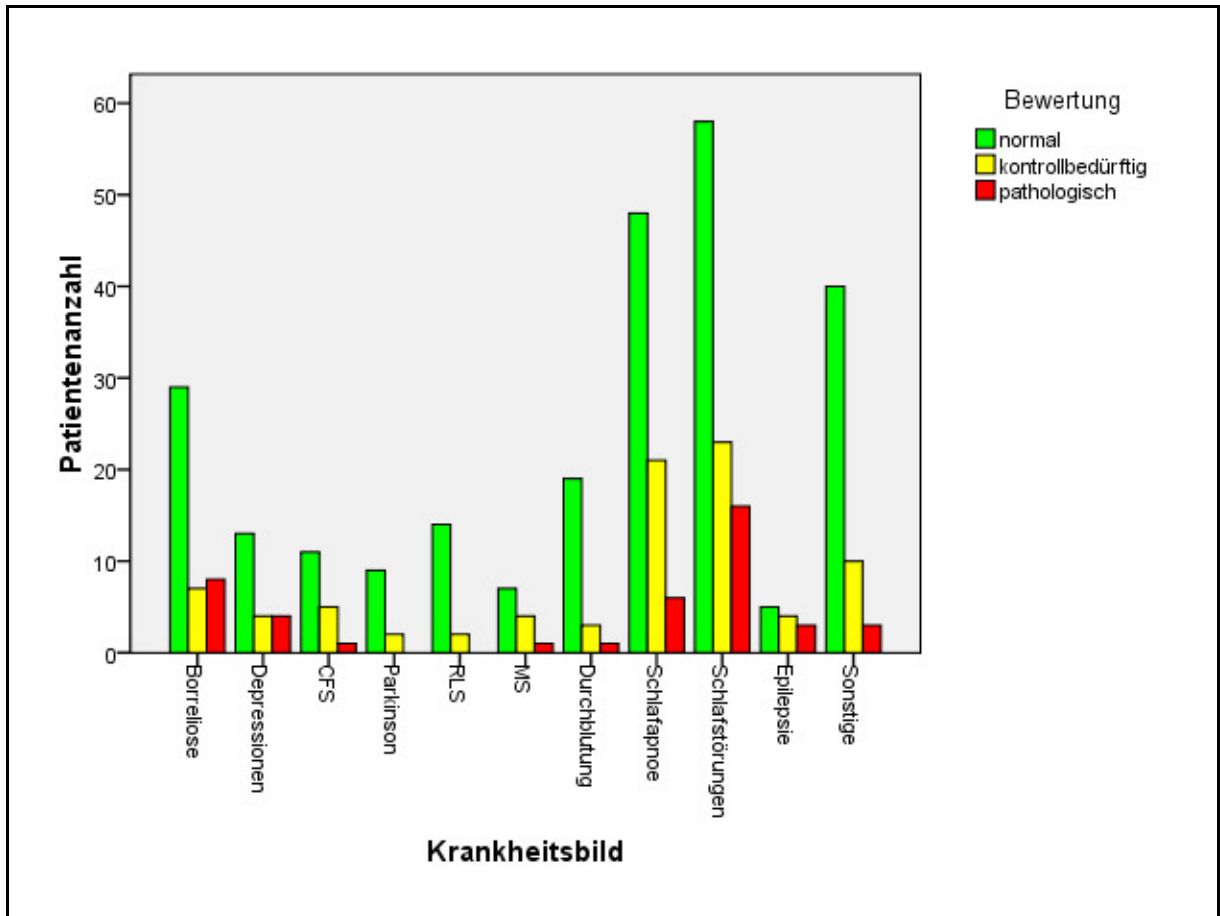


Abbildung 5.4: Bewertung der Schläfrigkeit anhand des PUI für alle Krankheitsbilder

Werden die Werte des Pupillenunruheindex unabhängig von der Bewertung gegen die Gruppen der Erkrankungen aufgetragen, können die unterschiedlichen neurologischen Krankheitsbilder direkt in Bezug auf die PUI-Werte miteinander verglichen werden. Im Kruskal-Wallis Test sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen ($N=381$; $p > 0,05$). Mit Hilfe der Boxplot-Darstellung wird deutlich, dass die Absolutwerte der objektiv gemessenen Tagesschläfrigkeit in allen Gruppen auf einem ähnlichem Niveau, um den gesamtmittleren PUI von 6,22 [mm/min], liegen. Die Mittelwerte aller Patientengruppen liegen zwischen 5 - 7 [mm/min], lediglich die beiden Krankheitsbilder „Parkinson-Syndrom“ (4,45 mm/min) und „Epilepsie“ (7,37 mm/min) weichen leicht ab. Auch in dieser Darstellung lässt sich nicht feststellen, dass bestimmte neurologische Erkrankungen mit einem höheren Pupillenunruheindex einhergehen oder umgekehrt.

Allerdings fällt die starke Streuung mit deutlich erhöhten PUI-Werten von über 10 [mm/min] in den Gruppen „Borreliose“, „Depressionen“, „Schlafapnoe“, „Insomnie“ und „Epilepsie“ auf (Abbildung 5.5). Diese Erkenntnis deckt sich mit den Tendenzen, die anhand der Kreuztabelle aufgezeigt werden konnten. Es ist also anzunehmen, dass die genannten Krankheitsbilder zwar keinen signifikanten, aber dennoch einen schwachen Einfluss auf die Vigilanz am Tag zeigen.

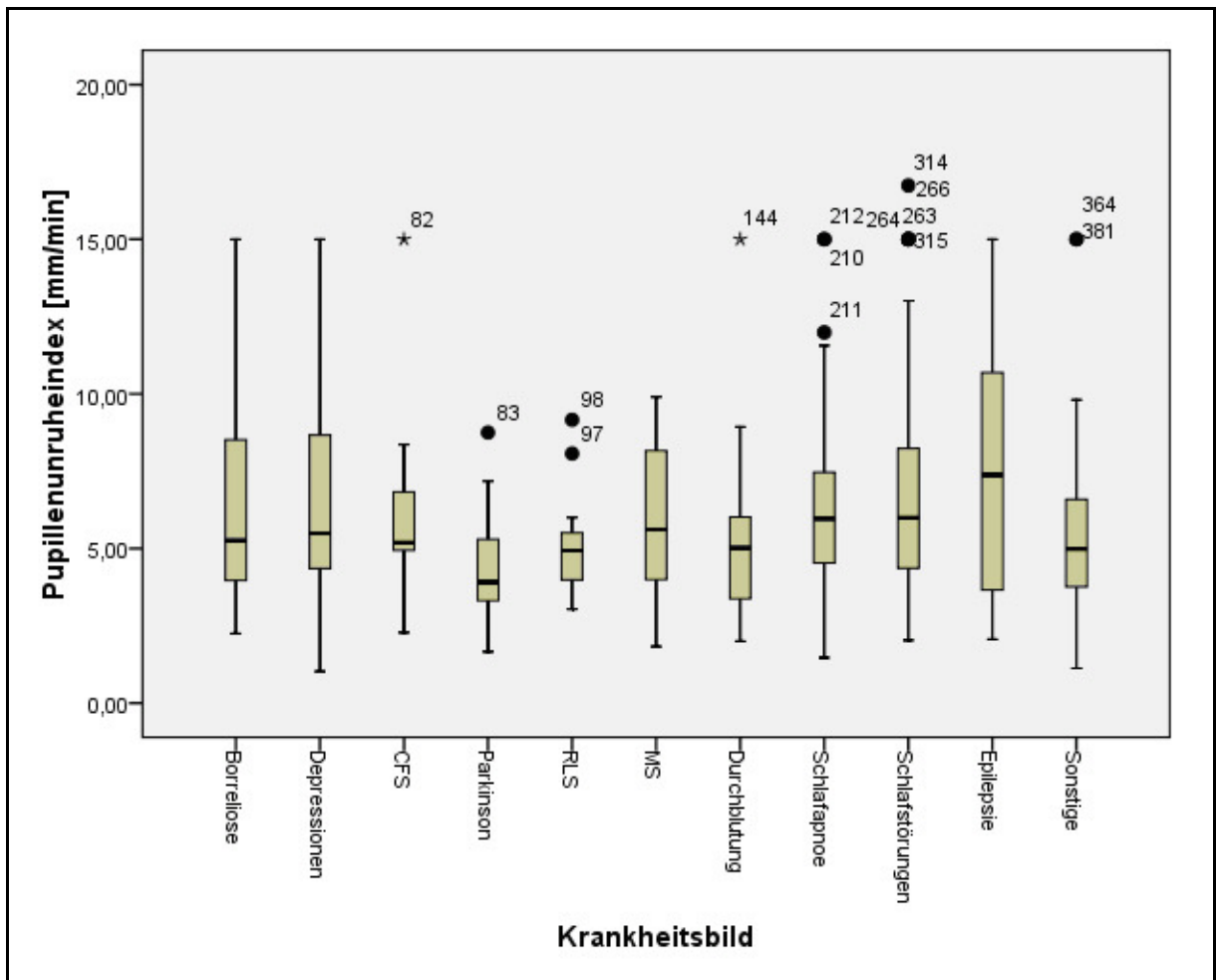


Abbildung 5.5: Boxplot-Darstellung der Schläfrigkeit in den unterschiedlichen Patientengruppen

5.3 Abhängigkeit des Pupillenunruheindex vom Geschlecht

Es stellte sich die Frage, ob sich anhand der Untersuchungen zu dieser Studie ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und objektiv gemessener Vigilanz erkennen

lässt. Die Abhängigkeit zwischen Pupillenunruheindex und Geschlecht wurde mit dem U-Test von Mann-Whitney-Wilcoxon untersucht. Dabei fand sich im Gesamtkollektiv mit 381 ausgewerteten Messungen ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf den Pupillenunruheindex ($p < 0,05$). In der Boxplot-Darstellung ist dieser Einfluss schwer zu erkennen. Anhand der Mittelwerte lässt sich jedoch ein geschlechtspezifischer Unterschied festmachen. So liegt der mittlere PUI der männlichen Patienten mit 6,43 [mm/min] (SD = 3,18; N = 240) über dem Mittelwert der weiblichen Patienten 5,87 [mm/min] (SD = 3,14; N = 141). Männer wurden insgesamt mit höheren PUI-Werten gemessen, sind also nach dieser Studie häufiger von Tagesschläfrigkeit betroffen als Frauen.

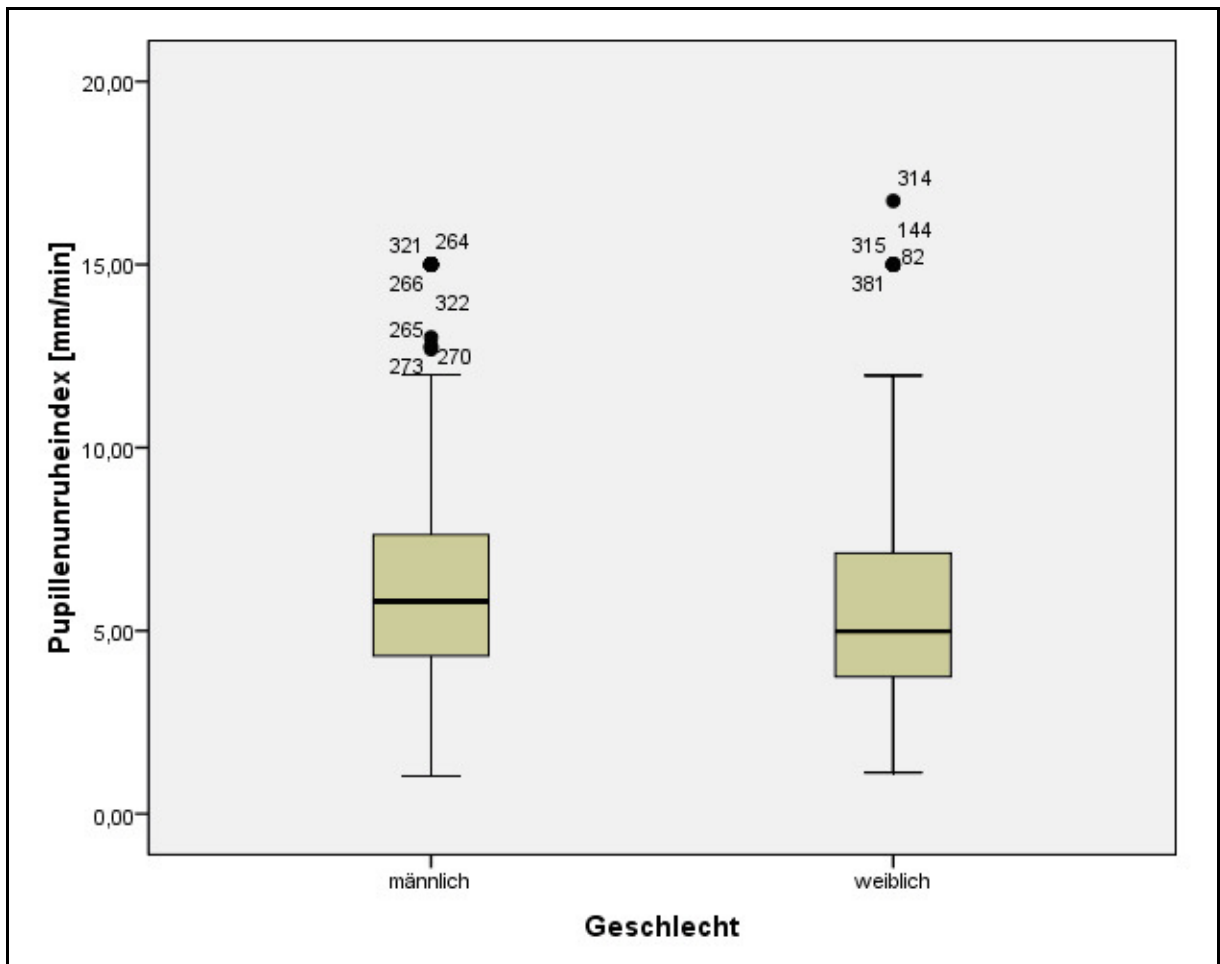


Abbildung 5.6: Einfluss des Geschlechts der Patienten auf die Tagesschläfrigkeit

5.4 Abhängigkeit des Pupillenunruheindex vom Alter

Ob sich der Pupillenunruheindex auch vom Alter der Patienten unabhängig zeigt, wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht. Anhand der Daten aus Kaiserslautern wurde auch in diesem Fall das Signifikanzniveau erreicht ($N = 381$; $r = -0,239$; $p < 0,01$). Es konnte ein schwacher Einfluss des Alters auf die Absolutwerte des PUI gezeigt werden, dieser Sachverhalt entspricht allerdings nicht den Erwartungen. Nach den Auswertungen dieser Studie ergibt sich ein gegensinniger Zusammenhang ($r < 0$). Die objektiv gemessene Schläfrigkeit in Form der PUI-Werte sinkt also mit zunehmendem Alter ab. Dementsprechend sind nach dieser Studie jüngere Patienten generell häufiger von erhöhter Tagesschläfrigkeit betroffen als ältere Menschen.

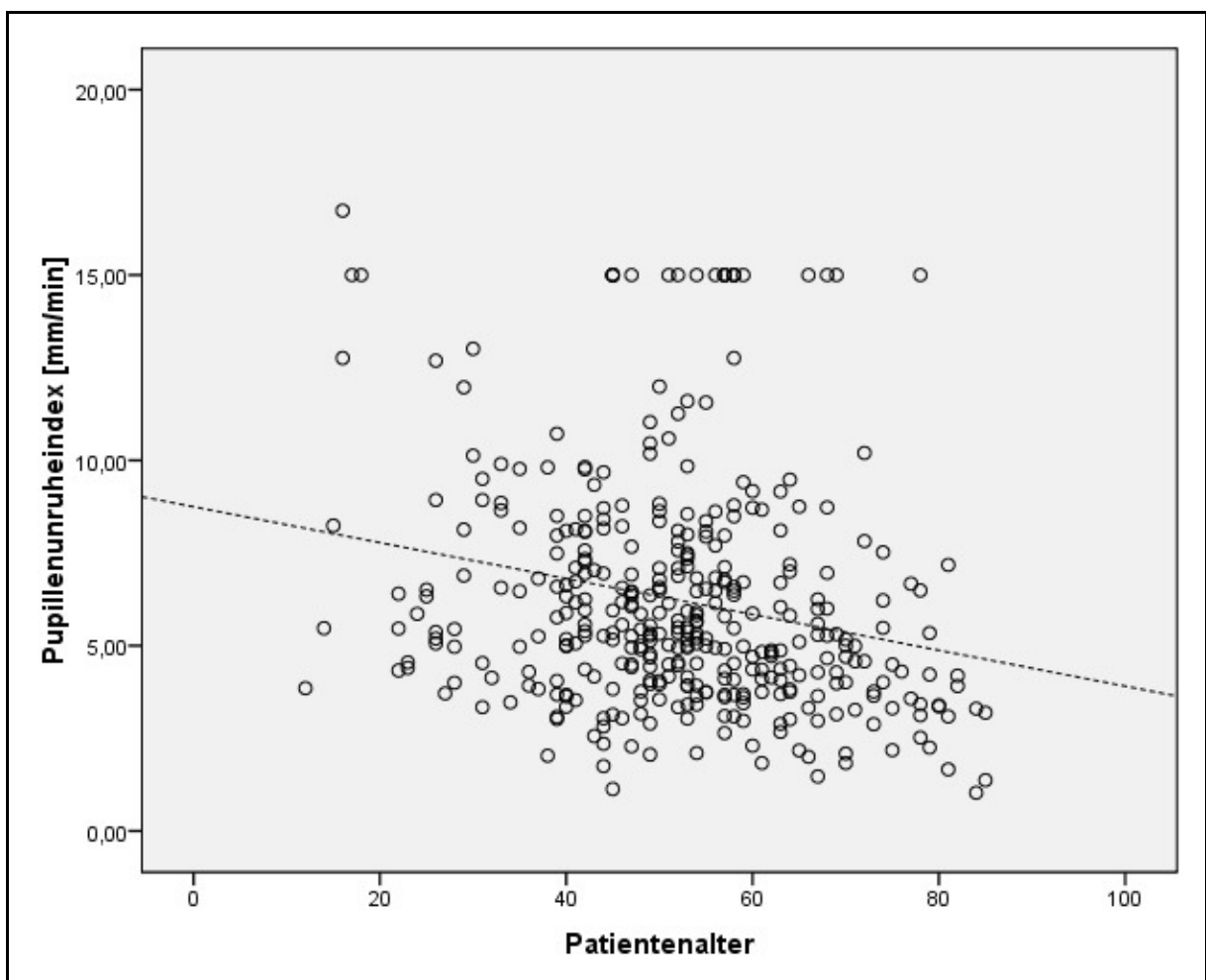


Abbildung 5.7: Einfluss des Patientenalters auf die Tagesschläfrigkeit

6. Diskussion

Der Pupillographische Schläfrigkeitstest (PST) wird als objektives und nicht-invasives Messverfahren von Tagesschläfrigkeit in der Schlafforschung und Schlafmedizin eingesetzt. Im Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern ist der PST ein routinemäßig durchgeführtes Verfahren zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit bei Patienten, die nach eigenen Angaben über Schläfrigkeit klagen.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es den Einfluss neurologischer Erkrankungen auf den „pupillary unrest index“ (PUI) anhand schläfrigkeitsbedingter Pupillenoszillationen zu erfassen.

In der Literatur sind nur wenige Studien beschrieben die sich mit der Untersuchung von Tagesschläfrigkeit in einem neurologischen Patientengut beschäftigen. Es existieren zwar Veröffentlichungen zu einzelnen Erkrankungen, für ein neurologisches Patientenkollektiv, unter den Bedingungen des Klinikalltags, liegen aber bisher keine Daten vor.

Die vorliegende Arbeit zu den einzelnen Krankheitsbildern umfasst 381 Messungen des PUI bei Patienten mit anamnestisch unerholsamem Schlaf bzw. Tagesschläfrigkeit. Als Grundlage für die Beurteilung der Ergebnisse wurde eine Studie der Arbeitsgruppe Wilhelm herangezogen, die mit der PST-Methode eine Normwertbestimmung des PUI für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren durchgeführt hatte (Wilhelm *et al.* 2001).

Um vergleichbare Daten zu erheben, orientiert sich der Ablauf aller Messungen in Kaiserslautern an den Kriterien für eine standardisierte Messung aus dieser Normwertstudie, die auch im Benutzerhandbuch des PST wiedergegeben sind.

Die im Rahmen der Untersuchungen erzielten Ergebnisse erlauben Aussagen über den Einfluss neurologischer Diagnosen auf die Vigilanz eines Patienten. Vor allem in Bezug auf Arbeitsfähigkeit oder Fahrtüchtigkeit eines Patienten erlangt dieser krankheitsbedingte, aber auch als Folge der Medikation mögliche, Einfluss erhebliche Alltagsrelevanz. In den folgenden Abschnitten sollen die zuvor dargestellten Ergebnisse der statistischen Analysen näher erläutert werden und mit

Bezug auf die zuvor formulierte Fragestellung und bisherige Literatur diskutiert werden.

6.1 Diskussion der Ergebnisse

Nach der explorativen Datenanalyse zeigte sich, wie auch schon in vielen anderen Studien beschrieben, keine Normalverteilung des Pupillenunruheindex. Diese Tatsache spricht für die Aussagekraft der Daten aus dieser Studie. Gemäß den statistischen Auswertungen von Wilhelm *et al.* wird in diesen Fällen häufig über den natürlichen Logarithmus eine Normalverteilung der Zielgröße erreicht (Wilhelm *et al.* 2001). In dieser Arbeit wurde auf ein Logarithmieren der Daten verzichtet, um die ursprünglichen Daten so genau und aussagekräftig wie möglich zu erhalten. Alle weiteren Analysen wurden entsprechend mit nicht-parametrischen Testverfahren durchgeführt.

Entgegen den Erwartungen zeigte sich der PUI weitgehend unabhängig von den in dieser Studie unterschiedenen Krankheitsbildern. Nach Auswertung der gesammelten Daten zeigte sich kein statistisch bedeutsamer Gruppen-Unterschied im Pupillenunruheindex. Die Annahme, dass bestimmte neurologische Erkrankungen direkt mit einer verminderten Vigilanz bei den betroffenen Patienten einhergehen, konnte also anhand der Messungen, die mit Hilfe des PST erhoben worden waren, nicht eindeutig bestätigt werden. Diese Ergebnisse weichen zum Teil von den bisherigen Erkenntnissen für einzelne Krankheitsbilder aus der Literatur ab.

So stellt das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom nach der „American Thoracic Society“ eine der häufigsten Ursachen für gesteigerte Tagesschläfrigkeit dar (American Thoracic Society 1994; McNicholas 1999). Nach Findley *et al.* haben Schlafapnoe-Patienten gegenüber Gesunden sogar ein 7-fach höheres Unfallrisiko aufgrund von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsmängeln (Findley *et al.* 1988; Findley *et al.* 1991; Horstmann *et al.* 2000).

In einer weiteren Studie konnten auch Barbé und Mitarbeiter eine verminderte Vigilanz bei Schlafapnoe-Patienten nachweisen (Barbé *et al.* 1998).

Akashiba *et al.* sahen sogar eine signifikante Einschränkung der Lebensqualität bei OSAS-Patienten durch erhöhte Tagesschläfrigkeit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Auch Randerath *et al.* teilten diese Beobachtung und berichteten über einen Rückgang der Tagesschläfrigkeit unter nächtlicher CPAP-Therapie (Akashiba *et al.* 2002; Randerath *et al.* 2000).

Als mögliche Ursache für diesen Sachverhalt kommt die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit der Neurologischen Klinik mit anderen Fachbereichen des Westpfalz-Klinikums in Frage. Vor allem bei Erkrankungen die auf mehreren Ebenen entstehen oder entstehen können, tritt dieser Aspekt in den Vordergrund. Im Fall der Schlafapnoe kann hier die zentrale Form von der häufigeren obstruktiven Form unterschieden werden. So werden extreme Fälle der obstruktiven Schlafapnoe mit stark ausgeprägter Tagesschläfrigkeit häufig an andere Abteilungen, hauptsächlich Innere Medizin oder Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, überwiesen und hier weiterbehandelt. Dadurch sind die Schlafapnoiker der Neurologischen Klinik, die eher an der zentralen Form der Schlafapnoe leiden, im Durchschnitt weniger schwer betroffen und im Vergleich zu anderen Krankheitsbildern unauffällig.

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien konnten Ingram und seine Mitarbeiter keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Vigilanz zwischen OSAS-Patienten und Normprobanden feststellen und führten eine verminderte Vigilanz auf das zunehmende Alter eines Patienten zurück (Ingram *et al.* 1994).

Auch im Fall des Morbus Parkinson werden bereits in früheren Arbeiten vermehrte Tagesschläfrigkeit oder spontane Einschlafattacken beschrieben (Wein *et al.* 1979; Factor *et al.* 1990). Die Prävalenz wird hier allerdings sehr unterschiedlich eingeschätzt, was in den schwankenden Angaben zwischen 15,5 und 76 % deutlich wird (Tandberg *et al.* 1999; Hobson *et al.* 2002; Brodsky *et al.* 2003).

Diese großen Unterschiede sind aber wahrscheinlich auf verschiedene Definitionen der Schläfrigkeit zurückzuführen. Tandberg und seine Mitarbeiter erhoben eine Prävalenz von 26,8% bezüglich der Tagesschläfrigkeit von Parkinson-Patienten, wovon 15,5 % dem Anteil mit spontanen Einschlafattacken entsprachen.

Dementsprechend konnte bei einer kontrollierten Studie von Hart *et al.* anhand der Fehlerquote bei einem kontinuierlichen Leistungstest eine verminderte

Vigilanzleistung von Parkinson-Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden Gesunden bewiesen werden (Hart *et al.* 1998).

Dagegen bestätigen die Resultate dieser Arbeit frühere Studien in Bezug auf Schlafstörungen, wonach Personen mit Insomnie häufig keine erhöhte Tagesschläfrigkeit aufweisen. Stepanski *et al.* und Carskadon *et al.* fanden heraus, dass Personen mit Insomnie die objektive Gesamtschlafzeit unterschätzen und demgegenüber die Wachzeit in der Nacht gegenüber normalen Schläfern deutlich überschätzen (Stepanski *et al.* 1988; Carskadon *et al.* 1976).

Bei anderen Erkrankungen wie der MS ist weniger von einer objektivierbar erhöhten Einschlafneigung als vielmehr von Fatigue im eigentlichen Sinn der Müdigkeit die Rede. Wessely und Mitarbeiter berichten aus regelmäßigen Beobachtungen, dass die MS-Fatigue als subjektives Erleben von körperlichen Erschöpfungsgefühlen und einem Bedürfnis nach Abbruch der aktuell fordernden Tätigkeit begleitet sei (Wessely *et al.* 1998).

In einer pupillometrischen Studie von Groß wird zudem ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Fatigue bei MS und Tagesschläfrigkeit als Folge von Schlaf-Wach-Störungen zwei völlig unterschiedliche Prozesse darstellen (Groß 2006).

Trotz des statistisch nicht signifikanten Zusammenhangs zwischen den einzelnen Krankheitsbildern und einer verminderten Vigilanz, zeigt sich in den Gruppen „Borreliose“, „Depressionen“, „Insomnie“ und „Epilepsie“ ein leichter Trend zu vermehrt pathologisch bewerteten Schläfrigkeitsmessungen. Bei den genannten Erkrankungen liegt der Anteil von Patienten im pathologischen Bereich bei mehr als 16%, beim Krankheitsbild der Epilepsie sogar bei 25%.

Unterstützt wird diese Interpretation durch die starke Streuung der absoluten PUI-Werte in diesen Gruppen. Betrachtet man die PUI-Werte unabhängig von der Bewertung (Abbildung 5.5), sind deutlich erhöhte PUI-Werte von über 10 [mm/min] in den Gruppen „Borreliose“, „Depressionen“, „Schlafapnoe“, „Insomnie“ und „Epilepsie“ erkennbar.

Diese Zusammenhänge können zu der Annahme führen, dass die genannten Krankheitsbilder zwar keinen signifikanten aber dennoch einen schwachen Einfluss auf die Vigilanz am Tag zeigen.

Der Pupillenunruheindex (PUI) lag für das gesamte Patientenkollektiv aus der Neurologischen Klinik Kaiserslautern im Mittel bei 6,22 [mm/min] mit einer Standardabweichung (SD) von 3,17 [mm/min].

Der Vergleich mit Daten aus anderen Studien zeigt, dass der mittlere PUI damit höher liegt als im Durchschnitt. Wilhelm *et al.* berechneten in ihrer Studie einen Normwert von 4,50 [mm/min], der Mittelwert in dieser Arbeit weicht also um 1,72 [mm/min] nach oben ab (Wilhelm *et al.* 2001).

Alle Patientendaten für diese Arbeit stammen aus einer neurologischen Klinik. Das Studienkollektiv setzt sich nur aus Patienten zusammen, die mit dem PST untersucht worden waren, also anamnestisch über nicht-erholsamen Schlaf oder Tagesschläfrigkeit / Müdigkeit geklagt hatten. In mehreren Studien konnte belegt werden, dass neurologisch erkrankte Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant häufiger an Tagesschläfrigkeit leiden (Kotterba *et al.* 2007; Factor *et al.* 1990; McNicholas 1999; Barbé *et al.* 1998; Findley *et al.* 1991), und dementsprechend pupillographisch messbare Veränderungen zeigen.

Es war also anzunehmen, dass in der untersuchten Stichprobe Patienten mit einer objektiv messbaren Tagesschläfrigkeit und einem erhöhten PUI überrepräsentiert sind. Berücksichtigt man die Tatsache, dass alle Normwerte für den PST anhand eines schlafgesunden Patientenkollektivs ermittelt und auch alle weiteren Studien an gesunden Patienten durchgeführt wurden (Wilhelm *et al.* 2001), dann entspricht der höhere Mittelwert den Erwartungen und ist ein Ausdruck für die Validität der Daten in dieser Studie.

Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Auswertungsverfahren wurde zusätzlich auf geschlechtsspezifische Unterschiede eingegangen. Insgesamt wurden die Daten von 141 weiblichen und 240 männlichen Patienten in die Auswertung mit aufgenommen.

Nach Auswertung der Ergebnisse des Gesamtkollektivs zeigten sich signifikante Unterschiede im PUI in Bezug auf das Geschlecht.

Für den männlichen Teil der Patienten ergibt sich ein im Durchschnitt höherer Pupillenunruheindex und eine somit tendenziell größere Instabilität des Pupillenverhaltens. Männer wurden insgesamt mit höheren PUI-Werten gemessen, sind also im Rahmen dieser Studie eher von Tagesschläfrigkeit betroffen als Frauen. Diese Tatsache deckt sich nicht mit den Ergebnissen von Wilhelm *et al.* die in ihrer Normwertstudie keine Abhängigkeit des (ln)PUI vom Geschlecht eines gesunden Patienten finden konnten (Wilhelm *et al.* 2001). Interessanterweise ließ sich diese Feststellung nicht auf diese Studie übertragen.

Eine Erklärung für den in dieser Studie gefundenen Einfluss des Geschlechts auf den PUI könnte in der erhöhten Prävalenz des Schlafapnoe-Syndroms bei Männern liegen. Neben dem männlichen Geschlecht gelten Adipositas und hohes Alter als Hauptrisikofaktoren für das Entwickeln von SBAS (Young *et al.* 1993; Borys, Boute 1994; Stradling 1995). Demnach leiden Männer mehr als doppelt so häufig am Krankheitsbild der Schlafapnoe wie Frauen. Da das Schlafapnoe-Syndrom mit 75 Fällen die zweitgrößte Patientengruppe in dieser Untersuchung stellte und gerade bei dieser Erkrankung mit erhöhten PUI-Werten zu rechnen ist, könnte sich dadurch der Trend zur Entwicklung von Tagesschläfrigkeit in Richtung des männlichen Geschlechts entwickelt haben. Für diese Theorie spricht die Tatsache, dass von 75 Messungen nur 7 an Frauen dokumentiert sind, also etwa 90% der Patienten in dieser Gruppe männlichen Geschlechts waren.

Die Ergebnisse der PUI-Werte aus Kaiserslautern zeigten ebenfalls eine signifikante Beziehung zum Alter der Patienten, die allerdings nicht den Erwartungen entspricht.

Nach Wilhelm und der Arbeitsgruppe „Pupillenforschung“ gibt es keine Abhängigkeit zwischen Pupillenunruheindex und Patientenalter (Wilhelm *et al.* 2001). Auch in diesem Fall muss darauf geachtet werden, dass man das Patientenkollektiv aus der Neurologischen Klinik nicht mit dem Normkollektiv von Wilhelm *et al.* vergleichen kann. Bei schlafgesunden Patienten hat das Alter keinen Einfluss auf den gemessenen PUI-Wert eines Patienten, was nicht unbedingt für neurologisch erkrankte Patienten gelten muss.

Aus den Auswertungen dieser Studie geht hervor, dass die objektiv gemessene Schläfrigkeit in Form der PUI-Werte mit zunehmendem Alter tendenziell eher absinkt. Dementsprechend wären jüngere Patienten generell häufiger von erhöhter Tagesschläfrigkeit betroffen, als alte Menschen, wobei es sich in unserer Studie um keine repräsentative Stichprobe handelte.

Bisherige Literatur zu diesem Thema berichtet jedoch über eine Häufung von Schlafstörungen im höheren Lebensalter (Spiegel 1992; Carskadon, Dement 2000). Dementsprechend hätten ältere Patienten durchschnittlich höhere PUI-Werte aufweisen, also objektiv stärker von Tagesschläfrigkeit betroffen sein, müssen.

Bei einer diagnostizierten Erkrankung können die ursprünglichen Beschwerden bzw. Symptome durch eine adäquate Therapie vollständig abklingen oder in nur abgeschwächter Form auftreten. In einem solchen Fall könnten die Ergebnisse der PST-Messung positiv beeinflusst und die Vigilanz auf ein nicht mehr der eigentlichen Erkrankung des Patienten entsprechendes Niveau angehoben werden. So wird bei Schlafapnoe-Patienten durch eine Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie) eine Verbesserung der Vigilanz bzw. der Daueraufmerksamkeit und verschiedener kognitiver Defizite erreicht (Denzel *et al.* 1993; Engleman *et al.* 1994). Auch Wilhelm *et al.* konnten bei der Therapiekontrolle des Schlafapnoe-Syndroms nach dreimonatiger nächtlicher Beatmung einen signifikanten Rückgang des PUI registrieren (Wilhelm *et al.* 1999).

6.2 Einflussfaktoren im Materialteil

Alle ausgewählten Patienten stammen aus dem Kollektiv der Neurologischen Klinik Kaiserslautern. Wie bereits erwähnt, unterliegen die Patienten der Klinik einer gewissen Selektion hinsichtlich der Erkrankungsart, -schwere oder Therapie. Bei vielen Erkrankungen und besonders schweren Fällen ist eine Zusammenarbeit mehrerer Abteilungen möglich und auch sinnvoll.

Das Patientenkollektiv aus der Neurologischen Klinik des Westpfalz-Klinikums stellt dadurch nicht unbedingt einen repräsentativen Querschnitt der in dieser Studie untersuchten Krankheitsbilder dar.

Die Normwerte des PST richten sich nach einer Studie von Wilhelm *et al.*, die anhand einer schlafgesunden Patientengruppe Normwerte für den PST für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren festgelegt hatten. Auf der Grundlage dieser Normierung erfolgt auch die spätere Bewertung des individuellen PUI eines Patienten durch die Software WinPST.

Als problematisch erwies sich die eindeutige Zuordnung der Patienten auf die verschiedenen Krankheitsbilder. Vor allem im höheren Lebensalter steigt die Anzahl multimorbider Patienten an, die also gleich mehrere Diagnosen in sich vereinen. Die Einteilung erfolgte anhand der Hauptdiagnosen und mit Hilfe des Chefarztes der Neurologie, um auftretende Vigilanzeinschränkungen direkt einem bestimmten Krankheitsbild zuordnen zu können. Dennoch kann eine gegenseitige Beeinflussung der verschiedenen Erkrankungen bei einem Patient nicht ausgeschlossen werden.

Ein zusätzlicher Faktor für die Messung schläfrigkeitsbedingter Prozesse bei neurologischen Erkrankungen ist die Einnahme von Medikamenten. Vor allem die medikamentöse Therapie mit vigilanzbeeinflussenden Arzneimitteln ist in diesem Kontext von Bedeutung. Einerseits gehören dazu Medikamente, die der Behandlung von Schlafstörungen bzw. symptomatischer Tagesschläfrigkeit dienen und damit einen positiven Effekt auf die Vigilanz eines Patienten ausüben. In anderen Fällen dienen die Arzneimittel der Behandlung einer neurologischen Grunderkrankung und entwickeln durch ihre zentrale Wirkung nicht selten eine schlaffördernde Wirkung.

Es ist bekannt, dass Benzodiazepine, die zur kurzfristigen Behandlung von Schlafstörungen verwendet werden, zur Ausbildung von Hang-Over Effekten im Sinne von Müdigkeit oder Schläfrigkeit am Folgetag führen können. Solche Überhangeffekte nach Einnahme von Oxazepam wurden von Ziegler *et al.* und Volkerts *et al.* beschrieben (Ziegler *et al.* 1983; Volkerts *et al.* 1992).

Dagegen publizierten Clarenbach und Fischer im Jahr 1995 eine Anwendungsbeobachtung zum Einsatz von Zopiclon bei Ein- und Durchschlafstörungen. Überprüft wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 7,5mg Zopiclon an 7145 Patienten. Demnach verbesserte das Schlafmittel bei fast allen Patienten den Schlaf und konnte die Schlafstörungen bei 63% der Patienten sogar vollständig beseitigen. Die Tagesbefindlichkeit unter der Medikation wurde dabei von 83% aller Patienten als „gut“ bezeichnet (Clarenbach, Fischer 1995).

Im Jahr 1999 wurde erstmals über exzessive Tagesschläfrigkeit bei Parkinson-Patienten unter der Therapie mit Nonergolin-Dopaminagonisten berichtet (Frucht *et al.* 1999). Erst danach wurden weitere Studien veröffentlicht, die auch Tagesschläfrigkeit und Einschlafattacken unter Ergolin-Dopaminagonisten und L-Dopa-Präparaten belegen (Ferreira *et al.* 2001; Montastruc *et al.* 2001; Pacchetti *et al.* 2003).

Heute vermutet man allerdings, dass diese Tagesschläfrigkeit eher aus einer gestörten Schlafarchitektur bei Parkinson-Patienten heraus entsteht, die in Einschlafattacken tagsüber gipfelt (Brodsky *et al.* 2003; Garcia-Borreguero *et al.* 2003).

Inwieweit die aktuellen Ergebnisse dieser Arbeit durch Medikamente beeinflusst sind, lässt sich aufgrund zahlreicher Neben- und Wechselwirkungen der unterschiedlichen Arzneimittel nicht suffizient abschätzen.

6.3 Einflussfaktoren im Methodenteil

Die Betrachtung der Einflussfaktoren in den Methoden dieser Arbeit soll eine Aussage ermöglichen, welche zusätzliche Aspekte zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben könnten.

Bisher gibt es keine Untersuchungen anhand einer Kontrollgruppe für neurologische Erkrankungen. Die Bestimmung von Referenzwerten war auch im Rahmen dieser Studie, aus bereits in Kapitel 6.2 beschriebenen Gründen, nicht möglich. Die

gefundenen Ergebnisse können deshalb nur bei standardisierten Untersuchungen, für die Normwerte vorliegen, beurteilt und mit einer gesunden Stichprobe verglichen werden. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag jedoch auf dem Vergleich der verschiedenen Krankheitsbilder aus dem Patientenstamm der Neurologischen Klinik.

Mit 381 aufgenommenen Patienten ist die Gesamtzahl an ausgewerteten Messungen als ausreichend einzuschätzen, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Nach der Einteilung in Krankheitsbilder ergaben sich jedoch mit „Parkinson“, „Multiple Sklerose“ und „Epilepsie“ Patientengruppen mit weniger als 15 dokumentierten Messungen.

Möglicherweise sind die geringen Fallzahlen in den genannten Gruppen ein Grund für die in dieser Arbeit gefundene, aber statistisch nicht fassbare, Neigung der entsprechenden Krankheitsbilder zu einer verminderten Vigilanz. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, dass bei Durchführung der pupillometrischen Diagnostik in einem größeren Gesamtkollektiv eine statistische Bedeutsamkeit der hier gefundenen Tendenzen hätte erreicht werden können. Zumindest wäre ein größerer Datenumfang in den genannten Gruppen wünschenswert gewesen, um für die statistischen Analysen und spätere Erkenntnisse eine höhere Aussagekraft zu erreichen.

Darüber hinaus können an der Klinik in Kaiserslautern nicht alle Kriterien einer standardisierten Messung mit dem PST eingehalten werden. Um die Auswirkungen der tageszeitlichen Schwankungen der Vigilanz auf das Messergebnis möglichst gering zu halten, sollten die Untersuchung nur zu einer festgelegten Tageszeit durchgeführt werden. Im Fall der Normwertstudie von Wilhelm *et al.* wurden alle Messungen in den Vormittagsstunden zwischen 7:30 und 13:00 Uhr durchgeführt (Wilhelm *et al.* 2001). Dieses Zeitfenster - als Bedingung für die Durchführung von Messungen - lässt sich bei dem Patientenvolumen der Westpfalzlinik logistisch und zeitlich nicht realisieren, zumal der Messraum auch für anderweitige Untersuchungsverfahren zur Verfügung steht.

Eventuell war in dieser Arbeit die Methode zur Erfassung und Auswertung der Vigilanzbeeinträchtigung nicht genau genug. So wurden andere Parameter der Schläfrigkeitsmessung mit dem PST, wie das Amplitudenspektrum oder der Pupillendurchmesser vernachlässigt. Allerdings war das Ziel dieser Studie weniger eine genaue Quantifizierung der Schläfrigkeit, als vielmehr die Suche nach einer möglichen Beziehung zwischen bestimmten Krankheitsbildern und einer verminderten Vigilanz.

Ebenso führt der Anteil an interpolierten Werten zu Ungenauigkeiten in einem Messergebnis. Hauptsächlich entstehen diese Messausfälle durch Schwierigkeiten des Pupillographen bei der Pupillenaufnahme durch die Infrarotbrille. So führt ein Anschlag der Spezialgläser dazu, dass der Pupillendurchmesser nicht immer einwandfrei erfasst werden kann. Die fehlenden Werte werden durch Interpolation der Funktion ausgeglichen. Der Einfluss solch kleiner Ungenauigkeiten auf die späteren Ergebnisse ist aber als vernachlässigbar gering einzuschätzen, zumal die Messungen ab einer Interpolationsrate von 33% gestrichen werden und diese Probleme in allen Studien mit dem PST gleichermaßen auftreten.

6.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie stellen die ersten Ansätze in der Erforschung von Zusammenhängen zwischen neurologischen Erkrankungen und deren Einfluss auf die Vigilanz dar.

Die ermittelten Daten erwiesen sich nach der statistischen Auswertung als wertvoll, um speziell neurologische Risikogruppen für ein vermehrtes Aufkommen an Tagesschläfrigkeit zu definieren. Allerdings waren die Ergebnisse nicht aussagekräftig genug um letztendlich Aufschluss über Qualität oder Quantität des Einflusses zu geben.

Insgesamt zeigen alle Krankheitsbilder, trotz erkennbarer Trends, nur geringe Unterschiede im untersuchten Schläfrigkeitsparameter. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung kann jedoch geschlossen werden, dass die bisher bekannte

Unabhängigkeit des PUI vom Alter und Geschlecht des Patienten nicht von einem schlafgesunden Normkollektiv auf ein neurologisches Patientenkollektiv übertragen werden kann. Ferner ist anzunehmen, dass das mit höherem Lebensalter auf das Gesamtkollektiv bezogene erhöhte Risiko einer verminderten Vigilanz weniger bei den Frauen, hingegen überwiegend bei den älteren Männern aufzufinden ist.

Letztendlich müssen jedoch weitere Untersuchungen zeigen, inwieweit die bisherigen Erklärungsversuche für die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des PUI in einem neurologisch erkrankten Studienkollektiv dieser Tatsache gerecht werden.

In künftigen Studien zur weiteren Erforschung der definierten Risikogruppen wird es von besonderem Interesse sein, die hier auffällig gewordenen Krankheitsbilder, insbesondere auch unter dem Aspekt der Medikation, einer noch genaueren Prüfung zu unterziehen. Die Krankheitsbilder könnten zum einen separat, zum anderen anhand größerer Patientengruppen noch gezielter untersucht und die gemessene Schläfrigkeit qualitativ und quantitativ besser beschrieben werden. Vor allem auch im Hinblick auf das erhöhte Unfallrisiko, das mit der Tagesschläfrigkeit bzw. einer verminderten Vigilanz einhergeht, und nicht nur eine große Gefahr für den Betroffenen selbst, sondern auch für Unbeteiligte, darstellt.

Durch weitere Forschung auf diesem Gebiet könnte in der Zukunft eine bessere Abschätzung der Tagesschläfrigkeit sowie der Gefahr von Konzentrations- oder Aufmerksamkeitsdefiziten im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen und der verabreichten Medikamente erfolgen. Zudem wäre anhand von Referenzwerten für bestimmte Krankheitsbilder eine objektive Therapiekontrolle möglich. Von besonderer Relevanz sind die in dieser Studie dargelegten Risikoerkrankungen „Borreliose“, „Depressionen“, „Schlafapnoe“, „Insomnie“ und „Epilepsie“.

7. Zusammenfassung

Zahlreiche neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Epilepsien sind mit nicht-erholsamem Schlaf und erhöhter Tagesschläfrigkeit assoziiert. Andere Erkrankungen wie MS induzieren zwar Fatigue, aber keine objektivierbare erhöhte Einschlafneigung. Aufgrund der komplexen Interaktionen von Grunderkrankung, Krankheitsfolgen und Medikationseffekten differieren subjektive Einschätzung und objektive Maße von Schläfrigkeit oft erheblich. Der pupillographische Schläfrigkeitstest (PST) ist ein effizientes und objektives Verfahren zur Bestimmung von Tagesschläfrigkeit. Für neurologische Patienten liegen unter naturalistischen Bedingungen aber nur wenige Daten vor.

Eine standardisierte Messung des „pupillary unrest index“ (PUI) mit dem PST (AMTech GmbH, Dossenheim) wurde für 381 Patienten mit anamnestisch unerholsamem Schlaf / Tagesschläfrigkeit für die Jahre 2003 - 2008 retrospektiv ausgewertet. Die Krankheitsbilder Borreliose, Zerebrale Durchblutungsstörungen, Chronic-Fatigue-Syndrom, Depressionen, Epilepsien, Parkinson-Syndrom, Multiple Sklerose, Schlafstörungen, Restless-Legs-Syndrom und Schlafapnoe wurden mittels nicht-parametrischer Testverfahren mit Normwerten (Wilhelm *et al.* 2001) verglichen.

Insgesamt waren 11,3% der Patienten-Messwerte pathologisch, 22,3% auffällig und 66,4% normal. Der mittlere PUI [mm/min] war normal für Morbus Parkinson 4,45; Zerebrale Durchblutungsstörungen 5,02; RLS 5,05; CFS 5,97; MS 5,99; Schlafapnoe 6,19 aber auffällig für Borreliose 6,71; Epilepsien 7,37; Schlafstörungen 6,81 und Depressionen 6,89 (Normkollektiv 4,50). Signifikante Differenzen des PUI konnten im Vergleich der Krankheitsbilder nicht gefunden werden. In den Gruppen „Borreliose“, „Depressionen“, „Schlafapnoe“, „Schlafstörungen“ und „Epilepsie“ lag aber die Streuung des PUI mit Werten von über 10 [mm/min] sehr hoch, teilweise wurden Maxima von 15 [mm/min] erreicht.

Weitgehend unabhängig vom Krankheitsbild ist der PST neurologischer Patienten trotz nicht erholsamen Schlafs / Tagesschläfrigkeit häufig unauffällig. Patienten mit Borreliose, Depressionen, Schlafapnoe, Schlafstörungen und Epilepsie erreichen

aber durchschnittlich auffällige, teilweise auch hoch pathologische PUI-Werte und erfordern daher spezielle schlafmedizinische Aufmerksamkeit.

Es ist anzunehmen, dass die genannten Krankheitsbilder einen schwachen Einfluss auf die Vigilanz am Tag zeigen. Der PST könnte sich zur Identifikation neurologischer Patienten mit nicht erholsamem Schlaf / Tagesschläfrigkeit eignen, die eine weiterführende schlafmedizinische Diagnostik benötigen.

8. Literaturverzeichnis

Akashiba T., Kawahara S., Akahoshi T., Omori C., Saito O., Majima T., Horie T. (2002) Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* **122**: 861-865.

Allen R.P., Picchiatti D., Hening W.A., Trenkwalder C., Walters A.S., Montplaisir J. (2003) Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep medicine* **4**: 101-119.

American Psychiatric Association (2000) Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen; Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. Auflage. APA Verlag, Washington DC.

American Thoracic Society (1994) Sleep Apnea, Sleepiness and Driving Risk. *American Journal of respiratory and critical care medicine* **150**: 1463-1473.

AMTech GmbH (2004) Pupillographischer Schläfrigkeits-Test PSTxs. Benutzerhandbuch ab Version WINPST 2.1.2.863. Stand 08/2004. AMTech GmbH Verlag, Dossenheim.

Barbé F., Pericás J., Muñoz A., Findley L., Antó J.M., Agustí A.G.N. (1998) Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* **158**: 18-22.

Becker H.F., Mayer G., Penzel T. (2004) Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörungen. *Der Internist* **45**: 57-83.

Beyenburg S., Schmidt D. (2005) Epilepsiepatienten mit Angsterkrankungen - Erkennen und Behandeln. *Der Nervenarzt* **76**: 1077-1091.

Borbély A.A., Achermann P. (1992) Concepts and models of sleep regulation: An overview. *Journal of sleep research* **1**: 63-79.

Borys J.M., Boute D. (1994) Obstructive sleep apnea syndrome: A frequent complication of obesity. *Biomedicine & pharmacotherapy* **48**: 137-141.

Bradley T.D., Logan A.G., Kimoff R.J., Sériès F., Morrison D., Ferguson K., Belenkie I., Pfeifer M., Fleetham J., Hanly P., Smilovitch M., Tomlinson G., Floras J.S. (2005) Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *The New England journal of medicine* **353**: 2025-2033.

Brodsky M.A., Godbold J., Roth T., Olanow C.W. (2003) Sleepiness in parkinson's disease: A controlled study. *Movement disorders* **18**: 668-672.

Broughton R., Aguirre M., Dunham W. (1988) A comparison of multiple and single sleep latency and cerebral evoked potential (P300) measures in the assessment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* **11**: 537-545.

Canisius S., Penzel T. (2007) Vigilance Monitoring - Review and practical aspects. *Biomedizinische Technik* **52**: 77-82.

Carskadon M.A. (1994) Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A Standard Measure of Sleepiness. S.962-966. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (Hrsg.) *Principles and Practice of Sleep Medicine*. WB Saunders Company Verlag, Philadelphia.

Carskadon M.A., Dement W.C. (2000) Normal human sleep: An overview. S.15-25. In: Kryger M., Roth T., Dement W.C. (Hrsg.) *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders Verlag, Philadelphia.

Carskadon M.A., Dement W.C., Mitler W., Guilleminault C., Zarcone V., Spiegel R. (1976) Self report versus sleep laboratory findings in 122 drug free subjects with the complaint of chronic insomnia. *The American journal of psychiatry* **133**: 1382-1388.

Cassel W., Ploch T., Becker C., Dugnus D., Peter J.H., von Wichert P. (1996) Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: Reduction with nasal CPAP. *The European respiratory journal* **9**: 2606-2611.

Clarenbach P. (2008) Der nicht erholsame Schlaf: Formen und Ursachen der Schlaflosigkeit; non-restorative sleep: Forms and etiologies of insomnia. *Aktuelle Neurologie* **35**: 238-253.

Clarenbach P., Fischer W. (1995) Nachtschlaf und Tagesbefinden schlafgestörter Patienten unter Zopiclon. *Psychopharmakotherapie* **2 1**: 6-11.

Denzel K., Zimmermann P., Ruehle K.H. (1993) Quantitative Untersuchungen zur Erfassung der Tagesmüdigkeit, der Vigilanz und der Aufmerksamkeit vor und nach n-CPAP-Therapie beim Schlafapnoesyndrom. *Pneumologie* **47**: 155-159.

Elger C.E., Bauer J., Janzen R.W.C., Kurthen M., Lerche H., Schmidt D., Stefan H. (2005) Epilepsie im Erwachsenenalter. In: Diener H.C., Putzki N., Berlit P., Hacke W., Hufnagel A., Hufschmidt A., Mattle H., Meier U., Oertel W.H., Reichmann H., Rieckmann P., Schmutzhard E., Wallesch C.W., Weller M. (Hrsg.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*; 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Engleman H.M., Martin S.E., Deary I.J., Douglas N.J. (1994) Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleepapnoea / hypopnoea syndrome. *Lancet* **343**: 572-575.

Ewig S., Dengler H.J. (1990) Das Chronische Müdigkeitssyndrom; Chronic Fatigue Syndrome. *Klinische Wochenschrift* **68**: 789-796.

Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R., Weiner W.J. (1990) Sleep disorders and sleep effect in parkinson's disease. *Movement disorders* **5**: 280-285.

Ferreira J.J., Thalamas C., Montastruc J.L., Castro-Caldas A., Rascol O. (2001) Levodopa monotherapy can induce sleep attacks in parkinson's disease patients. *Journal of neurology* **248**: 426-427.

Findley L.J., Suratt P.M., Dinges D.F. (1999) Time-on-task decrements in steer clear performance of patients with sleep apnea and narcolepsy. *Sleep* **22**: 804-809.

Findley L.J., Unverzagt M.E., Suratt P.M. (1988) Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *The American review of respiratory disease* **138**: 337-340.

Findley L.J., Weiss J.W., Jabour E.R. (1991) Drivers with untreated sleep apnea – a cause of death and serious injury. *Archives of internal medicine* **151**: 1451-1452.

Flachenecker P., Zettl U.K. (2002) Epidemiologie der Multiplen Sklerose. S.4-11. In: Hofmann F., Schmidt R.M. (Hrsg) *Multiple Sklerose*. Urban & Fischer Verlag, München.

Frucht S., Rogers J.D., Greene P.E., Gordon M.F., Fahn S. (1999) Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* **52**: 1908-1910.

Garcia-Borreguero D., Larrosa O., Bravo M. (2003) Parkinson's disease and sleep. *Sleep medicine reviews* **7**: 115-129.

Gjerstad M.D., Wentzel-Larsen T., Aarsland D., Larsen J.P. (2007) Insomnia in parkinson's disease: Frequency and progression over time. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* **78**: 476-479.

Grabar E. (2002) Chronisches Erschöpfungssyndrom - Wenn das Leben nur noch eine Last ist. *Deutsches Ärzteblatt* **9**: 421-422.

Groß R. (2006) Fatigue bei Multipler Sklerose: Eine pupillometrische Studie. Dissertation der Universität Hamburg.

Hachol A., Szczepanowska-Nowak W., Kasprzak H., Zawojka I., Dudzinski A., Kinasz R., Wygledowska-Promienska D. (2007) Measurement of pupil reactivity using fast pupillometry. *Physiological measurement* **28**: 61-72.

Hacke W., Bode C., Busse O., Diener H.C., Grau A., Grond M, Hamann G., Hennerici M., Hacke W., Hufschmidt A., Ringleb P., Heller M. (2005) Ischämischer Schlaganfall: Akuttherapie. In: Diener H.C., Putzki N., Berlit P., Hufnagel A., Hufschmidt A., Mattle H., Meier U., Oertel W.H., Reichmann H., Rieckmann P., Schmutzhard E., Wallesch C.W., Weller M. (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Hart R.P., Wade J.B., Calabrese V.P., Colenda C.C. (1998) Vigilance performance in parkinson's disease and depression. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* **20**: 11-117.

Hartse K.M., Roth T., Zorick F.J. (1982) Daytime sleepiness and daytime wakefulness: The effect of instruction. *Sleep* **5**: 107-118.

Hauser W.A. (1994) The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* **35**: 1-6.

Haeussler B., Hoeer A., Hempel E., Storz P. (2008) Arzneimittel-Atlas 2008: Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Urban und Vogel Verlag, München.

Head H. (1923) The conception of nervous and mental energy. II. Vigilance: A physiological state of the nervous system. *British journal of psychology* **14**: 125-147.

Hein T., Hopfenmueller W. (2000) Hochrechnung der Zahl an Multipler Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Der Nervenarzt* **71**: 288-294.

Heinzer R., Aubert J.D. (2007) Das obstruktive Schlafapnoesyndrom. Schweizerisches Medizinisches Forum **7**:686-691.

Hobson D.E., Lang A.E., Martin W.R.W., Razmy A., Rivest J., Fleming J. (2002) Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in parkinson disease: A survey by the Canadian Movement Disorders Group. JAMA **287**: 455-463.

Hoddes E., Zarcone V., Smythe H., Phillips R., Dement W.C. (1973) Quantification of sleepiness: A new approach. Psychophysiology **10**: 431-436.

Horstmann S., Hess C.W., Bassetti C., Gugger M., Mathis J. (2000) Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. Sleep **23**: 383-389.

Ingram F., Henke K.G., Levin H.S., Ingram P.T., Kuna S.T. (1994) Sleep apnea and vigilance performance in a community-dwelling older sample. Sleep **17**: 248-252.

Janardhan V., Bakshi R. (2002) Quality of life in patients with multiple sclerosis: The impact of fatigue and depression. Journal of the neurological sciences **205**: 51-58.

Johns M.W. (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep **14**: 540-545.

Kaiser R. (2000) FSME und Neuroborreliose. Extracta psychiatrica **4**:17-23.

Koerner A., Wilhelm B., Luedtke H., Wilhelm H. (1998) Pupillographic sleepiness test in normals. Sleep **21**: 53.

Kotterba S., Orth M., Happe S., Mayer G. und Mitglieder der AG Motorik und Schlaf der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin und Mitglieder der Kommission Schlaf der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2007) Begutachtung der Tagesschläfrigkeit bei neurologischen Erkrankungen und dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS). Der Nervenarzt **78**: 861-870.

Krupp L.B. (2003) *Fatigue*. Butterworth Heinemann Verlag, Philadelphia.

Landwehr R., Weeß H.G., Steinberg R. (1998) Schlaf-Wach-Störungen durch Hypnotika und Sedativa, Barbiturate und Alkohol. S.4-7. In: Schulz H. (Hrsg.) *Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis*. Ecomed Verlag, Landsberg / Lech.

Levander S., Sachs C. (1985) Vigilance Performance and Autonomic Function in Narcolepsy: Effects of Central Stimulants. *Psychophysiology* **22**: 24-31.

Lobentanz I.S., Asenbaum S., Vass K., Sauter C., Kloesch G., Kollegger H., Kristoferitsch W., Zeitlhofer J. (2004) Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: Disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta neurologica Scandinavica* **110**: 6-13.

Loewenfeld I.E. (1993) *The pupil. Anatomy, Physiology and Clinical Applications*. 1. Auflage. Wayne State University Press Verlag, Detroit.

Lowenstein O., Feinberg R., Loewenfeld I.E. (1963) Pupillary movements during acute and chronic fatigue. *Investigative ophthalmology & visual science* **2**: 138-157.

Luedtke H., Koerner A., Wilhelm B., Wilhelm H. (2000) Reproduzierbarkeit des pupillographischen Schläfrigkeitstests bei gesunden Männern. *Somnologie* **4**: 170-172.

Luedtke H., Wilhelm B., Adler M., Schaeffel F., Wilhelm H. (1998) Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary fatigue waves. *Vision research* **38**: 2889-2896.

Mayer G., Clarenbach P., Pollmaecher T., Riemann D., Schaefer D. (2005) *Insomnie*. In: Diener H.C., Putzki N., Berlit P., Hacke W., Hufnagel A., Hufschmidt A., Mattle H., Meier U., Oertel W.H., Reichmann H., Rieckmann P., Schmutzhard E., Wallesch

C.W., Weller M. (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

McGuffin P., Katz R., Watkins S., Rutherford J. (1996) A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Archives of general psychiatry* **53**: 129-136.

McNicholas W.T. (1999) Sleep apnoea and driving risk. *The European respiratory journal* **13**: 1225-1227.

Montastruc J.L., Brefel-Courbon C., Senari J.M., Bagheri H., Ferreira J., Rascol O., Lapeyre-Mestre M. (2001) Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: A pilot prospective pharmacoepidemiologic study. *Clinical neuropharmacology* **24**: 181-183.

National Institutes of Health (2005). State of the science. Conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Sleep* **28**: 1049-1057.

Neugebauer P. (2000) Klinische Anwendung des pupillographischen Schläfrigkeitstests bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom. Möglichkeiten zur Modifizierung von Messablauf und Auswerteverfahren. Dissertation der Medizinischen Fakultät Tübingen.

Noelle-Neumann E., Koecher R. (1997) Allensbacher Jahrbuch der Demoskopie 1993-1997. Verlag für Demoskopie, Allensbach.

Oertel W.H., Eggert K.M., Reichmann H., Arnold G., Baas H., Berg D., Braune S., Deuschl G., Dodel R., Gasser T., Gerlach M., Hoeglinger G., Jost W., Mehdorn M., Muengersdorf M., Przuntek H., Reuther P., Riederer P., Schulz J., Spieker ., Storch A., Tatsch K., Trenkwalder C. (2008) Parkinson-Syndrome. Diagnostik und Therapie. In: Diener H.C., Putzki N., Berlit P., Deuschl G., Elger C., Gold R., Hacke W., Hufschmidt A., Mattle H., Meier U., Oertel W.H., Reichmann H., Schmutzhard E., Wallesch C.W., Weller M. (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Ohayon M. (1996) Epidemiological study on insomnia in the general population. *Sleep* **19**: 7-15.

Pacchetti C., Martignoni E., Terzaghi M., Zangaglia R., Mancini F., Nappi G., Manni R. (2003) Sleep attacks in parkinson's disease: A clinical and polysomnographic study. *Neurological sciences* **24**: 195-196.

Pauli R., Arnold W. (1951) *Der Pauli-Test*. Entress und Dienstbier Verlag, München.

Peter J.H., Blanke J., Cassel W., Clarenbach P., Elek H., Faust M., Fietze I., Lund R., Mahlo H.W., Mayer G., Mueller D., Penzel T., Podszus T., Raschke F., Ruehle K.H., Schaefer T., Schlaefke M.E., Schneider H., Scholle S., Stumpner J., Wiater A., Zwacka G. (1992) Empfehlung zur ambulanten Diagnostik der Schlafapnoe. *Medizinische Klinik* **87**: 310-317.

Pohl A., Cassel W., Dugnus D., Peter J.H., Wilhelm B., Luedtke H. (1998) Tagesmüdigkeit - Vergleich von verschiedenen Testverfahren bei Patienten mit SBAS. *Somnologie* **2**: 43.

Posner M., Rafal R. (1987) Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. S.182-201. In Meier M., Benton A., Diller L. (Hrsg.) *Neuropsychological Rehabilitation*. Churchill Livingstone Verlag, Edinburgh.

Randerath W.J., Gerdesmeyer C., Siller K., Gil G., Sanner B., Ruhle K.H. (2000) A test for the determination of sustained attention in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* **67**: 526-532.

Rasche K., Orth M., Duchna H.W., Schmalz O., de Zeeuw J. (1999) Systematik der Diagnostik. S.37-47. In: Rasche K., Sanner B., Schaefer T., Schlaefke M.E., Sturm A., Zidek W., Schultze-Werninghaus G. (Hrsg.) *Schlafbezogene Atemstörungen in Klinik und Praxis*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin.

Rauer S., Kaiser R., Koelmel H.W., Pfister H.W., Wilske B. (2005) Neuroborreliose. In: Diener H.C., Putzki N., Berlit P., Hacke W., Hufnagel A., Hufschmidt A., Mattle H., Meier U., Oertel W.H., Reichmann H., Rieckmann P., Schmutzhard E., Wallesch C.W., Weller M. (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Rieckmann P., Toyka K. und die MS Konsensusgruppe (2005) Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener H.C., Putzki N., Berlit P., Hacke W., Hufnagel A., Hufschmidt A., Mattle H., Meier U., Oertel W.H., Reichmann H., Rieckmann P., Schmutzhard E., Wallesch C.W., Weller M. (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Riemann D., Spiegelhalder K., Voderholzer U., Kaufmann R., Seer N., Kloepfer C., Hornyak M., Berger M., Espie C., Perlis M. (2007) Primäre Insomnien: Neue Aspekte der Diagnostik und Differentialdiagnostik, Ätiologie und Pathophysiologie sowie Psychotherapie. *Somnologie* **11**: 57-71.

Roehrs T., Merrion M., Pedrosi B., Stepanski E., Zorick F., Roth T. (1995) Neuropsychological function in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) compared to chronic pulmonary disease (COPD). *Sleep* **18**: 382-388.

Ruehle K.H., Mayer G. für die AG Apnoe der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (1998) Empfehlungen zur Begutachtung von Schlaf-Wachstörungen und Tagesschläfrigkeit. *Somnologie* **2**: 89-95.

Sanders P., Korf J. (2008) Neuroaetiology of chronic fatigue syndrome: An overview. *The world journal of biological psychiatry* **9**: 165-171.

Schramm E., Riemann D. (1995) Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD). Beltz Psychologie Verlags Union, Weinheim.

- Schuhfried G. (1991) Wiener Determinationsgerät. Grundprogramm und Erweitertes Programm. Wiener Testsystem. Schuhfried GmbH Verlag, Mödling.
- Shapiro C.M., Flanigan M., Fleming J.A.E., Morehouse R., Moscovitch A., Plamondon J., Reinish R., Devins G.M. (2002) Development of an adjective checklist to measure five faces of fatigue and sleepiness. Data from a national survey of insomniacs. *Journal of psychosomatic research* **52**: 467-473.
- Soler M., Tamm M. (1995) Das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* **125**: 1007-1014.
- Spearman C. (1904) General Intelligence, objectively determined and measured. *The American journal of physiology* **15**: 201-293.
- Spiegel R. (1992) Schlafstörungen im Alter. S.381-398. In: M Berger (Hrsg.) *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*. Springer Verlag, Berlin.
- Stepanski E., Zorick F., Roehrs T., Young D., Roth T. (1988) Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* **11**: 54-60.
- Stradling J.R. (1995) Obstructive sleep apnoea: Definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* **50**: 683-689.
- Szabadi E., Bradshaw C.M. (1996) Autonomic pharmacology of α 2-adrenoceptors. *Journal of psychopharmacology* **10**: 6-18.
- Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. (1999) Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in parkinson's disease: A community-based study. *Movement disorders* **14**: 922-927.
- Thompson H.S. (2005) Otto Lowenstein, pioneer pupillographer. *Journal of neuro-ophthalmology* **25**: 44-49.

Trenkwalder C., Benes H., Hornyak M., Stiasny-Kolster K., Winkelmann J. (2008) Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD). In: Diener H.C., Putzki N., Berlit P., Deuschl G., Elger C., Gold R., Hacke W., Hufschmidt A., Mattle H., Meier U., Oertel W.H., Reichmann H., Schmutzhard E., Wallech C.W., Weller M. (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Verse T., de la Chaux R., Dreher A., Fischer Y., Grundmann T., Hecksteden K., Hoermann K., Hohenhorst W., Ilgen F., Kuehnel T., Mahl N., Maurer J.T., Pirsig W., Roth B., Siegert R., Stuck B.A. und die AG Schlafmedizin der Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (2008) Therapie der obstruktiven Schlafapnoe des Erwachsenen. *Laryngo-Rhino-Otologie* **87**: 192-204.

Volkerts E.R., van Laar M.W., van Willigenburgh A.P.P., Plomp T.A., Maes R.A.A. (1992) A comparative study of on-the-road and stimulated driving performance after nocturnal treatment with lormetazepam 1 mg and oxazepam 50 mg. *Human psychopharmacology* **7**: 297-309.

Walder B., Haase U., Rundshagen I. (2007) Schlafstörungen bei kritisch kranken Patienten. *Der Anaesthesist* **56**: 7-17.

Walters A.S., Wagner M.L., Hening W.A., Grasing K., Mills R., Chokroverty S., Kavey N. (1993) Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* **16**: 327-332.

Walther A., Bardenheuer H.J. (2001) Das Schlaf-Apnoe-Syndrom. *Der Anaesthesist* **50**: 295-308.

Weeß H.G. (2006) Multifaktorielles Symptom vieler Einschlafstörungen. Tagesschläfrigkeit birgt ein hohes Risiko. *Der Klinikarzt* **35**: 145-152.

Weeß H.G., Lund R., Gresele C., Boehning W., Sauter C., Steinberg R. und die Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und

Schlafmedizin (1998) Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit. Die Messung müdigkeitsbezogener Prozesse bei Hypersomnien. Theoretische Grundlagen. Somnologie **2**: 32-41.

Weeß H.G., Sauter C., Geisler P., Boehning W., Wilhelm B., Rotte M., Gresele C., Schneider C., Schulz H., Lund R., Steinberg R. und die Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (2000) Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit. Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien. Somnologie **1**: 20-38.

Wein A., Golubev V., Yakhno N. (1979) Polygraphic analysis of sleep and wakefulness in patients with parkinson's syndrome. Waking and sleeping **3**: 31-40.

Weinshenker B. (1998) The natural history of multiple sclerosis: Update 1998. Seminars in neurology **18**: 301-307.

Wessely S., Hotopf M., Sharpe M. (1998) Chronic Fatigue and its syndromes. Oxford University Press Verlag, London.

White D.P. (1995) Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Thorax **50**: 797-804.

Wilhelm B., Koerner A., Heldmaier K., Moll K., Wilhelm H., Luedtke H. (2001) Normwerte des pupillographischen Schläfrigkeitstests für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren. Somnologie **5**: 115-120.

Wilhelm B., Neugebauer P., Luedtke H., Hohenstein E., Ederle K., Wilhelm H. (1999) Pupillographischer Schläfrigkeitstest zur Therapiekontrolle beim Schlafapnoe-Syndrom nach drei Monaten nächtlicher Beatmung. Somnologie **3**: 53-56.

Wilhelm B., Ruehle K.H., Widmaier D., Luedtke H. (1998a) Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest. Somnologie **2**: 51-57.

Wilhelm B., Wilhelm H., Luedtke H., Streicher P., Adler M. (1998b) Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects. *Sleep* **21**: 258-265.

Wilhelm H. (2004) Pupille. S.98-102. In: Deetjen P., Speckmann E.J., Hescheler J. (Hrsg.) *Physiologie*. 4. Auflage. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München, Jena.

Wilhelm H., Luedtke H., Wilhelm B. (1998c) Pupillary fatigue waves: Objective assessment of sleepiness. *Sleep* **21**: 62.

Winkelmann J., Muller-Myhsok B., Wittchen H.U., Hock B., Prager M., Pfister H., Strohle A., Eisensehr I., Dichgans M., Gasser T., Trenkwalder C. (2002) Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Annals of neurology* **52**: 297-302.

Winkelmann J., Schormair B., Lichtner P., Ripke S., Xiong L., Jalilzadeh S., Fulda S., Puetz B., Eckstein G., Hauk S., Trenkwalder C., Zimprich A., Stiasny-Kolster K., Oertel W., Bachmann C.G., Paulus W., Peglau I., Eisensehr I., Montplaisir J., Turecki G., Rouleau G., Gieger C., Illig T., Wichmann H.E., Holsboer F., Mueller-Myhsok B., Meitinger T. (2007) Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nature genetics* **8**: 1000-1006.

Wittchen H.U., Jacobi F. (2006) Epidemiologie. S.15-37. In: Stoppe G., Bramesfeld A., Schwartz F.W. (Hrsg.) *Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven*. Springer Verlag, Heidelberg.

Woessner R., Treib J., Haass A., Stoll M., Holzer G., Schimrigk K. (1998) Wertigkeit von Antikörpertitern für die Diagnose einer Neuroborreliose. *Der Nervenarzt* **69**: 694-697.

World Health Organization (1993) *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization Verlag, Genf.

Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine* **328**: 1230-1235.

Ziegler G., Ludwig L., Klotz U. (1983) Effect of midazolam on sleep. *British journal of clinical pharmacology* **16**: 81-86.

Ziemssen T., Wilhelm H., Ziemssen F. (2006) Multiple Sklerose - Ein Update mit praktischen Regeln für die ophthalmologische Praxis. *Der Ophthalmologe* **103**: 621-643.

Zulley J., Cronlein T., Hell W., Langwieder K. (1995) Falling asleep at the wheel: The chief cause of severe traffic accidents. *Wiener medizinische Wochenschrift* **145**: 17-18.

9. Tabellarischer Anhang

Erkrankung	Initialen	Sex	Messdatum	Alter	ICD-10	PUI	Bewertung
Borreliose	AP	m	29.06.2006	77	A 69.2	6,67	kontrollbedürftig
	AP	m	23.11.2005	76	A 69.2	4,30	normal
	BB	w	20.05.2005	44	A 69.2	8,41	kontrollbedürftig
	BW	m	13.06.2005	66	A 69.2	3,32	normal
	BA	m	22.04.2005	42	A 69.2	6,95	kontrollbedürftig
	CB	m	17.06.2004	59	A 69.2	15,00	pathologisch
	DI	w	12.09.2006	47	A 69.2	6,12	normal
	EZ	w	07.07.2006	40	A 69.2	3,63	normal
	FK	w	01.06.2005	24	A 69.2	5,86	normal
	GS	m	01.03.2004	56	A 69.2	8,62	kontrollbedürftig
	GJ	m	09.08.2005	61	A 69.2	4,10	normal
	GB	m	30.08.2006	51	A 69.2	10,59	pathologisch
	HE	w	03.06.2005	46	A 69.2	4,52	normal
	HS	w	21.09.2005	42	A 69.2	5,39	normal
	IA	m	11.05.2006	79	A 69.2	2,25	normal
	KH	m	10.08.2005	53	A 69.2	3,93	normal
	KBT	m	15.06.2005	47	A 69.2	5,26	normal
	KR	m	22.04.2008	47	A 69.2	6,46	normal
	MK	w	13.02.2006	35	A 69.2	8,18	kontrollbedürftig
	MA	w	17.12.2003	18	A 69.2	15,00	pathologisch
	MB	w	19.06.2006	59	A 69.2	2,97	normal
	PH	m	29.03.2005	58	A 69.2	6,37	normal
	PB	w	20.06.2008	48	A 69.2	3,52	normal
	RD	m	04.06.2007	60	A 69.2	9,17	kontrollbedürftig
	RH	m	02.08.2005	62	A 69.2	4,81	normal
	RRA	m	07.06.2005	37	A 69.2	5,25	normal
	RH	w	22.08.2007	69	A 69.2	4,28	normal
	RJ	m	02.07.2004	40	A 69.2	3,67	normal
	SMC	w	24.08.2007	45	A 69.2	15,00	pathologisch
	SK	m	17.06.2004	68	A 69.2	4,66	normal
	SF	m	27.06.2005	48	A 69.2	3,16	normal
	SH	m	08.02.2006	72	A 69.2	10,20	pathologisch
	SG	m	22.12.2004	45	A 69.2	15,00	pathologisch
	SG	m	23.12.2004	45	A 69.2	15,00	pathologisch
SG	m	04.04.2006	47	A 69.2	15,00	pathologisch	
SR	m	26.01.2005	59	A 69.2	3,60	normal	
TM	w	09.09.2008	74	A 69.2	4,01	normal	
WG	m	26.03.2004	44	A 69.2	3,04	normal	
WE	w	28.03.2006	79	A 69.2	4,22	normal	
WM	w	10.03.2004	43	A 69.2	4,17	normal	
WLA	w	18.08.2006	31	A 69.2	9,50	kontrollbedürftig	
WM	w	19.09.2005	35	A 69.2	6,47	normal	
ZC	m	02.07.2004	43	A 69.2	2,56	normal	
ZR	m	15.08.2008	41	A 69.2	5,06	normal	
Depressionen	AB	w	10.05.2006	61	F 32	8,67	kontrollbedürftig
	DS	w	30.07.2004	60	F 32.8	2,30	normal

9. Tabellarischer Anhang

	DU	w	01.02.2006	54	F 43.2	3,41	normal
	DR	m	20.01.2005	64	F 32	7,00	kontrollbedürftig
	FM	m	16.04.2007	52	F 45.8	15,00	pathologisch
	GR	m	08.01.2007	28	F 33.8	4,97	normal
	GY	m	29.05.2006	45	F 33	15,00	pathologisch
	HG	m	03.05.2004	84	F 32	1,03	normal
	HA	w	17.08.2005	40	F 32	5,01	normal
	HN	w	01.06.2005	31	F 43.2	4,53	normal
	KE	m	21.10.2004	64	F 33	4,45	normal
	KE	m	24.03.2005	44	F 33.2	1,75	normal
	MG	m	31.03.2004	64	F 32	9,48	kontrollbedürftig
	MW	m	06.06.2006	53	F 32.1	5,49	normal
	OGS	m	15.06.2005	41	F 45.0	6,17	normal
	RG	m	03.09.2007	56	F 32.8	15,00	pathologisch
	RW	m	31.08.2006	40	F 32	6,33	normal
	SH	w	21.12.2004	57	F 32.2	6,71	kontrollbedürftig
	SC	w	09.09.2005	61	F 32	4,35	normal
	SH	m	01.07.2005	67	F 32	2,97	normal
	VM	w	28.08.2007	58	F 41.2	15,00	pathologisch
CFS	BU	m	28.05.2004	50	G 93.3	5,32	normal
	BC	w	24.10.2005	63	G 93.3	6,70	kontrollbedürftig
	CS	w	01.03.2004	45	G 93.3	5,16	normal
	EO	m	08.04.2004	56	G 93.3	6,83	kontrollbedürftig
	HR	w	26.02.2004	53	G 93.3	5,38	normal
	HA	w	17.04.2008	77	G 93.3	3,57	normal
	HM	w	01.08.2005	47	G 93.3	2,28	normal
	HC	w	27.11.2008	59	G 93.3	4,98	normal
	KH	m	17.12.2003	43	G 93.3	7,04	kontrollbedürftig
	MRM	w	16.12.2004	55	G 93.3	8,36	kontrollbedürftig
	MRM	w	17.08.2006	57	G 93.3	15,00	pathologisch
	MG	m	04.08.2005	53	G 93.3	7,14	kontrollbedürftig
	NA	w	08.05.2008	52	G 93.3	4,94	normal
	RE	w	31.03.2006	49	G 93.3	4,68	normal
	RM	w	15.12.2004	56	G 93.3	4,94	normal
	SE	w	10.11.2006	58	G 93.3	4,08	normal
	WK	w	19.07.2006	26	G 93.3	5,19	normal
Parkinson	AW	w	06.09.2007	81	G 20.11	7,18	kontrollbedürftig
	DR	w	25.08.2008	64	G 20.0	3,82	normal
	HC	m	19.09.2008	82	G 20.10	4,19	normal
	KK	m	28.07.2005	67	G 20.0	5,29	normal
	KK	m	25.09.2007	69	G 20.0	5,31	normal
	KL	w	19.12.2005	75	G 20.0	2,18	normal
	KR	m	10.05.2006	65	G 20.0	8,75	kontrollbedürftig
	SR	m	06.04.2004	82	G 20.0	3,91	normal
	SG	w	15.08.2008	59	G 20.10	3,45	normal
	WC	w	19.02.2007	81	G 20.11	1,66	normal
	WE	m	10.09.2007	85	G 21.8	3,19	normal
RLS	BS	w	21.06.2004	39	G 25.8	4,05	normal
	DG	w	11.08.2005	61	G 25.8	3,75	normal
	EA	w	30.06.2008	42	G 25.8	8,07	kontrollbedürftig

9. Tabellarischer Anhang

	GE	w	10.05.2006	68	G 25.8	6,00	normal
	GD	m	22.02.2008	28	G 25.8	5,45	normal
	HH	m	11.01.2008	57	G 25.8	4,11	normal
	LE	w	11.03.2008	50	G 25.8	3,96	normal
	MH	w	27.07.2007	63	G 25.8	9,16	kontrollbedürftig
	MR	w	29.07.2005	49	G 25.8	5,54	normal
	RU	w	20.04.2005	46	G 25.8	3,04	normal
	RR	m	23.08.2005	55	G 25.8	5,19	normal
	SM	w	14.08.2008	69	G 25.8	3,15	normal
	SR	w	26.02.2008	70	G 25.8	4,70	normal
	SR	w	12.03.2008	70	G 25.8	5,17	normal
	SE	w	08.12.2004	74	G 25.8	5,48	normal
	WR	w	30.07.2008	70	G 25.8	4,01	normal
MS	BF	m	07.06.2004	57	G 35	3,61	normal
	DB	m	19.03.2004	54	G 35	5,06	normal
	DA	m	09.09.2005	48	G 35.30	5,86	normal
	HD	m	14.06.2005	70	G 35	1,83	normal
	JG	w	20.06.2008	50	G 35.11	8,83	kontrollbedürftig
	KA	w	28.01.2008	39	G 35	7,49	kontrollbedürftig
	KL	w	02.03.2004	26	G 35	5,37	normal
	KL	w	09.06.2005	27	G 35	3,71	normal
	LB	w	27.02.2004	52	G 35	7,09	kontrollbedürftig
	MK	w	05.07.2004	67	G 35	4,28	normal
	RH	m	08.08.2005	33	G 35	9,90	pathologisch
	RH	m	06.09.2005	33	G 35	8,85	kontrollbedürftig
Zerebrale Ischämien	AW	m	10.06.2008	78	I 67.3	2,52	normal
	AB	m	11.03.2004	54	I 63.5	5,82	normal
	AP	m	08.05.2006	49	I 63.5	5,33	normal
	CT	w	19.03.2004	58	I 67.2	5,47	normal
	ET	m	04.08.2008	26	I 64	8,93	kontrollbedürftig
	FH	m	26.11.2008	72	I 67.2	4,58	normal
	FW	m	24.08.2006	64	I 63.5	5,81	normal
	HF	m	24.08.2004	80	I 63.5	3,39	normal
	HH	m	19.06.2008	74	I 63	7,52	kontrollbedürftig
	KP	m	28.07.2004	49	I 67.2	5,27	normal
	KI	w	06.04.2004	63	I 67.3	2,89	normal
	KM	w	21.03.2007	67	I 67.3	3,64	normal
	LI	w	09.12.2004	57	I 63.5	3,10	normal
	MA	m	19.12.2005	68	I 67.3	6,96	kontrollbedürftig
	RM	w	17.03.2004	58	I 67.8	15,00	pathologisch
	RE	m	04.03.2004	78	I 63	6,49	normal
	SE	m	25.02.2004	84	I 63.5	3,30	normal
	SHJ	m	14.04.2005	51	G 45.12	5,02	normal
	SK	m	17.12.2008	49	I 63.9	4,43	normal
	WC	w	21.09.2006	59	G 45.03	3,69	normal
	WR	w	14.06.2004	74	G 45	6,22	normal
	WA	m	20.02.2004	66	I 63.5	2,00	normal
	ZF	m	16.11.2006	80	I 63.5	3,36	normal
Schlafapnoe	AM	m	02.06.2008	48	G 47.31	4,90	normal
	AH	m	30.09.2008	56	G 47.31	7,70	kontrollbedürftig

9. Tabellarischer Anhang

AH	m	01.04.2004	64	G 47.3	3,01	normal
BT	m	15.04.2008	31	G 47.31	8,93	kontrollbedürftig
BM	m	19.02.2008	31	G 47.3	3,34	normal
BR	m	25.10.2007	35	G 47.31	4,97	normal
BR	m	12.02.2008	36	G 47.31	4,29	normal
BB	m	16.05.2007	58	G 47.31	3,09	normal
BH	m	18.03.2004	52	G 47.3	7,81	kontrollbedürftig
DM	m	24.03.2004	46	G 47.31	6,56	normal
DM	m	30.04.2004	46	G 47.31	6,18	normal
EJ	m	16.04.2008	47	G 47.3	4,95	normal
FOG	m	11.03.2008	58	G 47.3	6,48	normal
FP	m	12.05.2005	45	G 47.3	3,83	normal
GS	m	28.07.2008	52	G 47.38	4,55	normal
GW	m	26.06.2008	59	G 47.31	6,71	kontrollbedürftig
GR	m	08.10.2004	53	G 47.3	3,91	normal
HS	m	31.08.2006	42	G 47.3	5,96	normal
HF	m	05.06.2008	53	G 47.31	4,15	normal
HF	m	27.08.2008	54	G 47.31	4,52	normal
HF	m	25.11.2008	54	G 47.31	3,65	normal
HS	m	18.12.2007	42	G 47.3	7,26	kontrollbedürftig
HS	m	05.12.2007	42	G 47.3	5,57	normal
HS	m	05.05.2008	42	G 47.3	7,57	kontrollbedürftig
HM	m	30.01.2007	22	G 47.3	6,40	normal
HW	m	01.04.2004	71	G 47.3	4,58	normal
HC	w	27.04.2007	62	G 47.31	4,87	normal
JB	m	31.03.2008	51	G 47.3	6,14	normal
KP	m	07.04.2008	62	G 47.3	4,72	normal
KH	m	08.09.2006	53	G 47.3	9,84	pathologisch
KG	m	18.08.2008	53	G 47.31	8,55	kontrollbedürftig
KG	m	15.07.2008	52	G 47.31	8,10	kontrollbedürftig
LHJ	m	29.06.2004	57	G 47.3	2,64	normal
LB	w	21.11.2006	50	G 47.31	3,55	normal
MK	m	04.07.2008	53	G 47.3	4,95	normal
MS	m	09.05.2007	42	G 47.31	7,34	kontrollbedürftig
OB	m	18.06.2004	49	G 47.3	10,18	pathologisch
OB	m	27.11.2008	53	G 47.3	5,93	normal
OB	m	14.07.2008	53	G 47.3	7,35	kontrollbedürftig
PW	m	30.04.2004	56	G 47.31	6,48	normal
PA	m	10.01.2008	54	G 47.3	6,47	normal
PH	m	23.03.2004	63	G 47.3	8,11	kontrollbedürftig
RR	m	22.08.2008	47	G 47.39	6,05	normal
RE	m	08.10.2008	57	G 47.31	5,79	normal
RE	m	13.10.2008	57	G 47.31	4,91	normal
RE	m	10.11.2008	57	G 47.31	15,00	pathologisch
RR	m	28.02.2008	71	G 47.30	3,27	normal
SL	m	20.09.2005	50	G 47.3	7,09	kontrollbedürftig
SA	m	23.11.2006	55	G 47.31	8,08	kontrollbedürftig
SA	m	12.12.2006	55	G 47.31	7,94	kontrollbedürftig
SA	m	10.01.2007	55	G 47.31	6,53	normal
SU	w	19.10.2005	60	G 47.3	4,36	normal
SB	w	19.03.2008	55	G 47.3	11,56	pathologisch
SR	m	10.06.2008	50	G 47.31	11,99	pathologisch
SR	m	17.07.2008	50	G 47.31	6,78	kontrollbedürftig

9. Tabellarischer Anhang

	SM	m	13.11.2008	54	G 47.31	3,92	normal
	SM	m	28.11.2008	54	G 47.31	5,32	normal
	SB	m	03.03.2008	46	G 47.3	8,78	kontrollbedürftig
	ST	w	23.03.2005	29	G 47.3	6,89	kontrollbedürftig
	SA	m	04.02.2008	54	G 47.31	5,21	normal
	SA	m	06.02.2008	54	G 47.31	2,10	normal
	SA	m	20.03.2008	55	G 47.31	4,99	normal
	SM	w	14.10.2008	54	G 47.31	5,67	normal
	TW	m	14.01.2005	61	G 47.3	1,83	normal
	UM	m	06.03.2008	47	G 47.3	7,67	kontrollbedürftig
	UM	m	29.04.2008	47	G 47.3	6,35	normal
	VG	w	27.11.2008	67	G 47.31	1,47	normal
	WRB	m	28.08.2008	53	G 47.31	7,49	kontrollbedürftig
	WRB	m	02.09.2008	53	G 47.31	3,03	normal
	WRB	m	10.07.2008	53	G 47.31	5,00	normal
	WH	m	13.11.2008	53	G 47.31	7,44	kontrollbedürftig
	WH	m	11.12.2008	54	G 47.31	15,00	pathologisch
	WH	m	26.07.2006	54	G 47.3	5,90	normal
	WP	m	15.08.2008	33	G 47.31	8,65	kontrollbedürftig
	ZG	m	25.11.2005	52	G 47.3	4,47	normal
Schlafstörungen	BJ	m	23.04.2008	42	F 51	5,27	normal
	BGS	w	14.11.2007	38	F 51.0	2,03	normal
	BW	m	07.06.2004	67	G 47.0	5,59	normal
	BW	m	20.03.2006	68	G 47.0	5,27	normal
	BW	m	22.11.2005	68	G 47.0	15,00	pathologisch
	BW	m	01.08.2006	69	G 47.0	15,00	pathologisch
	BBT	w	13.07.2004	14	G 47.0	5,47	normal
	BM	m	09.08.2007	41	F 51.0	7,10	kontrollbedürftig
	BB	w	24.11.2006	47	G 47.0	6,92	kontrollbedürftig
	BJ	m	13.06.2008	39	G 47.4	3,08	normal
	BM	w	06.07.2005	44	F 51	5,26	normal
	BH	m	30.01.2006	75	F 51	3,31	normal
	BM	w	27.07.2006	63	G 47.2	2,67	normal
	BM	w	05.07.2007	64	G 47.2	3,75	normal
	BR	w	18.06.2004	48	G 47.0	3,76	normal
	BBD	w	11.07.2008	44	F 51.0	8,16	kontrollbedürftig
	CH	w	22.06.2005	55	G 47.0	3,75	normal
	CE	m	19.11.2008	66	G 47.0	15,00	pathologisch
	CM	m	05.07.2004	49	F 51	4,77	normal
	DA	m	10.02.2005	42	G 47.0	4,36	normal
	DFE	m	14.01.2006	37	G 47.0	6,81	kontrollbedürftig
	DFE	m	26.11.2008	40	G 47.0	6,63	kontrollbedürftig
	DK	w	21.09.2005	63	F 51	3,69	normal
	DD	m	02.12.2008	42	G 47.0	8,10	kontrollbedürftig
	DI	w	05.08.2004	63	G 47.0	6,04	normal
	EB	m	01.08.2008	22	F 51.0	5,46	normal
	EB	m	08.08.2008	22	F 51.0	4,33	normal
	FS	m	06.12.2007	25	F 51	6,33	normal
	FJ	m	24.11.2004	39	G 47.0	6,59	normal
	FJ	m	30.03.2006	41	G 47.0	6,73	kontrollbedürftig
	FR	m	27.07.2006	39	G 47.0	7,97	kontrollbedürftig
	FP	m	06.06.2007	50	G 47.0	8,63	kontrollbedürftig

9. Tabellarischer Anhang

GA	w	09.08.2004	26	G 47.0	5,06	normal
GE	w	20.06.2005	55	F 51.0	3,74	normal
GE	w	16.03.2007	57	F 51.0	6,78	kontrollbedürftig
GS	m	30.11.2007	12	F 51.0	3,85	normal
GK	m	13.04.2004	52	G 47.0	5,49	normal
GM	w	31.03.2005	44	F 51	2,82	normal
HH	m	09.08.2007	58	F 51.0	8,49	kontrollbedürftig
HI	w	09.09.2004	78	G 47.0	3,12	normal
HI	w	05.05.2008	57	G 47.0	7,12	kontrollbedürftig
JS	m	26.11.2008	26	G 47.0	12,69	pathologisch
JF	m	15.02.2006	44	F 51	9,68	kontrollbedürftig
KG	m	31.05.2007	58	G 47.0	15,00	pathologisch
KM	m	16.08.2005	53	F 51	5,17	normal
KE	w	20.09.2005	73	F 51	2,88	normal
KD	m	18.03.2004	52	G 47.2	11,26	pathologisch
KD	m	08.11.2005	53	G 47.2	11,60	pathologisch
KW	m	03.06.2004	52	G 47.0	6,88	kontrollbedürftig
LW	m	05.06.2007	67	F 51.0	5,99	normal
LG	w	04.02.2005	65	G 47.0	5,10	normal
LH	w	24.03.2005	15	F 51	8,24	kontrollbedürftig
LL	m	03.08.2007	50	G 47.0	6,57	normal
LP	m	23.05.2005	50	F 51	4,04	normal
LM	m	30.03.2006	47	F 51	4,42	normal
MT	m	19.04.2006	40	F 51	4,98	normal
NNJE	m	27.11.2006	30	F 51	10,13	pathologisch
NNJE	m	18.01.2007	30	F 51	13,01	pathologisch
PKA	m	04.06.2004	65	G 47.0	4,20	normal
RA	w	09.07.2008	16	F 51	16,74	pathologisch
RC	w	28.11.2006	46	F 51	8,22	kontrollbedürftig
RH	m	15.02.2006	45	F 51	5,95	normal
RM	m	17.03.2006	40	G 47.0	5,18	normal
RM	m	15.04.2008	42	G 47.0	6,25	normal
RU	w	10.05.2005	61	G 47.0	4,83	normal
RJ	w	08.11.2005	41	F 51	3,53	normal
RP	m	19.10.2006	49	F 51.0	4,06	normal
SE	m	13.09.2005	49	F 51	6,36	normal
SG	w	25.08.2008	57	F 51	4,33	normal
SU	w	10.08.2004	47	G 47.0	6,43	normal
SJ	w	23.05.2007	51	F 51.0	15,00	pathologisch
SG	w	01.09.2006	43	F 51	9,34	kontrollbedürftig
SH	m	07.10.2004	49	G 47.0	11,03	pathologisch
SH	m	28.10.2004	50	G 47.0	5,88	normal
SH	m	24.09.2004	49	G 47.0	10,46	pathologisch
SH	m	17.11.2004	50	G 47.0	6,49	normal
SJJ	m	14.05.2008	16	G 47.4	12,76	pathologisch
SD	w	26.10.2006	60	F 51.0	8,72	kontrollbedürftig
SFE	m	23.06.2004	52	G 47.0	5,35	normal
SA	w	13.04.2007	28	F 51.0	4,00	normal
SC	w	19.07.2005	57	G 47.0	3,67	normal
SW	m	15.04.2004	79	F 51	5,34	normal
VF	m	11.07.2008	69	F 51.0	3,98	normal
WI	w	18.10.2006	58	F 51	8,79	kontrollbedürftig
WI	w	01.04.2004	56	F 51	6,15	normal

9. Tabellarischer Anhang

	WB	w	10.12.2004	39	F 51.0	8,50	kontrollbedürftig
	WB	w	16.12.2004	39	F 51.0	10,72	pathologisch
	WB	w	11.05.2006	40	F 51.0	8,10	kontrollbedürftig
	WB	w	11.03.2005	39	F 51.0	5,76	normal
	WB	w	30.11.2007	42	F 51.0	8,50	kontrollbedürftig
	WD	w	09.05.2007	62	F 51.0	4,14	normal
	WR	w	26.11.2007	63	F 51.0	4,37	normal
	WV	m	24.02.2006	37	F 51	3,83	normal
	WD	m	18.01.2008	42	G 47.0	9,82	pathologisch
	WC	w	01.08.2008	23	F 51.0	4,55	normal
	WC	w	08.08.2008	23	F 51.0	4,40	normal
	ZM	m	05.12.2007	41	F 51.0	8,14	kontrollbedürftig
Epilepsie	EW	m	26.08.2004	49	G 40.4	2,06	normal
	GD	m	24.01.2006	17	G 40.6	15,00	pathologisch
	HE	w	26.08.2008	58	G 40.2	3,67	normal
	HJ	m	29.05.2007	52	G 40.6	3,34	normal
	HN	m	31.07.2007	58	G 40.2	12,76	pathologisch
	JM	w	14.08.2008	39	G 40.2	3,68	normal
	OE	w	30.11.2004	73	G 40.2	3,65	normal
	RJ	w	22.07.2005	29	G 40.9	11,97	pathologisch
	RJ	w	01.09.2005	29	G 40.9	8,13	kontrollbedürftig
	SM	m	19.10.2005	52	G 40.6	7,57	kontrollbedürftig
	SH	m	16.07.2007	64	G 40.9	7,19	kontrollbedürftig
	SK	w	21.02.2008	59	G 40.2	9,41	kontrollbedürftig
Sonstiges	AM	w	29.10.2007	65	G 61.8	2,17	normal
	AHR	m	10.05.2006	75	R 55	4,49	normal
	AB	m	25.09.2006	70	M 60.19	2,09	normal
	BE	m	20.10.2005	81	C 61	3,09	normal
	BP	w	11.03.2005	42	D 35.2	9,76	kontrollbedürftig
	BP	m	02.02.2006	38	R 25.2	9,81	pathologisch
	BA	m	25.08.2008	63	G 06.1	4,07	normal
	BG	w	04.09.2006	49	M 54.10	3,97	normal
	BD	m	05.02.2008	25	R 06.5	6,51	normal
	BK	m	15.11.2005	58	B 02.1	4,52	normal
	BB	m	22.09.2004	44	G 93	6,95	kontrollbedürftig
	BK	w	07.04.2004	45	M 51.2	1,13	normal
	CU	w	16.01.2004	51	R 42	4,17	normal
	CF	m	05.07.2005	54	T 20	6,82	kontrollbedürftig
	DW	m	29.06.2005	60	S 06	5,87	normal
	DM	m	24.02.2004	44	G 44.2	2,35	normal
	DE	w	22.10.2008	50	R 52.2	8,36	kontrollbedürftig
	DH	w	27.04.2005	48	C 01	5,44	normal
	DM	m	31.05.2005	36	B 00.4	3,92	normal
	EG	m	19.08.2005	39	M 50.1	3,02	normal
	ER	w	29.09.2006	33	R 20.1	6,56	normal
	EW	m	27.12.2004	49	G 44.2	2,90	normal
	FG	w	01.06.2005	72	R 55	7,82	kontrollbedürftig
	GI	w	07.02.2006	45	G 44.2	3,14	normal
	GH	m	04.07.2008	73	G 31.0	3,76	normal
	HK	m	11.10.2007	46	R 20.1	5,56	normal
	JS	w	31.03.2004	78	G 91.8	3,42	normal

9. Tabellarischer Anhang

KG	m	23.11.2004	63	G 31.0	4,87	normal
KM	m	09.12.2005	35	M 53.0	9,77	kontrollbedürftig
KP	m	01.04.2004	78	F 05.9	15,00	pathologisch
KR	m	06.06.2008	68	F 06.7	8,73	kontrollbedürftig
KS	m	02.11.2004	34	R 42	3,47	normal
KA	m	31.03.2008	57	G 50.1	7,97	kontrollbedürftig
LI	w	13.10.2008	60	R 52.2	4,70	normal
LW	m	17.01.2007	51	R 20.2	4,49	normal
MB	m	20.11.2006	54	G 44.2	5,63	normal
MB	m	09.02.2006	53	G 44.2	8,00	kontrollbedürftig
ME	w	02.06.2006	57	G 93.88	15,00	pathologisch
MA	m	29.12.2006	40	I 10.91	5,88	normal
MH	m	20.03.2007	67	F 06.7	6,25	normal
NM	w	01.04.2004	52	G 56	5,68	normal
PC	m	05.11.2004	32	A 52.8	4,13	normal
PM	m	16.12.2004	49	G 44.2	5,13	normal
RU	w	05.01.2007	58	M 35.3	6,59	normal
SK	m	11.02.2008	45	R 06.5	5,35	normal
SP	m	21.06.2005	44	G 44	8,71	kontrollbedürftig
SU	w	04.08.2004	53	G 44.2	3,41	normal
ST	m	27.09.2007	40	G 43.1	3,35	normal
TBF	m	09.02.2007	85	G 31.0	1,37	normal
WA	m	21.08.2006	71	H 49.0	4,99	normal
WA	m	05.12.2005	70	H 49.0	5,00	normal
WH	m	30.10.2008	48	M 99.33	4,99	normal
WM	w	09.10.2008	47	R 52.2	4,49	normal

Tabelle 9.1: Alle Krankheitsbilder mit Initialen des Patienten, Geschlecht, Datum der Messung, Alter zum Zeitpunkt der Messung, ICD-10-Klassifikation, PUI und Bewertung des PUI

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, dem Chefarzt der Neurologischen Klinik des Westfalz-Klinikums Kaiserslautern, für die Überlassung des Themas, das Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten und die zahlreichen Hilfestellungen danken. Ich hätte mir keine bessere Betreuung vorstellen können!

Meinem Betreuer, dem Oberarzt der Neurologischen Klinik, danke ich für sein Interesse an dieser Arbeit, die äußerst kompetente Unterstützung und seine ständige Bereitschaft mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Mein Dank gilt auch dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik am Universitätsklinikum des Saarlandes für die Hilfe bei der statistischen Aufbereitung und Auswertung des Datenmaterials.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Neurologischen Klinik, für ihre Freundlichkeit und stetige Hilfsbereitschaft bei der Suche nach Arztbriefen und Messergebnissen, bedanken, ohne die ein schneller und reibungsloser Ablauf der Datenrecherche nicht möglich gewesen wäre.

Ein ganz persönliches Dankeschön geht an meine Eltern, die mich mit Geduld begleitet, mit Ratschlägen sowie Korrekturen geholfen und mir durch ihre ständige Unterstützung in jeder Hinsicht Studium und Promotion ermöglicht haben.

Vielen Dank!

Lebenslauf

Name: Benedikt Endres
Geburtsdatum: 11.09.1985
Geburtsort: Dudweiler
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: römisch-katholisch

Schulische Ausbildung:

1991 - 1995 Grundsschule Hilbringen, Merzig
1995 - 2004 Gymnasium am Stefansberg, Merzig
2004 Allgemeine Hochschulreife

Universitäre Ausbildung:

seit 2004 Studium der Zahnheilkunde an der Universität
des Saarlandes, Homburg
März 2006 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
April 2007 Zahnärztliche Vorprüfung
Dezember 2009 Zahnärztliche Prüfung

Wissenschaftliche Tätigkeiten:

2009 Dissertation an der Neurologischen Klinik des
Westfalz-Klinikums Kaiserslautern
Thema: „Einfluss neurologischer Krankheitsbilder
auf die Vigilanz gemessen mit dem
Pupillographischen Schläfrigkeitstest“