

**Aus der Klinik für Neurologie des Fachbereichs Medizin des Universitätsklinikums Gießen
und Marburg GmbH, Standort Marburg**

**In Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie, Schwerpunkt Schlafmedizin der
Hephata-Klinik Schwalmstadt-Treysa**

Direktor: Prof. Dr. med. Geert Mayer

**Operationalisierung der Idiopathischen Hypersomnie anhand einer retrospektiven Studie
durch klinische und polysomnographische Daten sowie Hypocretinwerten aus dem Liquor
cerebrospinalis**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Theresa Zuber

aus Reutlingen

Hamburg 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 25.10.2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. G. Mayer

1. Korreferent: Prof. Dr. med. U. Koehler

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung: Schlaf und nicht-erholsamer Schlaf	7
1.1. Schlaf	7
1.2. Nicht-erholsamer Schlaf	14
2. Grundlagen IHS	15
2.1. Aktuelle Studienlage	15
2.2. Geschichte	16
2.3. Epidemiologie	19
2.4. Klinik	20
2.5. Pathophysiologie	21
2.6. Diagnostik	23
2.6.1. Anamnese	23
2.6.2. Epworth Sleepiness Scale (ESS)	24
2.6.3. Polysomnographie (PSG)	26
2.6.4. Multipler Schlaflatenz Test (MSLT)	30
2.6.5. Hypocretin	32
2.6.6. Immungenetik	34
2.6.7. Immunologie	35
2.7. Therapie	35
2.7.1. Nichtmedikamentöse Therapie	35
2.7.2. Medikamentöse Therapie	36
2.8. Differentialdiagnosen	39
3. Grundlagen der Narkolepsie	41
3.1. NT 2 in Abgrenzung zur IHS	44
4. Grundlagen Obstruktives Schlafapnoesyndrom	47
5. Fragestellung	49
6. Material und Methoden	51
6.1. Ethische Aspekte	51
6.2. Patientenkollektiv	51
6.3. Studienrelevante Daten	52

6.4. Ein- und Ausschlusskriterien	54
6.5. Statistische Analyse	55
7. Ergebnisse	56
7.1. Vergleich des Gesamtkollektivs ohne Einschränkungen	57
7.2. Vergleich von NT 1 und NT 2, IHS und OSAS mit einem ESS > zehn Punkten und einem PLMI < 15/h	62
7.3. Vergleich von NT 1, NT 2 und IHS unabhängig von der Punktzahl im ESS und des PLMI	63
7.4. Vergleich von NT 1, NT 2 und IHS mit einem ESS über zehn Punkten und einem PLMI unter 15/h	65
7.5. MSLT mit Differenzierung der Ursprungsschlafstadien der SOREMP	67
7.6. Hypocretin	69
8. Diskussion	70
8.1. Patientenkollektiv	70
8.2. Alter, BMI und ESS	70
8.3. PSG	71
8.4. MSLT	74
8.5. Hypocretin	75
8.6. Limitierungen	76
9. Zusammenfassung	78
10. Summary	80
11. Literaturverzeichnis	82
12. Abbildungsverzeichnis	91
13. Danksagung	93
14. Verzeichnis der akademischen Lehrer	94
15. Anhang	97

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe/Hypopnoe-Index
AASM	American Academy of Sleep Medicine (Amerikanische Akademie der Schlafmedizin)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ARAS	Aufsteigendes retikulär aktivierendes System
BMI	Body-Mass-Index (Körpermasseindex)
BtM	Betäubungsmittel
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale (Epworth Schlafskala)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
H1N1	Influenza A Subtyp H1N1 Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukocyten-Antigen
Hz	Hertz (SI-Einheit der Frequenz)
ICSD	International Classification of Sleep Disorders (Internationale Klassifikation von Schlafstörungen)
IgG	Immunglobulin G
IHS	Idiopathische Hypersomnie
MSA	Multisystematrophie
MSLT	Multipler Schlaflatenztest
MTA	Medizinisch-technische Assistentin
(n)CPAP	((nasal) Continuous Positive Airway Pressure ((nasaler) Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
NREM	Engl. Non Rapid Eye Movement (Nicht REM-Schlaf)

NT 1	Narkolepsie Typ 1
NT 2	Narkolepsie Typ 2
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PLM(I)	Periodic Limb Movement (Index) (Index der periodischen Beinbewegung)
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid Eye Movement
REML	Rapid Eye Movement Latenz
SE	Schlafeffizienz
SL	Schlaflatenz
SOREM(P)	Sleep Onset Rapid Eye Movement (Period) (vorzeitiger REM-Schlaf)
tDCS	Transcranielle Dopplersonographie
TST	Total Sleep time (Totale Schlafzeit)
WASO	Wake after sleep onset (Wachzeit nach dem Einschlafen)

1. Einleitung: Schlaf und nicht-erholsamer Schlaf

1.1. Schlaf

Schlaf ist ein Grundbedürfnis des Menschen, wobei das Schlafbedürfnis interindividuell sehr unterschiedlich sein kann und im Laufe des Lebens einer ausgeprägten Plastizität unterliegt (103). Ausreichend erholsamen Schlaf zu bekommen ist ein wichtiger Bestandteil in der Gestaltung unseres Tages. Für viele Menschen ist Schlaf etwas Natürliches und Unkompliziertes. Wenn das Thema Schlaf diesen selbstverständlichen Charakter verliert, gewinnt er an immenser Bedeutung und kann als sehr belastend empfunden werden. Nicht-erholsamer Schlaf kann negative Auswirkung auf die Gesundheit, das soziale Leben, den Beruf und die Leistungsfähigkeit haben (84).

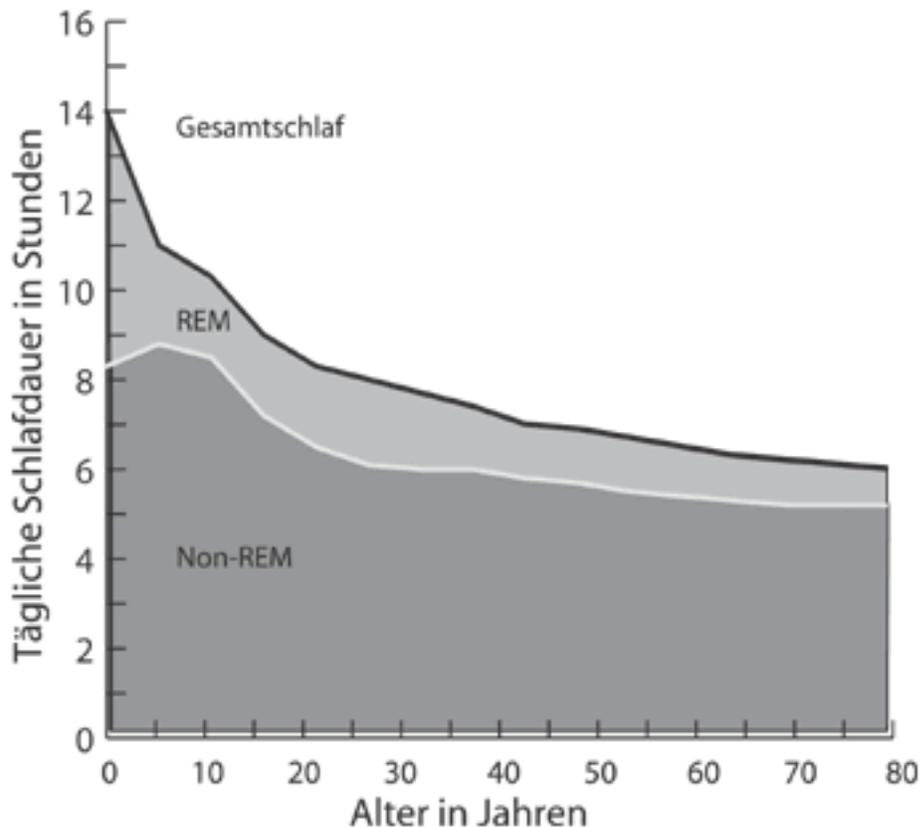


Abbildung 1: Altersabhängige Veränderung der Schlafphasen (101)

Mit der Polysomnographie (PSG) gelang es Rechtschaffen und Kales im Jahr 1968, Kriterien zur Auswertung der Schlafstruktur aufzustellen. Durch die Aufzeichnung neuronaler Potenziale mittels Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) ist es möglich, verschiedene Stadien während des Schlafes aufzuzeichnen und in 30-sekündlichen Epochen auszuwerten und dementsprechend zu klassifizieren (102). Die ursprüngliche Schlafstadieneinteilung und Auswertungskriterien nach Rechtschaffen und Kales wurden 2012 überarbeitet und in einer neuen und standardisierten Einteilung der American Academy of Sleep Medicine (AASM) zusammengefasst. Die ursprünglich fünf beschriebenen Schlafstadien wurden auf vier reduziert, indem die beiden Tiefschlafstadien drei und vier zusammengefasst wurden. Es werden vier Schlafstadien anhand einiger Charakteristika unterschieden, welche im Folgenden detaillierter vorgestellt werden. Als Einschlafen wird meist der Übergang zwischen Wachsein und dem Schlafstadium N1 beschrieben, doch kann Einschlafen auch ein direkter Übergang in N2 bedeuten. Eine besondere Bedeutung in der Diagnostik des Einschlafens kommt den langsamer werdenden Wellen im EEG zu, wie auch langsame rollende Augenbewegungen im EOG, die im tieferen Schlaf nicht mehr beobachtet werden können. Weiterhin kann beim Einschlafen sowohl eine Abnahme der Amplitude im EMG nachgewiesen werden – durch eine abnehmende Aktivität der willkürlichen quergestreiften Muskulatur –, wie auch eine Reduktion der Herzfrequenz und Atemfrequenz (103). Während in der Wachphase vor allem die Alpha- (8 Hz bis 13 Hz) und Betaaktivität (13 Hz bis 30 Hz) im EEG dominieren, finden sich im Schlafstadium N1 Thetawellen (4 Hz bis 8 Hz), Vertexzacken, die Augenbewegung ist langsam und rollend, und der Muskeltonus nimmt langsam ab. Das Schlafstadium N1 beschreibt den Übergang von der Wachphase zum Schlaf. Patienten, die aus N1 erwachen, beschreiben häufig das Gefühl, noch gar nicht eingeschlafen zu sein (89). Der als N2 beschriebene Leichtschlaf fällt durch eine Theta-Aktivität, K-Komplexe, Schlafspindeln und die Abwesenheit von Augenbewegungen auf. Unter K-Komplexen versteht man biphasische Delta-Wellen (0,4 Hz bis 4 Hz), die initial negativ sind und unmittelbar positiv werden mit einer Dauer von mindestens einer halben Sekunde. Auch hier ist der Muskeltonus herabgesetzt. Als Schlafspindeln werden spindelförmige Muster im EEG beschrieben mit einer Frequenz zwischen 12 Hz bis 15 Hz mit einer Dauer von mindestens einer halben Sekunde (89). Schlafspindeln werden vor allem im Schlafstadium N2 beobachtet. Sie werden als „sicheres Zeichen des eingetretenen Schlafs“ gewertet (118). Das Tiefschlafstadium N3 wird durch seine Delta-Aktivität und fehlende nachweisbare Augenbewegungen gekennzeichnet. Des Weiteren fällt auch hier ein herabgesetzter Muskeltonus auf wie in den vorhergehenden

Schlafstadien. Namensgebend für das vierte Stadium ist die schnelle konjugierte horizontale Augenbewegung: REM (Rapid Eye Movement) mit der niedrigsten EMG-Amplitude aller Schlafstadien. Im EEG zeigen sich ein Theta- und ein langsames Alphamuster mit Sägezahnwellen im Sinne einer niedrig gespannten „mixed frequency“ als EEG-Charakteristikum. Die Schlafarchitektur kann einem Wach-EEG ähneln, weshalb es auch „paradoxe Schlaf“ genannt wird. Neben der Muskelaktivität unterliegt auch die Atmungs- und Kreislaufregulation phasenabhängigen Veränderungen. Beim Übergang vom Wach- zum Schlafstadium ist eine Erhöhung des Atemwiderstands zu beobachten mit einer bis zu 15-prozentigen Abnahme des Atemminutenvolumens. Die Atmung wird gesteuert über die arterielle CO₂-Konzentration. Im Gegensatz zu den anderen drei Stadien zeigt sich im REM-Schlaf ein irreguläres Atemmuster mit einer nahezu fehlenden hyperkapnischen Atemantwort, was lange Apnoephasen zur Folge haben kann (103). Entscheidend im REM-Schlaf ist der oben genannte herabgesetzte Muskeltonus. Das atonische EMG kommt durch eine direkte Inhibition der Alpha-Motorneurone zustande, so dass erlebte Träume nicht in aktiven Körperbewegungen zum Ausdruck kommen können. REM-Schlaf kann durch übermäßigen Alkoholkonsum oder sedierende und stark anticholinerg wirkende Medikamente, wie beispielsweise trizyklische Antidepressiva, verzögert oder unterdrückt werden.

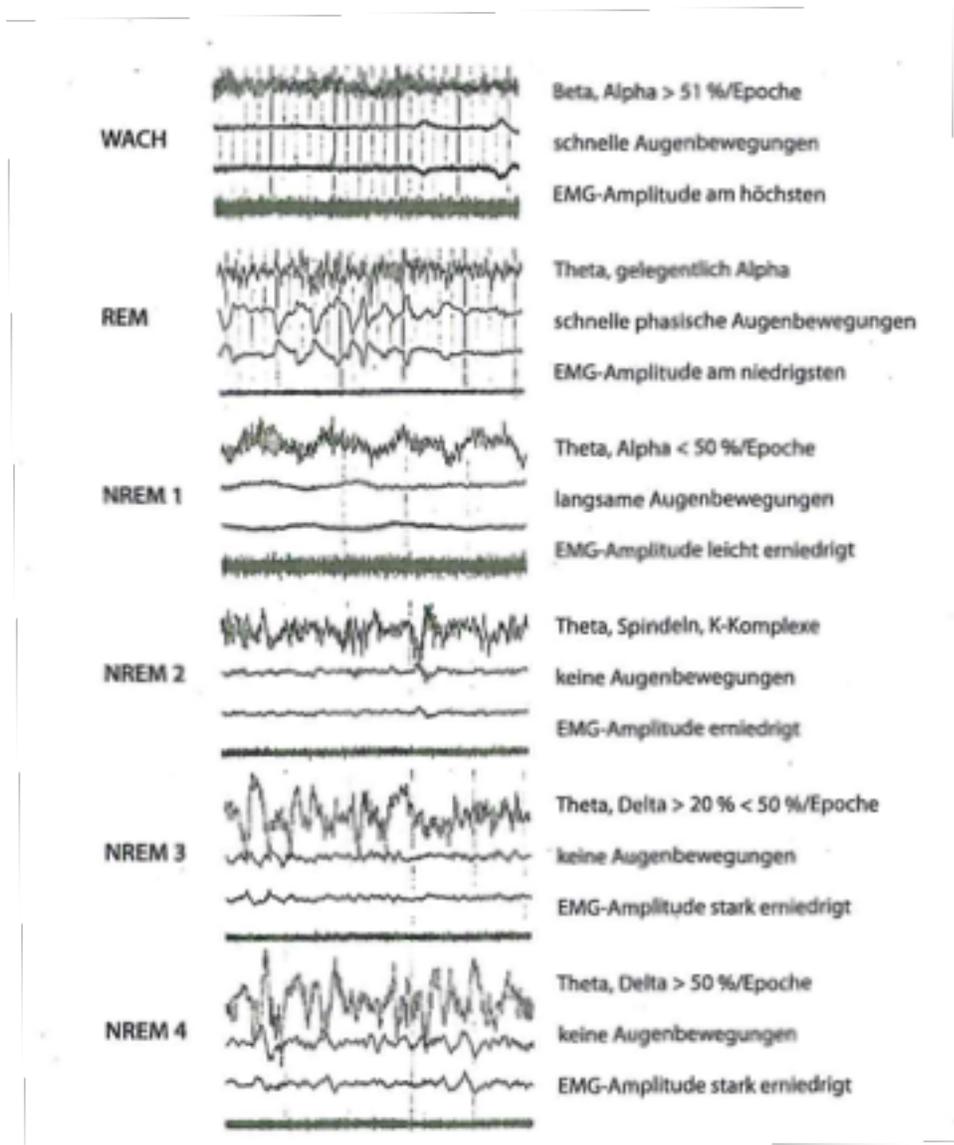


Abbildung 2: Frequenzbereiche der EEG-Wellen und Charakteristika in der Augenbewegung und im EMG (103)

Ein ungestörter physiologischer Nachtschlaf setzt sich beim jungen Menschen aus vier bis sechs Wiederholungen der circa 90-minütigen Schlafzyklen zusammen. Innerhalb des Nachtschlafs ist zu beobachten, dass der prozentuale Anteil des Tiefschlafstadiums N3 im Rahmen der durchlaufenen Schlafzyklen abnimmt und der Anteil an REM-Schlaf zunimmt. Die Schlafstruktur ist sehr plastisch und kann sich im Verlauf des Lebens verändern, so ist beispielsweise eine Abnahme des Tiefschlafstadiums N3 im Alter zu beobachten sowie eine Zunahme des

Schlafstadiums N1 (89). Interindividuell zeigen sich große Unterschiede in der Schlafstadienverteilung und dem physiologischen Bedarf an Schlaf, während dies intraindividuell meist stabil ist (103).

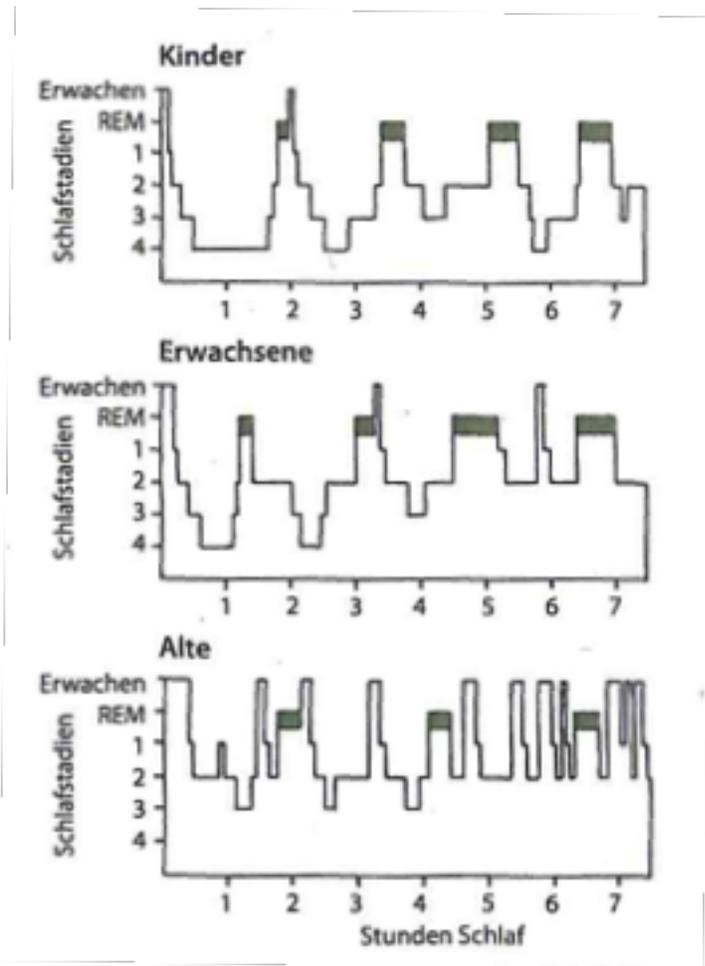


Abbildung 3: Veränderung der Schlafarchitektur im Laufe des Lebens (103)

Die Funktion des Schlafes wird als regenerativ und kräftigend gewertet, unter anderem durch die Beobachtung einer verminderten Leistungsfähigkeit nach einem schlechten Nachtschlaf. Insbesondere dem Schlafstadium N3 spricht man eine wichtige Rolle in der Erholung der Energiereserven zu, da beobachtet werden konnte, dass bei Athleten nach einer erhöhten körperlichen Anstrengung der prozentuale Anteil von N3 am gesamten Nachtschlaf erhöht war (89). Für die Gedächtnisprozessierung scheint der REM-Schlaf von wichtiger Bedeutung zu sein (103).

Die Physiologie der Schlafregulation ist komplex und wird durch externe wie auch interne Stimuli beeinflusst. Multiple Neurotransmitter und -peptide interagieren miteinander und regulieren somit

den Schlaf-Wachrhythmus. Eine aktivierende, sprich die Wachheit fördernde Wirkung wird den cholinergen, adrenergen, histaminergen und dopaminergen Neurotransmittern und einigen Neuropeptiden wie beispielsweise Hypocretin zugeschrieben, deren Aktivität unter anderem im Prozess des Einschlafens herunterreguliert wird. Dies geschieht unter anderem über die ventrolaterale präoptische Region im Hypothalamus. Als unerwünschte Nebenwirkung ist aus dem praktischen Alltag die sedierende Wirkung der zur Anaphylaxiebehandlung eingesetzten Antihistaminika bekannt. Dies unterstreicht die Rolle des Histamins in der Regulation des Wachseins.

Zu den wichtigsten schlaffördernden Neurotransmittern gehören Adenosin, GABA (Gamma-Aminobuttersäure) und Serotonin. Inhibitorische GABAerge Neurone wirken hemmend auf das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) und haben somit eine schlaffördernde Funktion. Dieser Effekt wird auch bei diversen Medikamenten ausgenutzt, als prominenteste Vertreter sind hier Benzodiazepine zu nennen. Adenosin entfaltet seine Wirkung über die Hemmung von aktivierenden cholinergen Neuronen. Durch die Antagonisierung von Adenosin-Rezeptoren kann beispielsweise die stimulierende Wirkung von Coffein erklärt werden. Als weiteres Regulationssystem der homöostatischen Steuerung ist der zirkadiane Rhythmus zu nennen. Dieser wird durch den Tag-Nacht-Wechsel hervorgerufen und bestimmt in Verbindung mit der Lichtveränderung unter anderem die tagesperiodische Produktion von Melatonin, einem Neurohormon, welches in der Epiphyse ausschließlich bei Dunkelheit produziert wird und dessen Synthese mit der individuellen Bettgehzeit korreliert. Als hirnorganische zirkadiane Schrittmacher werden die suprachiasmatischen Nuklei im vorderen Hypothalamus mit Einfluss auf Schlaf und Wachheit durch multiple Efferenzen zu multiplen Hirnregionen beschrieben (103). NREM-Schlaf wird hauptsächlich gesteuert durch schlaffördernde Kerne im präoptischen Areal im Hypothalamus durch den Neurotransmitter GABA, welchem ein inhibitorischer Effekt auf die Arousal-Funktion zugeschrieben wird (103).

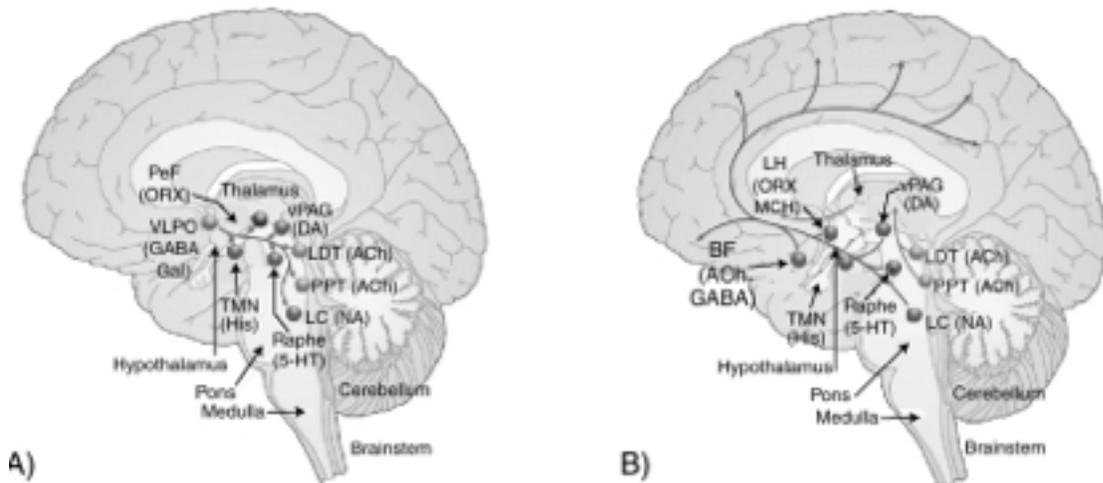


Abbildung 4: Schematische Darstellung der zerebralen Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus (95)

1.2. Nicht-erholsamer Schlaf

Die Relevanz des Themas nicht-erholsamer Schlaf verdeutlicht sich mit der Erkenntnis, dass circa neun Prozent der deutschen Frauen und fünf Prozent der Männer über ein übermäßiges Schlafbedürfnis berichten (83). Als Leitsymptom von Schlafstörungen gilt die Hypersomnolenz (84). Von einem gesteigerten Schlafbedürfnis wird gesprochen, wenn ein verlängerter Nachtschlaf oder vermehrter Schlaf während des Tages über mindestens einen Monat auftritt (31). In den USA gaben 4,7% bis 19,5% der Erwachsenen an, bei ungestörtem, nicht verkürztem Nachtschlaf mindestens an drei Tagen in drei Monaten unter schwerer Tagesschläfrigkeit zu leiden und darauf in 15,4% der Fälle mit „Nickerchen“ zu reagieren (31, 80). Aus individuellen und sozioökonomischen Gesichtspunkten ist eine leitliniengerechte Diagnostik und Therapie entscheidend, um Patienten strukturiert und effizient helfen zu können. Durch Schlafstörungen kann es häufig zu Einschränkungen im gesellschaftlichen, familiären und beruflichen Umfeld mit einer deutlich verminderten Lebensqualität kommen (94). Ein erhöhtes Schlafbedürfnis kann sich als Symptom einer Erkrankung des Schlafs oder als Ausdruck einer anderen Erkrankung darstellen. Als eigenständige Diagnose wird ein gesteigertes Schlafbedürfnis jedoch nicht gewertet (31). Nicht-erholsamer Schlaf und ein gesteigertes Schlafbedürfnis sind zu unterscheiden von Fatigue, welche nicht mit einer gestörten Schlafqualität und -quantität in Zusammenhang steht.

2. Grundlagen IHS

2.1. Aktuelle Studienlage

Im Jahr 2014 wurde die dritte Auflage der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD III) durch die AASM herausgegeben. Für die Einordnung der IHS ergaben sich einige Veränderungen. Bisher wurde die IHS in zwei Untergruppen gegliedert: Mit langem Schlaf über zehn Stunden und ohne langen Schlaf, entsprechend einem Nachtschlaf unter zehn Stunden. Diese Untergliederung wurde in der neuen Auflage für obsolet erklärt, da sich keine signifikanten Unterschiede in der Punktzahl in der Epworth Sleepiness Scale (ESS), beim MSLT und in den klinischen Befunden wie die Häufigkeit von Schlaftrunkenheit, hypnagogen Halluzinationen und Schlaf lähmungen zeigten (110). Hypnagoge Halluzinationen sind Halluzinationen die während des Einschlafens auftreten und unter Schlaf lähmung ist eine kurzzeitige reversible Bewegungsunfähigkeit zu verstehen (84). Die Einteilung der Hauptgruppen von Schlafstörungen blieb überwiegend unverändert und die IHS zählt weiterhin zu Gruppe drei: Hypersomnolenzen zentralen Ursprungs.

Die Hauptkategorien sind:

1. Insomnien
2. Schlafbezogene Atmungsstörungen
3. Hypersomnolenzen zentralnervösen Ursprungs
4. Zirkadiane Rhythmus schlafstörungen
5. Parasomnien
6. Schlafbezogene Bewegungsstörungen
7. Andere Störungen.

Der Begriff Idiopathische Hypersomnie setzt sich zusammen aus dem griechischen idios: „eigenständig“ und pathós: „Krankheit“, „Leiden“, daher wird idiopathisch übersetzt mit: „ohne erkennbare Ursache entstanden“. „Hyper“ stammt ebenfalls aus dem griechischen, wobei „hypér“: „übermäßig“, „über“ bedeutet. Das lateinische „somnus“ steht für „Schlaf“. Zusammengesetzt ist die Bedeutung des Begriffs „ein krankhaft gesteigertes Bedürfnis zu schlafen ungeklärter Ursache“ (38, 90).

Die aktuellen Diagnosekriterien gemäß ICSD III der IHS entsprechen folgenden Punkten (110):

1. Tägliche Episoden von Tagesschläfrigkeit für mindestens drei Monate
2. Keine Kataplexien
3. MSLT nach Standardbedingungen zeigt weniger als zwei SOREMP oder kein SOREMP im PSG, wenn die REM-Latenz (REML) 15 Minuten oder weniger betrug
4. Mindestens eins der folgenden Kriterien muss vorhanden sein:
 - MSLT-Schlaflatenz weniger oder gleich acht Minuten
 - TST (Total Sleep Time) in 24 Stunden muss mindestens 660 Minuten betragen im
 - o 24-Stunden PSG

ODER

 - o Mindestens einwöchige Aktigraphie in Kombination mit Schlaftagebuch mit Aufzeichnung von unbeeinträchtigtem Schlaf
5. Die Hypersomnolenz und die Befunde im MSLT können durch keine andere Ursache besser erklärt werden
6. Das „Syndrom des ungenügenden Schlafs“ ist ausgeschlossen als Ursache

Trotz der überarbeiteten Diagnosekriterien ist eine eindeutige Zuordnung bei fehlenden pathognomonischen Merkmalen weiterhin häufig schwierig (15).

2.2 Geschichte

Bereits 1956 beschrieb Roth „Schlaftrunkenheit“ mit „Schwierigkeiten beim Aufwachen“. Ein Jahr später differenzierte derselbe Autor aufgrund klinischer Merkmale Patienten in zwei Gruppen mit „Narkolepsie“ und „Hypersomnie“ (15). Der Begriff IHS wurde 1966 beschrieben von Dement et al. durch Beobachtungen, dass bei einigen Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit weder Kataplexien oder Schlaf lähmungen noch SOREMP auftraten, so dass diese Patienten zu einer eigenen bisher nicht definierten Gruppe zusammengefasst werden sollten. Unter Kataplexien

versteht man einen plötzlichen Tonusverlust der quergestreiften Muskulatur, wobei die mimische Muskulatur immer betroffen ist und die Schlundmuskulatur und Atemmuskulatur ausgespart bleibt, so dass es nicht zu lebensbedrohlichen Atemschwierigkeiten kommt. Auslösende Faktoren sind häufig intensive positive, wie auch negative Gefühle (84).

1976 grenzte Bedrich Roth die IHS weiter ab (14). Neben nichtimperativer Tagesschläfrigkeit bezog Roth Symptome wie lange, nicht erholsame Episoden von Schlaf während des Tages, verlängerter Nachtschlaf und Schlaftrunkenheit in seine Aufzählungen ein. Roth entschied sich seine beobachteten Patienten in zwei Gruppen zu unterteilen: mono- und polysymptomatische Fälle. Zu der Gruppe der monosymptomatischen Patienten gehörten Personen, die ausschließlich über ausgeprägte Tagesschläfrigkeit berichteten. Patienten mit zusätzlichen Symptomen wie verlängertem Nachtschlaf und Schlaftrunkenheit nach dem Aufwachen wurden in die polysymptomatische Gruppe eingeschlossen. Er charakterisierte die Symptome als lebenslang, familiär gehäuft und teilweise unzureichend ansprechend auf eine Therapie (15, 92, 93). 1979 wurde in der diagnostischen Klassifikation von Schlaf und Wachheit eine „Idiopathische zentralnervöse Hypersomnie“ beschrieben (15). 1990 in der ersten Ausgabe der ICSD wurde die IHS definiert als eine Störung, „vermutlich des zentralen Nervensystems“, mit normalem oder verlängerten Nachtschlaf und exzessiver Schläfrigkeit, die charakterisiert wird durch lange NREM-Schlafepisoden. Die vorgeschlagene Klassifikation von Roth wurde in dieser Zusammenfassung der ICSD nicht berücksichtigt (111). Aufgegriffen wurde die mono- und polysymptomatische Einteilung von Roth durch die Arbeitsgruppe um Billiard, die vermutete, dass polysymptomatische Patienten keine Einschlaf-, aber sehr große Aufwachschwierigkeiten aufwiesen (2, 14). Eine weitere Einteilung wurde 1997 von Bassetti und Aldrich vorgenommen, die nach der Untersuchung von 42 Patienten drei Gruppen unterschieden:

1. „Klassische IHS“: Verlängerter Nachtschlaf, nicht-erholsamer Mittagsschlaf bis zu vier Stunden und Schwierigkeiten beim Aufwachen.
2. „Narkolepsieähnliche Hypersomnie“: sehr ausgeprägte Tagesschläfrigkeit mit kurzen Episoden von Mittagsschlaf, nach dem die Patienten sich erholt fühlen und keine Probleme beim Aufwachen haben
3. „Gemischte Hypersomnie“: Tagesschläfrigkeit ohne verlängerten Nachtschlaf und kurzem, nicht wirksamen Mittagsschlaf

Diese Einteilung konnte sich jedoch in der internationalen Klassifikation nicht durchsetzen. In ihrer Studie verdeutlichen die Herausgeber zusätzlich die sozialen und psychischen Auswirkungen der

Erkrankung, wobei vor allem der Rückzug aus dem gesellschaftlichen Leben und Schwierigkeiten bei der Durchführung des Berufs im Vordergrund standen (9). 1997 erschien die revidierte Ausgabe der ICSD in der die vorgeschlagene Einteilung der IHS durch Bassetti und Aldrich (9) nicht übernommen wurde. In dem internationalen Klassifikationswerk der Schlafstörungen wurden vier Hauptgruppen von Schlafstörungen unterschieden: „Dyssomnien“, „Parasomnien“, „Schlafstörungen assoziiert mit neurologischen, psychiatrischen oder anderen Erkrankungen“ und „neu vorgeschlagene Erkrankungen“. Die Dyssomnie wurde in Unterkategorien unterteilt, wobei die IHS zu den intrinsischen Schlafstörungen gezählt wurde (112). 1998 schlug Billiard vor, die von Roth vorgenommene Differenzierung wiederaufzugreifen und benannte diese zwei Formen als „komplett“ und „inkomplett“ (15).

In der zweiten Ausgabe der ICSD von 2005 wurde die einstige Einteilung verlassen und es wurden acht neue Hauptkategorien geschaffen (109):

1. Insomnien
2. Schlafbezogene Atmungsstörungen
3. Hypersomnolenzen
4. Zirkadiane Rhythmusschlafstörungen
5. Parasomnien
6. Schlafbezogene Bewegungsstörungen
7. Isolierte Symptome, Normvariante, ungelöste Probleme
8. Andere Schlafstörungen

Die IHS gehörte nun in die dritte Hauptgruppe: Hypersomnien, wobei die Untergliederung in IHS mit langem und ohne langen Schlaf ein weiteres Novum darstellte. Das einzige Unterscheidungskriterium dieser Unterformen war eine nächtliche Schlafdauer von mehr oder weniger als zehn Stunden, die übrigen Diagnosekriterien entsprachen den früheren Einteilungen. Ebenfalls erhielt eine neue Einteilung der Narkolepsie Einzug in das Klassifikationswerk je nach Vorliegen von Kataplexien oder nicht. Auch hier ist das entscheidende Merkmal namensgebend: Narkolepsie mit Kataplexie oder Narkolepsie ohne Kataplexie, bei identischen weiteren Kriterien (109). In der aktuellsten Fassung der ICSD III (110) ergaben sich wiederum grundlegende Änderungen, die bereits unter dem Unterpunkt 2.1.Grundlagen ausgeführt wurden.

2.3. Epidemiologie

Durch das Fehlen konkreter biologischer und diagnostischer Marker gibt es weiterhin keine eindeutigen statistischen Daten zur Prävalenz, so dass die Datenlage ungenau bleibt. Leider sind die aktuell zu findenden Ergebnisse noch basierend auf veralteten Diagnosekriterien, es lässt sich eine Prävalenz von 0,002%–0,005%, beziehungsweise 0,002%–0,010% je nach Quelle finden (9, 99). Man geht davon aus, dass die IHS seltener vorkommt als die Narkolepsie, wobei interessant zu beobachten ist, wie sich diese Annahme im Laufe der Zeit verändert hat. Ursprünglich wurde von einem Verhältnis der IHS zur Narkolepsie von sieben zu zehn ausgegangen, mittlerweile aber nur noch von eins zu zehn (14). In Bezug auf die Geschlechterverteilung wird eine höhere Prävalenz unter Frauen angegeben (2, 9, 32). Das durchschnittliche Manifestationsalter ist schwer anzugeben, da es in der Mehrzahl der Fälle zu einer langen Latenz zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung kommt. Man geht jedoch von einer Manifestation im adoleszenten und jungen Erwachsenenalter mit einem mittleren Erkrankungsalter zwischen 16,6 Jahren und 21,8 Jahren aus (5, 99, 110). In seltenen Fällen kann sich die IHS nach dem 30. Lebensjahr entwickeln (14). In verschiedenen Studien wurde beschrieben, dass Patienten mit einer IHS bei Diagnosestellung älter sind als Patienten mit Narkolepsie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (18, 54). Weiterhin wurde untersucht, dass die Latenz der Diagnosestellung mit der Anzahl der SOREMP im MSLT invers korreliert (18). Des Öfteren konnte eine positive Familienanamnese aufgezeigt werden, so dass die Vermutung eines autosomal dominanten Erbganges geäußert wurde (103). Diese Annahme wurde aber bisher durch keine Studie bestätigt oder widerlegt (84, 110). In vorherigen Werken gaben 37% (2) beziehungsweise 38% (5) der Teilnehmer der jeweiligen Studie an, dass sie Familienangehörige mit ausgeprägter Tagesschläfrigkeit haben (15).

Bei positiver Familienanamnese zeigte sich eine gehäufte Assoziation mit autonomen Funktionsstörungen (25). Das Geschlechterverhältnis war hier ausgewogen (84, 112).

Barateau et al. untersuchten den Zusammenhang von Substanzusus und -abusus in Patienten mit IHS und Narkolepsie. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und innerhalb der Patienten mit einer Hypersomnolenz zentralvenösen Ursprungs konnten keine signifikanten Unterschiede im Suchtverhalten oder in Abhängigkeitsstrukturen festgestellt werden (7).

2.4. Klinik

Das Hauptsymptom der IHS ist exzessive Tagesschläfrigkeit, die fast täglich auftritt und sich durch Schlaf nicht bessert. Kennzeichnend ist ein ungestörter Nachtschlaf, der nur durch wenige oder keine Wachphasen unterbrochen ist. Ein fragmentierter Nachtschlaf gilt als sehr ungewöhnlich (110, 53), dennoch wird der nächtliche Schlaf von 46% bis 78% der Patienten als nicht erholsam empfunden. Die Schlafeffizienz (SE) ist mit 90% bis 94% sehr hoch (110). Im Tagesverlauf kommt es häufig zu langen Schlafphasen, die über eine Stunde andauern können und nach denen die Betroffenen sich nicht erfrischt fühlen. Typischerweise liegt auch eine lange Aufwachphase und Orientierungszeit vor mit einer Unempfindlichkeit gegenüber Weckreizen (15, 103). Nach dem Aufwachen kann es zu ungewolltem erneuten Einschlafen kommen, so dass die Patienten teilweise individuell wirksame Strategien entwickeln, um den Weckvorgang für sie erfolgreich zu gestalten. Einschlafattacken können auftreten ohne vorherige Ankündigung (41). Symptome, die als Schlaftrunkenheit bezeichnet werden, sind nach dem morgendlichen Erwachen möglich und bestehen in erschwertem Erwachen und wiederholtem Einschlafen, Zerstreuung und automatisiertem Verhalten nach dem Erwachen (110). Automatisiertes Verhalten gibt einen Zustand wider, in dem eingespielte Handlungsabläufe in extremer Schläfrigkeit mit einer motorischen Routine ablaufen, ohne dass die betroffene Person dies steuern kann und sich teilweise auch nicht daran erinnern kann (53, 84). Schlafapnoe oder Periodic Limb Movement (PLM) sollten nicht vorkommen, ein Auftreten wird jedoch in Ausnahmefällen beobachtet (14). IHS kann assoziiert sein mit autonomen Funktionsstörungen wie Blutdruckschwankungen, chronischen Kopfschmerzen, Schwitzen und Raynaud-artigen Symptomen (9). Von Schlaflähmungen und hypnagogen Halluzinationen wurde ebenfalls berichtet, sie sind jedoch klinisch selten. Die in der Literatur zu findenden Häufigkeitsangaben schwanken stark zwischen 4% bis 40% (15, 99, 110). Durch die ausgeprägte Schläfrigkeit kommt es in vielen Fällen zu einer Beeinträchtigung der Leistungs- und Merkfähigkeit sowie einer verminderten Aufmerksamkeitsspanne und einem damit verbundenen Leidensdruck (99). Khan und Trotti, sowie Billiard et al. beschreiben eine Häufung von Unfällen im Straßenverkehr durch Einschlafen am Steuer (15, 53). Es wurde zudem eine signifikante Korrelation eines hohen ESS-Testergebnis mit der Wahrscheinlichkeit von Autounfällen beschrieben (82). Das berufliche Leben wird dadurch beeinträchtigt, dass die Betroffenen weniger leisten können, deshalb unter anderem von der Angst belastet sind, ihre Arbeitsstelle zu verlieren, und als Konsequenz weniger verdienen (14). Eine signifikant

verminderte Lebensqualität wird mehrfach beschrieben (99). Man vermutet, dass die verminderte Lebensqualität der Patienten auf die Konsequenzen der Schläfrigkeit zurückzuführen ist (82). Ozaki et al. untersuchten weiter die Auswirkung einer medikamentösen Therapie auf die Lebensqualität. Entgegen der Erwartungen konnten zwar im Vergleich zu unbehandelten Patienten niedrigere Werte im ESS erzielt werden nach medikamentöser Therapie und somit ein subjektiv geringeres Empfinden von Tagesschläfrigkeit, doch lag kein signifikanter Unterschied der Lebensqualität zwischen den Patienten mit und ohne Behandlung vor (82). Bis zu 26% (3) der Probanden mit IHS berichten über depressive Symptome, daher ist es von großer Bedeutung diese Patienten auch unter diesem Aspekt therapeutisch zu betreuen (31). Die Klinik kann interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, so dass verschiedene Symptome im Vordergrund stehen und die Diagnosestellung damit erschwert wird (41). Eine spontane Besserung der Symptome ist bei bis zu einem Viertel der Patienten beschrieben worden (5, 113). Kim et al. untersuchten die Remissionsrate von IHS, NT 1 und NT 2 und stellten eine Remissionsrate von 44,6% fünf Jahre nach Diagnosestellung in der IHS- und NT-2-Kohorte fest, wohingegen sie keine Remission unter den NT-1-Patienten bestätigen konnten. In weiteren Untersuchungen konnte eine geringe, nicht signifikante weibliche Dominanz in der Remissionsgruppe herausgefunden werden. Die Autoren arbeiteten heraus, dass unter den Patienten mit Remission ein niedriger ESS-Wert vorlag, als bei den Patienten ohne Besserung (54).

2.5. Pathophysiologie

Die Ursache der Erkrankung ist weiterhin unbekannt und somit Gegenstand der aktuellen Forschung. In einigen Arbeiten wurden Störungen im adrenergen und noradrenergen Neurotransmitterhaushalt diskutiert (25), diese Theorie konnte allerdings bisher nicht bestätigt werden; und Studien diesbezüglich wurden größtenteils nicht veröffentlicht (15, 110). Als weitere mögliche pathophysiologische Ursache der IHS wurden verminderte Histaminwerte im Liquor cerebrospinalis angenommen. Histamin gehört zu den Aminen, die einen stimulierenden Effekt auf das sympathische Nervensystem ausüben. Während Wachphasen wird Histamin in hoher Konzentration freigesetzt und ist an der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt (19). Dieser Einfluss konnte im Mausmodell gezeigt werden, da die Histaminwerte im Liquor cerebrospinalis der Mäuse nach Schlafentzug deutlich anstiegen und somit eine Korrelation zur Wachheit sehr wahrscheinlich ist (100). Ermutigt durch dieses Ergebnis wurde der Zusammenhang

zwischen abnormaler Tagesschläfrigkeit und dem Histaminspiegel im Liquor cerebrospinalis untersucht (4, 10, 52). Kanbayashi et al. zeigten, dass bei IHS-Patienten ohne aktuelle Medikation ein signifikant verminderter Histaminspiegel im Liquor cerebrospinalis vorlag, welcher unter Therapie mit Stimulanzien anstieg (52, 99). Weiterhin berichteten Bassetti et al. von einer inversen Korrelation zwischen dem Schweregrad der Tagesschläfrigkeit und dem Histaminspiegel im Liquor cerebrospinalis in einer kleinen Patientenkohorte mit Hypersomnolenzen (10). Der Einfluss von Medikamenten auf den Histaminspiegel wurde zuvor im Tiermodell untersucht, wobei sich herausstellte, dass systemisch verabreichtes Thioperamid, ein Histamin-3-Rezeptor(H3)-Antagonist die Histaminwerte signifikant erhöhte, während kein Einfluss von Modafinil und Amphetaminen nachgewiesen wurde (100). 2012 wurden diese vielversprechenden Resultate durch eine Studie von Dauvilliers et al. an 164 Patienten mit diagnostizierter Hypersomnolenz zentralen Ursprungs widerlegt (28). Es wurde kein signifikanter Unterschied des Histaminspiegels im Liquor cerebrospinalis zwischen Narkolepsie und IHS festgestellt. Weder eine Assoziation zu einem Hypocretin-1-Mangel, noch eine Korrelation zwischen Histaminwerten im Liquor cerebrospinalis und den Ergebnissen im MSLT konnten bewiesen werden (15). Aufgrund der Ergebnisse heben die Autoren deutlich hervor, dass Histaminwerte im Liquor cerebrospinalis kein geeigneter Biomarker zur Diagnostik oder Unterscheidung von Hypersomnolenzen zentralnervösen Ursprungs sind und auch kein pathophysiologischer Zusammenhang besteht (28). In einer 2012 veröffentlichten Studie wurde das Vorhandensein einer Veränderung der Aktivität des GABA-A-Rezeptors im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit IHS untersucht. Es wurde herausgefunden, dass in Anwesenheit von GABA die Aktivität von GABA-A-Rezeptoren im Liquor cerebrospinalis gesteigert war. Im Liquor alleine konnte kein GABA-A-Signal nachgewiesen wurde. 2016 wurde nun die Liquor cerebrospinalis vermittelte GABA-A-Rezeptoraktivität bei Patienten mit IHS, NT 1 mit reduziertem Hypocretin-Level und gesunden Kontrollen gemessen, um den zuvor beschriebenen Effekt erneut auf ein mögliches diagnostisches Kriterium hin zu untersuchen. Es konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied in der GABA-A-Rezeptorantwort auf Liquor cerebrospinalis bei den untersuchten Gruppen in der in-vitro Untersuchung festgestellt werden. Die Autoren stellen somit fest, dass die GABA-A-Rezeptoraktivität ebenfalls kein sinnvoller Biomarker zur Diagnostik und Differenzierung von Hypersomnolenzen zentralnervösen Ursprungs ist (29).

2.6. Diagnostik

Entscheidend für die Diagnosestellung ist die Erfüllung der ICSD-III-Kriterien und der Ausschluss anderer Krankheiten, die mit einer erhöhten Tagesschläfrigkeit einhergehen. Um dies gewährleisten zu können, sollte eine umfangreiche Anamnese genauso wie eine subjektive und objektive Einschätzung der Schläfrigkeit Bestandteil der Diagnosefindung sein (5).

2.6.1. Anamnese

Das Anamnesegespräch durch den behandelnden Arzt dient dazu, einen möglichst umfassenden Eindruck des Patienten zu gewinnen mit dem Ziel der Erhebung eines psychopathologischen Befundes. Bestandteil ist die Erfragung der Beschwerden sowie die soziale, familiäre, vegetative und medikamentöse Anamnese. Neben der durch den Patienten geschilderten Eigenanamnese kann eine ergänzende Fremdanamnese durch Partner oder Eltern sinnvoll sein. Unter den ersten Schritten der Diagnostik sollte die subjektive Erfassung und Einschätzung des Schlafverhaltens mittels eines Schlaftagebuches Standard sein. Der Patient hält für mindestens zwei Wochen seine Schlafgewohnheiten, Befindlichkeiten und besonderen Vorkommnisse schriftlich fest. Dies kann helfen einen Zusammenhang zwischen Schlafqualität und Erlebtem herzustellen. Zum Einsatz kommen die Schlaf-Wach-Tagebücher auch in der Verlaufskontrolle von Therapien (84). Im Gespräch erfolgt das Abfragen häufig auftretender Symptome und Komorbiditäten, wobei der Patient angeben soll, ob diese Symptome anamnestisch bei ihm aufgetreten sind oder nicht. Im Speziellen wird das Vorliegen von Tagesschläfrigkeit, Kataplexie, Imperativen Einschlafattacken, Gestörtem Nachtschlaf, Hypnagogen Halluzinationen, Schlaflähmung und Automatisiertem Verhalten abgefragt. Insbesondere sollte ein Augenmerk auf psychiatrische Vorerkrankungen gelegt werden, da gesteigerte Schläfrigkeit als häufige Komorbidität dieser Erkrankungen beschrieben wird. Zu nennen sind hier Bipolare Störungen und Depressionen. Bis zu 26% der Patienten mit Depressionen geben eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit an (99). Häufig bleibt es jedoch unklar, ob die gesteigerte Tagesschläfrigkeit der Ausdruck oder die Ursache einer depressiven Verstimmung ist (31).

2.6.2. Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Der ESS-Test ist ein einfach durchzuführendes Verfahren zur Erfassung der subjektiv empfundenen Tagesschläfrigkeit. Dem Patienten werden acht als monoton eingeschätzte Alltagssituationen geschildert. Für jede Situation werden vier Schweregrade unterschieden, wie hoch das individuelle Risiko eingeschätzt wird in dieser einzuschlafen. Im Sitzen lesen, Fernsehen oder als Beifahrer im Auto sitzen gehören zu den einzuschätzenden Situationen. Verteilt werden können null bis drei Punkte, wobei null Punkte bedeuten, dass die Wahrscheinlichkeit, einzuschlafen, als nicht vorhanden eingeschätzt wird, und drei Punkte, dass die Einschlafneigung als sehr wahrscheinlich eingeschätzt wird. Ausgewertet wird der Test durch Summation der vergebenen Punkte, wobei maximal eine Punktzahl von 24 erreicht werden kann. Als pathologisch, im Sinne einer erhöhten Einschlafneigung wird ein Score über zehn Punkten gewertet (84). Sowa beschrieb einen Durchschnittswert des ESS bei Diagnosestellung unter IHS-Patienten von 15,9 Punkten (99).

In einer Studie von Kretzschmar et al. konnte bei Patienten mit einer erhöhten Schläfrigkeit eine inverse Korrelation zwischen der ESS-Punktzahl und der Einschlafzeit im MSLT nachgewiesen werden (57). Kritisch ist anzumerken, dass der ESS ein subjektives Verfahren ist. In der oben genannten Studie konnte nur bei der Hälfte der getesteten Population eine im ESS diagnostizierte pathologische Schläfrigkeit im MSLT objektiviert werden, so dass von einer niedrigen Korrelation zwischen den Ergebnissen des ESS und des MSLT ausgegangen werden muss (57). Dennoch ist es als erstes, schnelles und günstiges Erfassungskriterium einer subjektiv empfundenen erhöhten Schläfrigkeit geeignet, jedoch nicht zur weiteren Differenzierung der Genese der Symptome.

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③ ④
Beim Fernsehen	① ② ③ ④
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③ ④
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③ ④
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③ ④
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③ ④
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③ ④
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③ ④
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

Abbildung 5: ESS-Test Beispielfragebogen (35)

2.6.3. Polysomnographie (PSG)

Unter einer PSG versteht man die Aufzeichnung verschiedenster Parameter im Schlaf, die anschließend zur überschaubaren Auswertung im Hypnogramm dargestellt werden. Die ursprüngliche Durchführung nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales 1968 (91) wurden 2007 von den Kriterien der AASM weiterentwickelt und dem aktuellen Stand der Technik angepasst (84). Bereits im Vorfeld soll ein Gespräch mit der Versuchsperson stattfinden, um diese zu informieren, dass ein ausreichender und regelmäßiger Schlaf von mindestens sieben Stunden, sieben Tage vor der nächtlichen PSG besonders wichtig ist. Mindestens zwei Wochen vor der PSG gilt es stimulierende Medikamente abzusetzen, um ein unverfälschtes Testergebnis zu erhalten. Die Durchführung soll streng standardisiert verlaufen um eine möglichst hohe Reliabilität der Ergebnisse zu erzielen. Es ist unter anderem festgelegt, dass der Schlafraum eine Mindestgröße haben muss, die Überwachung erfolgt durch geschultes Personal in einem separaten Raum, und eine infrarotfähige Videoüberwachung zeichnet während des Tests die Aktivitäten der Testperson auf (3, 104). Nachdem die technische Ableitung der Signale sichergestellt ist, erhält der Patient Anweisungen durch das fachspezifische Personal, wann er ins Bett gehen soll und somit die Aufzeichnungen starten kann. Die Standardableitung umfasst drei EEG- mit drei Back-Up-Ableitungen, zwei EOG- und insgesamt drei EMG-Ableitungen: eine am Musculus mentalis und zwei am Musculus submentalis. Die Empfehlung für die Lokalisation der EEG-Elektroden ist F3, F4, C3, C4, O1, O2 – entsprechend der Zeichnung.

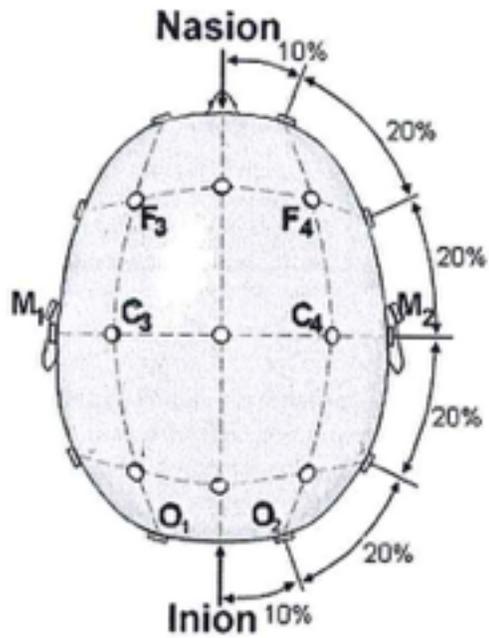


Abbildung 6: Schematische Anordnung der EEG-Elektroden (49)

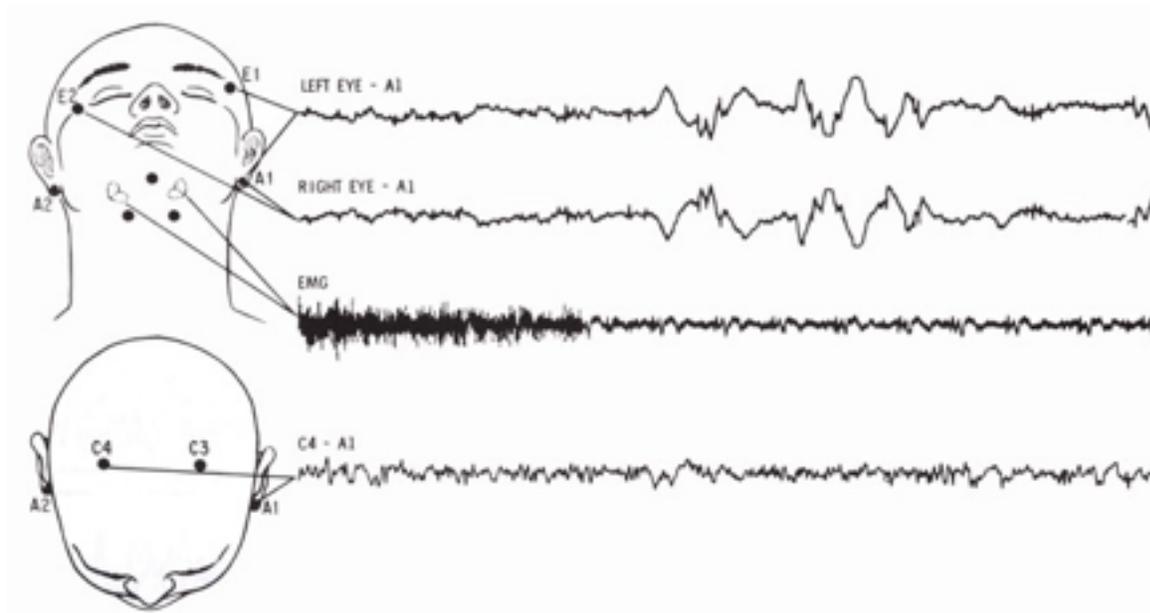


Abbildung 7: Schematische Anordnung der EOG- und EMG- sowie der zentralen EEG-Elektroden (103)

Eine Elektrokardiogramm-Ableitung (EKG), ein Schnarchmikrofon, eine Atemflussmessung an Mund und Nase, Körperlagesensoren zur Erfassung der Atemexkursion, die Pulsoxymetrie, Videometrie und zwei EMG-Ableitungen an den Musculi tibiales anteriores gehören ebenfalls zur nötigen Montage (103). Zur Auswertung stehen dementsprechend viele Parameter zur Verfügung. Im Folgenden werden diejenigen aufgeführt, die im Rahmen dieser Studie statistisch ausgewertet wurden:

- Gesamte Bettzeit (Total Time in Bed): Zeit vom ins Bett gehen bis zum Aufstehen in Minuten
- Dauer der Schlafperiode (Sleep Period Time (SPT)): Zeitraum vom Einschlafen bis zum morgendlichen Erwachen in Minuten
- Totale Schlafzeit (Total Sleep Time (TST)): Schlafperiode abzüglich der Wachphasen in Minuten
- Schlaffeffizienz (SE): $\text{Gesamte Schlafzeit} / \text{Gesamte Bettzeit} \times 100$ in Prozent
- Einschlaf latenz (SL): Zeitpunkt ab Löschen des Lichts bis zum Auftreten eines Schlafstadiums über 15 Sekunden
- Wake after Sleep Onset (WASO): Wachzeit nach Schlafbeginn in Minuten
- REM-Latenz (REML): Zeit vom ersten N1 bis zum ersten REM in Minuten
- Arousal-Index: Anzahl der Weckreaktionen pro Stunde Schlaf; alters- und geschlechtsabhängig
- Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI): die Apnoe wird definiert als Abbruch des Atemflusses für mehr als zehn Sekunden, während die Hypopnoe einen verminderten Atemfluss für mehr als zehn Sekunden darstellt mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens drei Prozentpunkte oder einen darauffolgenden Arousal (5, 103)

Die Schwierigkeit der punktuellen polysomnographischen Aufzeichnungen ist sicherlich eine nicht dem Alltag entsprechende Umgebung in der die Aufzeichnungen des Schlafes stattfinden. Diskutiert wurde eine ambulante Aufzeichnung über mehrere Tage, um den Patienten in seiner gewohnten Umgebung und natürlichen Lebensweise beobachten zu können. Die Umsetzbarkeit ist durch logistische und finanzielle Gründe stark limitiert (45). Um dennoch möglichst vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, entwickelten Rechtschaffen und Kales 1968 ein standardisiertes Manual zur Durchführung und Auswertung schlafmedizinischer Diagnostik (103). Um die verschiedenen

Schlafstadien zu detektieren, erfolgt die Auswertung in sogenannten „Epochen“, d.h. Abschnitten von 30 Sekunden, in denen die Charakteristika eines Schlafstadiums vorliegen (40).

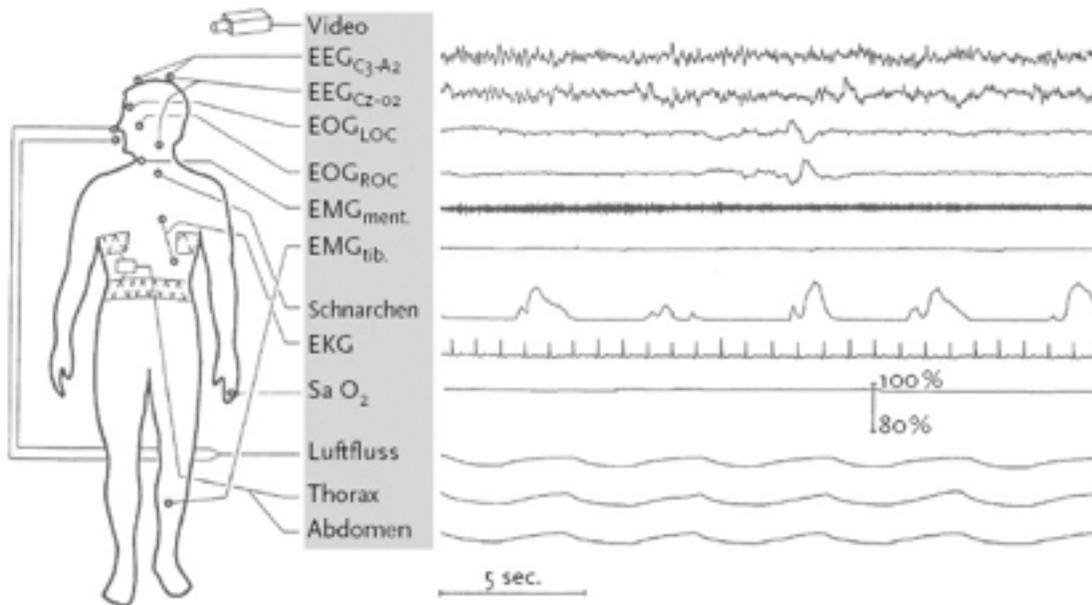


Abbildung 8: Darstellung einer polysomnographischen Aufzeichnung (83)

Gemäß ICSD III sind typische Befunde in der PSG für die IHS eine Schlafstruktur mit einer normalen Verteilung der Schlafstadien und Parametern wie beispielsweise der REML im Normbereich. Die TST kann verlängert sein (110). Im Widerspruch zu dieser Annahme zeigten einige Untersuchungen Auffälligkeiten in den PSG-Aufzeichnungen, wie zum Beispiel in einer Studie von Pizza et al. zur Erfassung polysomnographischer Charakteristika. Es fiel auf, dass bei Patienten mit IHS die SL verkürzt und die Delta-Power niedriger war als in der gesunden Kontrollgruppe (86), des Weiteren beschrieben Sforza et al. eine verminderte Slow Wave Activity, insbesondere in den ersten beiden NREM Schlafphasen (97). Kretzschmar et al. untersuchten in einer Studie diagnostische Differenzierungsmerkmale in Patienten mit pathologisch gesteigerter Schläfrigkeit. In Bezug auf IHS wurde festgestellt, dass das Fehlen von erholsamem Schlaf bei langem Nachtschlaf, ausgeprägter Schlaftrunkenheit sowie einer hohen SE und einem niedrigen Anteil von NREM1 im PSG hinweisend auf eine IHS sind (56, 57). In der Analyse der Schlafarchitektur wurde ein verminderter Anteil von Tiefschlaf in den ersten beiden NREM-Schlafzyklen und ein erhöhter Schlafspindelindex, vor allem am Ende des Nachtschlafs bei IHS-Patienten dokumentiert (15). Zudem gibt es Daten von Meza-Vargas et al., die eine verminderte

Schlafqualität im Nachtschlaf beschreiben, so dass vermutet wird, dass die verminderte Qualität in sämtlichen NREM-Schlafstadien zum Hauptsymptom der gesteigerten Schläfrigkeit führt (71).

Kritisch zu bedenken ist auch, dass die Durchführung gemäß den Standards sehr aufwendig ist und eine Diagnose bei Hypersomnolenzen basierend auf PSG-Daten ausschließlich bei dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) möglich ist (56).

2.6.4. Multipler Schlaflatenz Test (MSLT)

Der MSLT wird eingesetzt zur objektiven Beurteilung und Diagnostik der Einschlafneigung. Erstmals getestet im Jahre 1976 hat sich lediglich die standardisierte Durchführung geändert durch Anpassung an die technischen Möglichkeiten von heute, während die Kriterien der ursprünglichen Auswertung weiterhin gültig sind. Der Test soll eineinhalb bis drei Stunden nach der Beendigung der nächtlichen polysomnographischen Aufzeichnung durchgeführt werden. Stimulierende Substanzen wie Nikotin und Alkohol sind während des Testdurchlaufs untersagt und vor dem Test am besten gar nicht oder in sehr moderaten Dosen zu sich zu nehmen. Zu den standardisierten Bedingungen gehört ein Beginn des Tests eineinhalb bis drei Stunden nach Ende der nächtlichen PSG-Aufzeichnung (21), wobei diese mindestens eine Aufzeichnungsdauer von sechs Stunden gehabt haben soll (66). Die Räumlichkeiten und technischen Anforderungen entsprechen denen der PSG. Mindestens vier Durchgänge gelten als erstrebenswert mit einer Pause von jeweils zwei Stunden zwischen den Intervallen, in denen die Versuchsperson den Testraum verlassen und wach bleiben soll. Rauchen soll mindestens 30 Minuten und stimulierende Aktivitäten mindestens 15 Minuten vor dem erneuten Testdurchlauf beendet werden (40).

Ein Durchgang dauert 20 Minuten. Die Versuchsperson liegt im Bett, während die Einschlaflatenz gemessen wird, d.h. die Zeit zwischen Lichtlöschen und Auftreten des ersten Schlafstadiums. Nach 20 Minuten wird der Test beendet, sollte bis dahin kein Schlaf eingetreten sein, wird eine Einschlaflatenz von 20 Minuten gewertet, ansonsten wird die Testperson aufgeweckt. Als weiterer Parameter werden SOREMP erfasst, sprich das Auftreten von frühzeitig aufgetretenen REM-Phasen. Als frühzeitig wird REM-Schlaf gewertet, wenn er innerhalb von 15 Minuten nach dem Einschlafen auftritt. Die Einschlaflatenz wird im Mittelwert angegeben: Die Summe der erfassten Werte dividiert durch die Anzahl der Testdurchläufe. Eine mittlere Einschlaflatenz unter oder gleich acht Minuten gilt als diagnostisches Kriterium für eine IHS (110). 30% der gesunden Bevölkerung weisen jedoch ebenfalls eine verkürzte Einschlaflatenz auf (109), und einzelne

SOREMP können auch bei Gesunden auftreten (12). Zwei oder mehr SOREMP sind pathognomonisch für die Narkolepsie und werden gemäß den ICSD III-Leitlinien als Diagnosekriterium verwendet (21, 110). Zu beachten ist auch die Veränderung der Testergebnisse in Abhängigkeit des Lebensalters und Geschlechts. Mit zunehmendem Alter sinkt die Anzahl der SOREMP, und die Einschlaf latenz steigt an (12). Eine Untersuchung zur Korrelation zwischen MSLT- und PSG-Ergebnissen in Erkrankungen zentralnervösen Ursprungs ergab, dass ein enger Zusammenhang zwischen der Anzahl der „Nickerchen“ während des Tages und der Einschlaf latenz im MSLT besteht. Je öfter tagsüber geschlafen wird, desto länger fällt die Einschlaf latenz aus und je mehr SOREMP im MSLT auftreten, desto häufiger kommen diese auch in der PSG vor (87). Neuerdings wird untersucht aus welchen Schlafstadien heraus SOREMP auftreten. So wurde durch Drakatos et al. gefunden, dass Patienten, deren SOREMP aus dem Schlafstadium N1 entstehen zu 72% Narkoleptiker Typ 1 sind (36). Des Weiteren wurde untersucht, dass Patienten, deren SOREMP allesamt aus dem Schlafstadium N1 hervorgehen, schlechter auf eine medikamentöse Therapie ansprechen als Patienten mit SOREMP aus N2 oder unterschiedlichen Schlafstadien (36).

Kürzlich ist die Reliabilität des MSLT in Frage gestellt worden (12, 44). So wiesen Goldbart et al. in ihrer Studie eine sehr geringe Test-Retest-Übereinstimmung bei pathologischem MSLT im Vier-Jahres-Intervall nach. Nur 10% bis 20% der positiven Testergebnisse wurden bei einer zweiten Messung bestätigt (44, 54). Kritisch betrachtet wurde der MSLT auch von Trotti et al., die ebenfalls eine niedrige Reliabilität ihrer Testergebnisse dokumentierten (113). Aldrich et al. und Mignot et al. beschrieben weiterhin eine hohe falsch-positive und falsch-negative Rate der Ergebnisse (1, 73). Diese Ergebnisse geben Anlass zur vorsichtigeren Interpretation von MSLT-Werten in der Diagnostik von Hypersomnolenzen und sollen Ansporn sein für weitere Überlegung zur Entwicklung neuer Testmethoden (69). Es ist unerlässlich, dass die Ergebnisse des MSLT im klinischen Kontext interpretiert werden (53). Es gilt auch zu bedenken, dass verkürzte Einschlaf latenzen im MSLT nicht gleichzusetzen sind mit einem pathologischen Befund. Bei Gesunden, vor allem unter Schichtarbeitern zeigten sich positive Testergebnisse ohne Vorliegen einer Schlafstörung zentralnervösen Ursprungs (12). Unter Schichtarbeitern konnte in einer PSG-Untersuchung ein höherer Anteil an SOREMP diagnostiziert werden als in der Normalbevölkerung, daher ist es von besonderem Interesse, eine sorgfältige Anamnese zu erheben in Bezug auf Schichtarbeit (20). Prüfend beurteilt wird auch die geringe Korrelation subjektiver Beschwerden gemessen durch den ESS mit den Ergebnissen des MSLT (5, 23). Als weiterer

Kritikpunkt wird angemerkt, dass die Durchführung des MSLT sehr aufwändig und teuer ist und somit ein Missverhältnis zwischen Aussagekraft (SOREMP und Einschlaflatenz) und Aufwand besteht (71).

Gleichwohl ist der MSLT ein wichtiges und das bisher einzige Instrument in der Diagnostik der IHS, welches sich in zweien der sechs Diagnosekriterien niederschlägt. Zum einen darf nicht mehr als ein SOREMP im MSLT oder ein SOREMP innerhalb von 15 Minuten der REML im vorhergehend PSG auftreten, zum anderen muss die mittlere Einschlaflatenz maximal bei acht Minuten liegen, wobei dieses Kriterium fakultativ durch eine Schlafdauer von über 660 Minuten in der PSG ersetzt werden kann zur Diagnosestellung einer IHS (110). In kürzlich durchgeführten Studien mit großen Patientenkollektiven zeigte sich eine mittlere Einschlaflatenz von 7,6 Minuten (37), 7,8 Minuten (114) und 8,3 Minuten (5) unter IHS-Patienten. Wie bereits angesprochen gibt es seit längerem ein Bestreben zur Entwicklung und Etablierung neuer Messmethoden für die Diagnostik der Hypersomnolenzen des Zentralen Nervensystems ohne vermindertes Hypocretin (69, 113, 114). Als Alternative wurde eine 24-stündige Schlafüberwachung vorgeschlagen. Patienten sollen während des Tests in ihrem natürlichen Schlafverhalten so wenig wie möglich eingeschränkt werden, so dass sie selbst den Zeitpunkt des Lichtausschaltens, Aufstehens und die Gestaltung des Tages mit einigen Einschränkungen bestimmen. Vorteilhaft ist sicherlich eine Testatmosphäre deren Ziel es ist, dem gewohnten Rhythmus zu entsprechen, während der Test wie oben dargestellt sehr aufwendig und kostspielig in der Durchführung ist (14, 114). Bisher gilt der MSLT weiterhin als Goldstandard aufgrund fehlender Biomarker oder pathognomonischer Krankheitsmerkmale der IHS (15).

2.6.5. Hypocretin

Die Begriffe Hypocretin 1 und 2 werden analog zu den Begriffen Orexin-A und -B verwendet und wurden in den späten 1990er Jahren erstmalig als Neuropeptide beschrieben (39, 105). Den Namen erhielten sie durch die Herkunft der Peptide aus dem Hypothalamus, die zur Familie der Inkretine gehören (34). Die Neuropeptide werden ausschließlich durch Neuronen im posterolateralen Hypothalamus produziert, deren Einfluss in der Regulation der kortikalen Aktivierung und Aufrechterhaltung von Wachphasen bekannt ist (4, 41). Des Weiteren wird den Hypokretinen eine Rolle in der Stressregulation, der Aufmerksamkeit und im autonomen Nervensystem zugeteilt (53). Die neuronale Projektion erfolgt in viele Regionen des Gehirns, unter anderem zum Locus

coeruleus im Hirnstamm und dem präfrontalen Kortex, wo eine Bindung an den Hypocretin-1- oder 2-Rezeptor erfolgt (39, 84). Hypocretine spielen eine wichtige Rolle im zirkadianen Schlaf-Wach-Verhalten: So konnte gezeigt werden, dass der Hypocretinspiegel im Wachzustand hoch ist, während dieser im Schlaf und insbesondere im REM-Schlaf stark vermindert ist. Eine Verminderung des Hypocretinspiegels äußert sich durch die Schwierigkeit wach zu bleiben und korreliert mit der Aktivität im EMG. Dies äußert sich auch darin, dass ein Defizit an Hypocretin mit einer erhöhten REM-Schlaf-Neigung einhergeht, wobei während der REM-Phasen die EMG-Aktivität sehr niedrig ist (60). Die Ausschüttung des Neuropeptids erfolgt phasisch, insbesondere bei Bewegung und erhöhtem Muskeltonus (51). Eine Mutation im verantwortlichen Gen für den Hypocretin-2-Rezeptor wurde im Kaninchen als ursächlich für Narkolepsie identifiziert (65), im Mausmodell führte eine Nullmutation im Prepro-Hypocretin-Gen zu spezifischen Veränderungen im Verhalten und im EEG, ähnlich zu den Veränderungen, die bei Menschen mit Narkolepsie beobachtet werden konnten (22). Jedoch konnte beim Menschen weder ein Single-Nucleotid-Polymorphismus (SNP) im Prepro-Hypocretin-Gen, noch in den Genen von Hypocretin-1 oder -2 gefunden werden (117). In bisherigen Studien von Mignot et al. und Dauvilliers et al. lag bei einem hohen Anteil von Patienten mit NT 1 ein erniedrigter Hypocretin-Spiegel vor, während bei NT 2 und IHS die Hypocretin-Spiegel meist im Normbereich lagen (26, 72). Narkolepsie-Patienten ohne Kataplexien mit erniedrigten Hypocretinwerten im Liquor cerebrospinalis zeigen eine frühere klinische Manifestation, verkürzte REM-Latenzen und einen positiven Humane-Leukozyten-Antigen-Status (HLA) (81). Es wird diskutiert, ob der selektive Untergang hypocretinhaltiger Neuronen im lateralen Hypothalamus, der die Ursache der NT 1 darstellen könnte, ein autoimmuner Prozess ist (110). Diese Befunde legten eine weiterführende Forschung nahe, ob die Gabe von Hypocretinrezeptorliganden eine Therapiemöglichkeit bei Patienten mit Hypocretindefiziten in Narkolepsie darstellen könnte (64). Werte über 200pg/ml gelten als physiologisch, Hypocretinspiegel von 200pg/ml bis 110pg/ml werden als intermediär bezeichnet und unter 110pg/ml als pathologisch (6). Niedrige Hypocretin-1-Werte konnten auch bei weiteren Krankheiten außer der NT 1 festgestellt werden. Zwar war der Hypocretin-1-Spiegel im Liquor cerebrospinalis bei der afrikanischen Schlafkrankheit durch *Trypanosoma brucei* signifikant höher als bei der Narkolepsie aber niedriger als in einer gesunden Kontrollgruppe (27). Ebenfalls zeigten sich bei Patienten mit Parkinson (13), traumatischem Hirnschaden und Multisystematrophie (MSA) (42) erniedrigte Werte des Neuropeptids.

2.6.6. Immungenetik

HLA bedeutet Humanes-Leukozyten-Antigen und steht für eine Gruppe von Genen, die auf Chromosom sechs zu finden sind. Viele Krankheiten sind mit einer bestimmten HLA-Ausprägung vergesellschaftet, so dass man von dem Vorkommen des für die Krankheit spezifischen HLA-Typs auf das Erkrankungsrisiko Rückschlüsse ziehen kann. Beispielsweise sind 97,4% der Narkolepsie-Patienten mit Kataplexie Träger des HLA-DQB1*0602-Gens (87). Schätzungsweise 25% der kaukasischen, 12% der japanischen und 38% der farbigen Bevölkerung sind positiv für HLA DQB1*0602 (110). Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen einem positiven HLA-DQB1*0602-Befund und Schlafstörungen wurden gesunde Probanden verschiedenen Tests unterzogen (nächtliche PSG, MSLT und Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit) und ihr HLA-Befund erhoben. Personen, die DQB1*0602 positiv sind, gaben eine erhöhte nicht objektivierbare Tagesschläfrigkeit an, und in der PSG zeigte sich eine verringerte SL und ein verminderter Anteil des N1-Schlafstadiums am Gesamtschlaf. Erhöht waren der REM-Schlafanteil und die SE (75). Es zeigte sich jedoch keine Assoziation von HLA-DQB1*0602 mit der IHS (110, 114). In einer Studie wurden bei 7% der untersuchten japanischen IHS-Patienten ein positiver HLA-DQB1*0602-Status erhoben, was einem geringeren Prozentsatz entspricht, als im Durchschnitt in der japanischen Gesamtbevölkerung vorliegt (96). In weiteren Untersuchungen konnten diese Ergebnisse bestätigt werden, jedoch mit einer vergleichbaren Prävalenz des Gens zwischen der Gesamtbevölkerung und den IHS-Patienten (99). Circa 40% unter den NT-2-Patienten sind positiv für HLA DQB1*0602 (6, 17), im Gegensatz dazu tragen 85% bis 97% der NT-1-Patienten das entsprechende Gen (74, 87). Diese starke Assoziation zu einem spezifischen HLA-Haplotyp unterstreicht die Theorie einer autoimmunen Genese der Narkolepsie (117). Diesen Ansatz unterstreichen Tafti et al. auch mit den Ergebnissen ihrer Studie und ziehen entzündliche und/oder immunologische Prozesse gegen Hypokretin-Neuronen in der Genese der Narkolepsie in Betracht (106). Sasai et al. zeigten, dass die DQB1*0602-positiven Patienten mit oder ohne Kataplexien schlechter auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, so dass sie davon ausgehen, dass das Vorkommen des entsprechenden HLA-Typs einen negativen Effekt auf die Therapie und die Ausprägung der Symptome hat (96).

2.6.7. Immunologie

Tanaka et al. führten Messungen von Immunglobulin-G(IgG)-Spiegeln bei Patienten mit Hypersomnolenzen durch. Es wurde zum einen ein stark erhöhter Gesamt-IgG-Spiegel und zum anderen eine signifikant erhöhte IgG1/IgG2-Ratio detektiert, so dass eine durch T1-Helferzellen vermittelte Antwort in der Pathophysiologie der IHS diskutiert wird. Unterschiede im IgG-Profil zwischen den IHS- und Narkolepsie-Patienten unterstreichen die Annahme, dass den Erkrankungen verschiedene immunologische Prozesse zugrunde liegen (2). Es bleibt unklar, ob die Veränderung in den IgG-Spiegeln eine mögliche Genese oder ein Symptom der Schlafstörung darstellt (99). Bisher gab es seit den Veröffentlichungen 2009 jedoch keine weitere Studie in Bezug auf dieses Thema, so dass eine mögliche immunpathologische Genese nicht weiter untersucht wurde (15).

2.7. Therapie

Das Therapieziel ist eine Reduktion der sehr belastenden Tagesschläfrigkeit mit einer daraus resultierenden Steigerung der Lebensqualität (25). Die französische Fachgesellschaft für Narkolepsie und IHS empfiehlt alle sechs Monate einen Neurologen, bzw. Schlafspezialisten aufzusuchen zur Evaluierung der individuellen Therapie, insbesondere der medikamentösen Therapie und dessen möglicherweise unerwünschten Nebenwirkungen. Patienten wird empfohlen, sich jährlich in einem spezialisierten Zentrum für Schlafstörungen mit Schwerpunkt für Narkolepsie und IHS vorzustellen (62, 77).

2.7.1. Nichtmedikamentöse Therapie

Einen übergeordneten Stellenwert hat die Schlafhygiene. Unter diesem Begriff versteht man ein Verhalten zur nachhaltigen Förderung und Beibehaltung eines gesunden und erholsamen Schlafs. Wichtig ist dabei eine Schlafumgebung in der man sich wohlfühlt, Störquellen wie Licht und Lärm sollen ausgeschaltet sein, die Möglichkeit der Verdunklung soll bestehen und die Räumlichkeiten sollten idealerweise ausschließlich für Schlafen und Sex genutzt werden, so dass eine optimale Trennung von Wachheit und Schlafen gewährleistet wird (84).

Weitere praktische Empfehlungen sind feste Tagesschlafzeiten von maximal 30 Minuten Dauer,

ein regelmäßiger Wechsel von aktiven und monotonen Arbeiten, eine eiweißreiche und kohlenhydratreduzierte Ernährung, moderates Ausdauertraining, eingeschränkter Konsum von Nikotin und Alkohol und eine gezielte Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten (25). Zur Stressreduktion eignen sich Verfahren wie beispielsweise autogenes Training und die progressive Muskelentspannung nach Jacobsen (84).

Galbiati et al. publizierten in einer Pilotstudie den Effekt von transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) auf die Tagesschläfrigkeit. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von vier Wochen drei Behandlungen wöchentlich. Es zeigte sich sowohl eine deutliche Verbesserung der subjektiv empfundenen Schläfrigkeit, als auch eine objektive, messbare Besserung in den Ergebnissen des Aufmerksamkeitsstests, welche während der Testreihe durchgeführt wurden. Diese Ergebnisse sind sehr vielversprechend in Bezug auf die Reduktion der erhöhten Schläfrigkeit und Verbesserung der Aufmerksamkeit (43).

2.7.2. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der IHS orientiert sich wie auch die nicht-medikamentösen Ansätze an den Richtlinien zur Behandlung der Narkolepsie. Die Therapie der ersten Wahl sind Stimulanzien, wobei es sich hierbei um eine rein symptomatische Therapie handelt (84). Als Mittel der Wahl wird seit Dezember 1998 Modafinil eingesetzt (2), ein Alpha-1-Rezeptor-Agonist, bei dem man die Wirkung über eine Modulation der dopaminergen, serotonergen und GABAergen Aktivität erklärt. Bereits 1988 stellten Bastuji et al. eine positive Wirkung Modafinils bei Patienten mit IHS fest. In ihrer Studie mit 18 Fällen diagnostizierter IHS zeigte sich eine 60%ige bis 80%ige Reduktion des Tagschlafs (11). In einer kürzlich durchgeführten randomisierten doppelblinden Studie wurde eine signifikante Verminderung der Schläfrigkeit und Erschöpfung unter den Patienten mit IHS und Modafiniltherapie im Vergleich zu einer Placebogruppe nachgewiesen. Die Autoren sprechen zudem von einem positiven Nutzen/Risiko-Verhältnis Modafinils in der Therapie von IHS (68). Es konnte gezeigt werden, dass IHS-Patienten unter Modafinil ein verbessertes Ergebnis im Fahrtstest erreichten, als vor der medikamentösen Therapie (99). Es wird eine Tagesdosierung von 200mg bis 400mg verteilt auf zwei Einnahmen am Morgen und Mittag empfohlen. Die maximale Wirkung wird nach zwei bis vier Stunden erreicht (8). Mit dieser Dosierung konnte nach neun Wochen eine signifikante Besserung im MSLT mit längeren Einschlafzeiten erreicht werden (84); bei einigen Patienten kam es zu einer Besserung der

Symptome und dem Erreichen von nicht-pathologischen Punktzahlen im ESS (5). Eine höhere Dosis als 400mg zeigte keine weitere Verbesserung der Beschwerdesymptomatik (59). Die Substanz zeichnet sich vor allem durch sein geringes Nebenwirkungsspektrum, sein geringes Suchtpotential und durch das Ausbleiben eines Reboundphänomens aus, sprich, nach dem Absetzen des Medikaments konnte keine Verschlimmerung der Symptome beobachtet werden. Letztgenanntes ist ein großer Vorteil gegenüber Metamphetamin. Als häufigste unerwünschte Nebenwirkungen werden mit 19% bis 54% Kopfschmerzen (68, 84), 13% Übelkeit, 11% Rhinitis (84), und gastrointestinale sowie Kreislaufbeschwerden genannt. Das Auftreten von Palpitationen als unerwünschte Nebenwirkung variiert sehr stark zwischen 1% bis 13% in verschiedenen Untersuchungen (58, 68), doch ist das kardiovaskuläre Risikoprofil geringer als unter einer Medikation mit Methlyphenidat (2). Einen Nachteil stellt die Interaktionsmöglichkeit im Cytochrom-P450-System dar, so dass die Indikation mit gleichzeitiger Gabe von oralen Kontrazeptiva sorgfältig abgewogen werden sollte (84), da die Wirkung der Kontrazeptiva dadurch herabgesetzt werden kann (8). Wegen seiner leistungsfördernden und schläfrigkeitsreduzierenden Wirkung kam Modafinil in den USA bei Piloten auf Langstreckenflügen und im Leistungssport als Dopingmittel zum Einsatz (25). Aufgrund seines sehr geringen Abhängigkeits- und Missbrauchspotentials wurde das Medikament 2008 von seiner bisherigen Betäubungsmittel (BtM)-Pflicht befreit, so dass es von nun an auf Standardrezepten verordnet werden darf (85). Armodafinil ist ein Enantiomer des Modafinils und hat den Vorteil einer einmaligen Einnahme am Tag, jedoch ist Armodafinil in Europa nicht erhältlich (8).

Methylphenidat gehört zur Substanzklasse der Amphetamine, die Derivate der Katecholamine darstellen (76) und somit zu den indirekten Sympathomimetika gehören (25). Die BtM-pflichtige Substanz entfaltet seine Wirkung durch die Wiederaufnahmehemmung der exzitatorischen Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt, wodurch es zu einer Steigerung der Konzentrationsfähigkeit, Leistungsbereitschaft und Wachheit führt. Eine Wirkung wird nach circa 20 Minuten nach oraler Aufnahme der Substanz erreicht (76), die Halbwertszeit liegt bei zwei bis sieben Stunden, so dass die jeweilige Dosis von 10mg bis 30mg bis zu dreimal täglich appliziert werden kann (84). Der Einsatz der retardierten Präparate ist bisher der Therapie des Aufmerksamkeits-Defizit-Syndroms (ADHS) vorbehalten. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen können kardiovaskuläre Beschwerden und Psychosen sein (76). Bei Therapieversagen können off-label amphetaminartige Substanzen wie beispielsweise Amfetaminil, Dextroamphetamin, Fenetyllin und Metamphetamin eingesetzt werden. Alle Amphetamine und

amphetaminähnlichen Substanzen unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz und können nur über eine Auslandsapotheke bezogen werden (103).

In einer kürzlich publizierten Studie von Drakatos et al. wurde das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie mit Modafinil oder Methylphenidat bei Patienten mit NT 1 und NT 2 untersucht in Abhängigkeit des zugrundeliegenden Schlafstadiums der SOREMP im MSLT. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, deren SOREMP aus dem Schlafstadium N1 oder aus Wachheit hervorgehen, schlechter auf die medikamentöse Therapie ansprechen, als Patienten deren SOREMP aus verschiedenen Schlafstadien oder ausschließlich aus N2 hervorgehen (36). Diese Studie untersuchte ausschließlich Patienten mit Narkolepsie, so dass die Ergebnisse auf Patienten mit einer IHS nur eingeschränkt übertragen werden können.

Als weiteres Medikament wird Natriumoxybat eingesetzt, mit einem Natriumsalz der Gammahydroxybuttersäure als Wirkstoff. Natriumoxybat ist ein endogener inhibitorischer Neurotransmitter, der eine aktivierende Wirkung auf GABA-Rezeptoren hat. Natriumoxybat wird bisher in der Behandlung für NT 1 eingesetzt, wo es eine Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit, der Frequenz von hypnagogen Halluzinationen, Schlaf lähmungen und Kataplexien sowie eine Zunahme des Tiefschlafs bewirkt. In einer Studie von Leu-Semenescu et al. wurden retrospektiv Nutzen und Risiko in der Anwendung bei Patienten mit IHS untersucht. Im Ergebnis zeigt sich ein vergleichbares Nutzenprofil unter den IHS- und NT-1-Patienten. Die subjektiv empfundene Tagesschläfrigkeit konnte gleichermaßen in beiden Gruppen minimiert werden. Die Therapie mit Natriumoxybat zeigte einen positiven Effekt auf die morgendliche Schläfrigkeit, erleichterte das abendliche Einschlafen und verkürzte die nächtliche Schlafdauer. Die unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit und Schwindel waren deutlich gehäuft in der IHS-Kohorte. In seltenen Fällen wurden als Begleitreaktion in beiden Kohorten NREM-Parasomnien wie Schlafwandeln und Einnässen beschrieben. Zusätzlich konnte in dieser Studie ein positiver Effekt auf die Schlaftrunkenheit nachgewiesen werden. Im Vergleich zu NT 1 wurde den IHS-Patienten eine reduzierte und einmalige abendliche Dosis (2,25g oder 3g) empfohlen (63).

Neue Therapieansätze beinhalten beispielsweise Flumazenil, einen klassischen Benzodiazepin-Antagonisten. Die Wirkung entsteht durch die kompetitive, reversible Bindung an die Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA-A-Rezeptor. Eine IHS-Patientin wurde mit einem subkutanen Implantat mit kontinuierlicher Applikation von Flumazenil erfolgreich therapiert. Einschränkend ist zu nennen, dass Flumazenil ein breites Spektrum an unerwünschten

Nebenwirkungen und eine geringe Bioverfügbarkeit hat (15).

Ein weiterer allosterischer Modulator des GABA-A-Rezeptors ist Clarithromycin. Bei 20 Patienten mit einer Hypersomnolenz, ausgenommen NT 1-Patienten und dem Nachweis einer pathologischen GABA-A-Rezeptor-Potenzierung im Liquor cerebrospinalis wurde in einer Placebo-kontrollierten doppelblinden Studie 500mg Clarithromycin für fünf Wochen täglich appliziert und eine signifikante Besserung im ESS sowie in der „Stanford Schläfrigkeitsskala“ detektiert (15).

Als weiteres neues Medikament ist Pitolisant zu nennen, ein inverser H3-Rezeptor-Agonist, welcher bei Patienten mit NT 1 eine hohe therapeutische Effektivität zeigte. Leu-Semenescu et al. beschrieben 2014 die Wirkung des Medikaments an IHS-Patienten mit dem Ergebnis einer Verminderung der Punktzahl im ESS. Pitolisant wird einmal täglich eingenommen, die Anfangsdosierung liegt bei 4,5mg und kann bis zu 36mg über mehrere Wochen gesteigert werden. Durch das geringe kardiovaskuläre Nebenwirkungsspektrum ist das Medikament vor allem gegenüber Modafinil und Methylphenidat im Vorteil. Es ist jedoch zu bedenken, dass die neuen Medikamente nur in Studien mit kleinen Patientengruppen getestet wurden und die Ergebnisse auf subjektive Kriterien, wie den ESS basieren (15).

2.8. Differentialdiagnosen

Viele Erkrankungen gehen mit einer erhöhten Tagesschläfrigkeit einher, so dass ein entscheidender Schritt auf dem Weg zur Diagnose der IHS der Ausschluss anderer in Frage kommender Diagnosen ist (110). Durch die Vielzahl der Möglichkeiten werden im Folgenden nur einige Erkrankungen beispielhaft angesprochen. Als wichtige Differentialdiagnose, vor allem auch im Kontext dieser Arbeit, ist sicherlich die NT 2 zu nennen – eine detaillierte Darstellung in Abgrenzung zur IHS erfolgt im nächsten Kapitel. Durch die klinische Präsentation, den AHI und die Anzahl der Arousals gilt es schlafbezogene Atmungsstörungen, insbesondere das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) auszuschließen. Bei Ungewissheit ist eine probatorische CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) -Überdrucktherapie durchzuführen. Bei deutlicher Besserung der Symptome unter nächtlicher Drucktherapie ist eine IHS als wenig wahrscheinlich zu erachten (15). Wesentlich seltener als schlafbezogene Atmungsstörungen sind „rezidivierende Hypersomnolenzen“ (110), worunter unter anderem das Kleine-Levin-Syndrom fällt. Kennzeichnend für diese Erkrankung ist eine dauerhafte Schläfrigkeit mit Auffälligkeiten im Verhalten und kognitiven Einschränkungen sowie Essstörungen und Hypersexualität (33).

Anamnestisch sollten Verletzung und Unfälle zur Erfassung der Möglichkeit einer posttraumatischen Genese ausgeschlossen werden. Bildgebende und laborchemische Verfahren können helfen abnorme Schläfrigkeit aufgrund einer anderen somatischen oder psychiatrischen Erkrankung zu diagnostizieren (110). Im neurologischen Formenkreis sind unter anderem Morbus Parkinson, MSA und Morbus Alzheimer mit übermäßiger Schläfrigkeit assoziiert. So wird bei 16% bis 50% der Parkinsonpatienten und bei bis zu 28% der Betroffenen einer MSA eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit beschrieben. Interessant ist hierbei eine inverse Korrelation zwischen der ESS-Punktzahl und der mittleren Dopamin-Transporterbindung (15). Zur Liste der metabolischen Ursachen des Leitsymptoms der übermäßigen Tagesschläfrigkeit gehören beispielsweise Diabetes Mellitus, Hypothyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und hepatische Enzephalopathie (33). Hypersomnolenz bedingt durch Infektionen ist bekannt bei Infektiöser Mononukleose, beim Guillain-Barré-Syndrom, dem seltenen Morbus Whipple und bei Infektionen mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus (HIV) (46). In diesem Fall ist von einer guten Prognose auszugehen mit einer Regeneration innerhalb von Monaten bis Jahren (15). Auch genetische Störungen können mit einer vermehrten Schläfrigkeit einhergehen, zu nennen sei hierbei vor allem das durch eine Mutation an Chromosom 15 hervorgerufene Prader-Willi-Syndrom (78).

Die Abgrenzung zu einer psychiatrischen Genese der Tagesschläfrigkeit erfordert besondere Sorgfalt, da schwere Tagesschläfrigkeit ein häufig zu beobachtendes Symptom ist, zum Beispiel bei Depressionen oder der psychiatrischen Hypersomnolenz (2). Das „Schlafmangelsyndrom“ kennzeichnet sich durch nicht ausreichenden Nachtschlaf über mindestens drei Monate aus. Die Patienten sind sich meist nicht über den unzureichenden Schlaf bewusst. Die übermäßige Tagesschläfrigkeit bessert sich bei suffizientem Schlaf und Erholung (14, 33).

Obligat ist die Erfassung sämtlicher eingenommener Medikamente, da viele Substanzen eine unerwünschte schlaffördernde Wirkung haben können, beispielhaft zu nennen sind: Betablocker wie Propranolol und Carvedilol, der Alpha-2-Agonist Clonidin, Verapamil als Kalziumkanalblocker, Fibrate in der lipidsenkenden Therapie und H1-Antihistaminika mit Clemastin, Diphenhydramin und Cetirizin als Vertreter dieser Substanzklasse (84).

3. Grundlagen der Narkolepsie

Gemäß der aktuellen Auflage der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen haben sich einige grundlegende Änderungen der Begrifflichkeit, Einteilung und Diagnostik der Narkolepsie ergeben. Seit 2005 wurde die Narkolepsie in zwei Gruppen eingeteilt: Mit und ohne Kataplexie (109). Diese Unterteilung wurde nun verlassen zu Gunsten der Begriffe NT 1 und NT 2, um den neuesten Erkenntnissen der Forschung gerecht zu werden.

NT 1 wird gemäß der ICSD III folgendermaßen definiert (110):

1. Tägliche Episoden von Tagesschläfrigkeit für mindestens drei Monate
2. A) Kataplexie und eine mittlere Einschlaflatenz im MSLT unter/gleich acht Minuten und zwei oder mehr SOREMP im MSLT nach Standardbedingungen. Ein SOREMP unter 15 Minuten im darauffolgenden PSG kann eines der SOREMP im MSLT ersetzen

UND/ODER

B) Hypocretin 1-Konzentration im Liquor cerebrospinalis unter/gleich 110pg/ml oder weniger als ein Drittel des Mittelwerts des Hypocretins ermittelt in einer Vergleichsgruppe unter den gleichen Messbedingungen

Nach diesen Kriterien ist es demnach möglich die Diagnose NT 1 gestellt zu bekommen ohne Kataplexien zu haben. Man geht davon aus, dass circa 10% der Patienten mit Kataplexien Hypocretine im Normbereich vorweisen (37). 24% der Narkolepsiepatienten ohne Kataplexie haben niedrige Hypocretinwerte unter 110pg/ml und 8% zeigen intermediäre Werte zwischen 110pg/ml bis 200pg/ml (110). Bei der NT 1 wird eine Prävalenz von 20 unter 100.000 angenommen mit einer Inzidenz von 0,3 bis 0,6 (67).

NT 2 setzt folgende Kriterien voraus (110):

1. Tägliche Episoden von Tagesschläfrigkeit für mindestens drei Monate
2. Eine mittlere Einschlaf latenz von acht oder weniger Minuten im MSLT und mindestens zwei SOREMP im MSLT nach Standardbedingungen. Ein SOREMP unter 15 Minuten im darauffolgenden PSG kann eines der SOREMP im MSLT ersetzen
3. Keine Kataplexien
4. Bisher keine durchgeführte Messung der Hypocretin-1-Konzentration im Liquor cerebrospinalis oder eine Konzentration über 110pg/ml
5. Die Symptome und objektiven Befunde können nicht besser durch eine andere Ursache erklärt werden

Es konnte bestätigt werden, dass verminderte Hypocretinwerte pathophysiologisch verantwortlich sind für NT 1 (72), in diesem Zusammenhang wird, wie bereits angesprochen eine autoimmune Genese diskutiert, die zum selektiven Untergang von Hypocretin-produzierenden Neuronen im Hypothalamus führt (110). Diese Theorie wurde unterstützt durch die Assoziation von Veränderungen im T-Zell-Rezeptor Alpha Genlocus mit dem Auftreten von Narkolepsie (47, 115). Bisher wurden noch keine Autoantikörper gefunden, die hierfür verantwortlich sein könnten (108). Narkolepsie wurde zudem in Zusammenhang mit einer H1N1-(Influenza A Subtyp H1N1 Virus) Impfung in Verbindung gebracht. Hierfür wurde die Inzidenz der Narkolepsieerkrankungen in Bezug auf die H1N1-Pandemie 2009 untersucht. Oberle et al. sehen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Pandemie und dem Anstieg der Narkolepsie-Inzidenz (79).

Klinisch fällt das Krankheitsbild durch übermäßige Tagesschläfrigkeit, erholsame, kurze Schlafepisoden während des Tages und einem Nachtschlaf, der durch häufiges Erwachen unterbrochen ist, auf. Für die Prävalenz der NT 2 gibt es keine präzisen Angaben. Unter den Narkolepsiepatienten wird von einem Anteil von 15% bis 25% ohne Kataplexien ausgegangen (65, 72), wobei geschätzt wird, dass bei 10% der Patienten im Verlauf der Krankheit noch Kataplexien auftreten. Eine weitere Ungenauigkeit der Prävalenz ist den diagnostischen Kriterien geschuldet, da auch die Patienten in die Kohorte Typ 2 gezählt werden, von denen bisher keine Hypocretin 1-Werte aus dem Liquor cerebrospinalis vorliegen. Es wird angenommen, dass bei einem Viertel bis

einem Drittel der Patienten verminderte Hypocretinwerte im Verlauf messbar wären, so dass diese fortan zu Typ 1 gezählt werden müssten (110). 60% bis 90% der Patienten mit Narkolepsie haben Kataplexien. Weitere Symptome können hypnagoge und hypnopompe Halluzinationen sein, die im Rahmen einer Narkolepsie bei bis zu 63% der Patienten auftreten können, während die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bei 3% bis 6% liegt (41, 65). Viele Patienten mit Narkolepsie weisen einen erhöhten Body-Mass-Index (BMI) auf (24, 55). Pizza et al. beschrieben, dass NT-1-Patienten mit einer schlafbezogenen Atmungsstörung einen höheren BMI hatten, als NT-1-Patienten ohne den Nachweis einer schlafbezogenen Atmungsstörung (88). In Untersuchungen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen dem BMI und dem Auftreten der Erkrankung zeigte sich, dass Patienten mit einem normalen BMI bei der Erstdiagnose jünger waren als Übergewichtige. Obwohl signifikante Unterschiede in den PSG-Daten nachgewiesen werden konnten, wurde keine Differenz in den Daten bezüglich der Ausprägung der Krankheit festgestellt (65). In der polysomnographischen Auswertung von Narkolepsiepatienten fällt auf, dass die SL und die REML verkürzt sind im Vergleich zu Patienten ohne Narkolepsie, während die WASO, die Anzahl der Wachphasen und die periodischen Beinbewegungen gesteigert sind. Des Weiteren ist die Anzahl der SOREMP erhöht (70, 88). In der detaillierten Auswertung des MSLT ist in kürzlich publizierten Studien von Drakatos et al. aufgefallen, dass SOREMP im MSLT, die aus dem Schlafstadium N1 oder Wach hervorgehen, stark mit NT 1 assoziiert sind (36, 37). Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse, dass die REML und die SL unter den Patienten der NT 1 signifikant kürzer waren als die der NT-2-Gruppe (36). In einer Studie zur Differenzierung verschiedener Erkrankungen, die mit einer gesteigerten Schläfrigkeit einhergehen, von Kretzschmar et al. konnte nachgewiesen werden, dass multiple SOREMP und der Nachweis von Wach-REM-NREM-Sequenzen im MSLT auf NT 1 hinweisen (57). Pizza et al. untersuchten in 36 NT-1-Patienten das Vorkommen von schlafbezogenen Atmungsstörungen (AHI \leq fünf) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) (PLMI \geq 15). Die Ergebnisse zeigten eine hohe Prävalenz von PLMD und schlafbezogenen Atmungsstörungen in den untersuchten NT-1-Patienten (88).

3.1. NT 2 in Abgrenzung zur IHS

Gemäß der Einteilung der AASM gehören sowohl die IHS als auch die NT 2 zu den Hypersomnolenzen zentralnervösen Ursprungs (110). Beide Erkrankungen haben viele Gemeinsamkeiten und zeichnen sich durch exzessive Tagesschläfrigkeit aus (16). In einer Studie von Anderson et al. wurde mit einer Sensitivität und Spezifität von 87% Tagschlaf von mehr als einer Stunde, der nicht zu einer Ausgeruhtheit führt, als wichtiges klinisches Kriterium der IHS in der Unterscheidung zur NT 2 aufgeführt. In der gleichen Studie wurde herausgearbeitet, dass ebenso nicht-erholsamer Nacht- und Tagschlaf mit 97% sehr spezifisch für IHS ist (5). Hypnagoge und hypnopompe Halluzinationen traten zu 28% bei NT-2-Patienten auf, wobei die Häufigkeit in der europäischen Allgemeinbevölkerung bei 24,8% lag (61). In einer anderen Studie von Bassetti et al. zeigte sich kein Unterschied im Auftreten von hypnagogen Halluzinationen und Schlaf lähmungen in beiden Gruppen (9). Unter den IHS-Patienten lag ein höherer Anteil von Patienten mit positiver Familienanamnese vor. In der apparativen Diagnostik konnte unter den IHS-Patienten in der PSG eine niedrigere Anzahl von Wachphasen und eine höhere SE gezeigt werden. In der Untersuchung der einzelnen Schlafstadien stellte sich heraus, dass bei NT-1- und NT-2-Patienten SOREMP nach NREM1, NREM2 oder Wachphasen auftreten konnten, während bei den Patienten mit IHS SOREMP vor allem aus dem Schlafstadium N2 aufgezeichnet wurden. In einer detaillierten Aufstellung zeigt sich, dass in der NT-1-Gruppe zu 75% die SOREMP aus NREM 1 hervorgehen, während in der NT-2-Gruppe nur 52% der SOREMP nach dem Schlafstadium NREM 1 auftreten. NREM 1 entspricht hierbei dem Schlafstadium N 1 (Übergang von Wach- zu Leichtschlaf) und NREM2 dem Schlafstadium N2 (Leichtschlaf) (37). In einer weiteren Studie von Bozluolcay et al. wurde beobachtet, dass nur bei NT 1 SOREMP vor allem aus N1 hervorgehen (18). Im MSLT bestätigten sich eine kürzere SL (18, 37, 107) und zwei oder mehr SOREMP in der Narkolepsiegruppe mit und ohne Kataplexie, die mittlere REML fiel in einer Studie von Bozluolcay et al. in einer NT-2-Kohorte geringer aus, als in der Vergleichsgruppe mit IHS. Weiterführend untersuchten Drakatos et al., dass die REML bei Patienten mit NT 1 verglichen zu Patienten mit NT 2 deutlich kürzer ausfiel (18, 37). Ein signifikanter Unterschied präsentiert sich in der immungenetischen Analyse: Während unter den NT-1-Patienten eine hohe Assoziation mit HLA DQB1*0602 besteht (84), konnte dieser bei Patienten mit IHS nicht nachgewiesen werden (114). Zusätzlich nimmt man an, dass HLA DQB1*0603 einen protektiven Faktor für NT 1 darstellt (48).

In der Gruppe der Hypersomniker kam es bei 14% der Patienten zu einer spontanen Besserung der Symptome ohne Medikamenteneinnahme, während ein derartiger Verlauf unter den Narkolepsiepatienten nicht bekannt ist (5, 110).

Zusammenfassend wurden drei Unterscheidungskriterien vorgeschlagen, IHS von NT 2 zu differenzieren (12, 37):

1. Die Abwesenheit von zwei oder mehr SOREMP im MSLT und SOREMP, die vorwiegend aus N2 hervorgehen
2. Lange Schlafepisoden, die als nicht erholsam empfunden werden
3. Eine hohe SE in der PSG (ohne Angabe von Cut-off Werten)

Gemäß der ICSD 3-Klassifikation basiert die Differenzierung zwischen IHS und NT 2 auf weniger als zwei SOREMP im MSLT für die IHS. Alternativ kann ein SOREMP in der PSG in die Wertung einfließen anstatt der SOREMP im MSLT (18, 110). Somit bleiben die Ergebnisse aus dem MSLT entscheidend für die Diagnosestellung (18, 66). Bozluolcay et al. untersuchten 101 Patienten auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der MSLT-Auswertung in Bezug auf zwei oder mehr SOREMP, ein SOREMP oder keine SOREMP. Zusammenfassend beurteilen die Autoren ihre Ergebnisse dahingehend, dass Patienten mit einem SOREMP in den Auswertungen der Diagnostik größere Ähnlichkeit mit Patienten mit zwei oder mehr SOREMP aufweisen, zum Beispiel in Hinsicht auf die Ergebnisse der mittleren SL und REML, so dass diskutiert wird, ob auch Patienten mit nur einem SOREMP in ein „Narkolepsie verwandtes“ Spektrum klassifiziert werden können (18). Eine kürzlich durchgeführte Clusteranalyse von Sonka et al. beschäftigte sich intensiv mit dem Thema der Einteilung und Zugehörigkeit von Hypersomnolenzen zentralnervösen Ursprungs. Es wurden vier Cluster bestimmt:

1. Kombination aus NT 2 und IHS ohne langen Schlaf
2. Polysymptomatische Hypersomnie, ehemals IHS mit langem Schlaf
3. NT 1
4. Zusätzliches Cluster

Ziel der Studie war es anhand retrospektiv erhobener schlafmedizinischer Daten homogene Gruppen zu kreieren, die weitere pathophysiologische und therapeutische Untersuchungen erleichtern. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erfüllten die ICSD II Kriterien bis auf eine mittlere Einschlaflatenz unter acht Minuten im MSLT, da zuvor gezeigt wurde, dass über 50% der IHS-Patienten mit langem Schlaf eine Einschlaflatenz über zehn Minuten aufweisen (114).

Die Auswertung ergab, dass Cluster zwei (Polysymptomatische Hypersomnie) und Cluster drei (NT 1) unterschiedliche krankheitsspezifische Merkmale aufweisen und somit eigenständige wohl definierbare Krankheiten sind. Gleichzeitig wurde anhand der Ergebnisse vorgeschlagen die in Cluster 1 zusammengefassten Krankheitsbilder (IHS ohne langen Schlaf und NT 2) zu einer Entität zu vereinigen (98). Bisher wurde die Anzahl der SOREMP im MSLT als diagnostisches Unterscheidungsmerkmal dieser zwei Krankheiten verwendet, doch argumentieren die Autoren, dass dies willkürlich sei, da SOREMP ein unzuverlässiges Kriterium darstelle (113).

4. Grundlagen Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Beim OSAS handelt es sich um eine schlafbezogene Atmungsstörung, die durch nächtliche Apnoen und/oder Hypopnoen charakterisiert ist. Epidemiologisch wird von einer Prävalenz von 3–4% mit einer männlichen Dominanz ausgegangen. Übergewicht kann bei bis zu 90% der Patienten beobachtet werden. Klinisch kann sich das OSAS sehr unterschiedlich präsentieren, doch sind lautes Schnarchen und Atempausen, welche durch lautes, abrupt einsetzendes Atmen beendet werden, charakteristisch. Als Einschlusskriterien sind mindestens fünf apnoeische und oder hypopnoeische Phasen über zehn Sekunden in einer Stunde (AHI über fünf) und zusätzlich ausgeprägte Tagesschläfrigkeit zu nennen. Auch ohne subjektiv empfundene Beschwerden ergibt sich aus dem apparativen Nachweis von mindestens 15 Apnoe/Hypopnoe-Phasen in der Stunde (AHI über 15/h) die Indikation zur Behandlung. Durch die Apnoe/Hypopnoe kommt es zu einem Absinken der peripheren Sauerstoffsättigung, welche ab einer Reduktion um mindestens 3% als relevant interpretiert wird. Hieraus resultiert ein häufiges Erwachen und eine negative Beeinträchtigung bis hin zur Unterdrückung des Tiefschlafstadiums N3 und des REM-Schlafs. In der Diagnostik ist die Fremdanamnese in Bezug auf nächtliche Atemaussetzer und Schnarchen von besonderem Interesse. In der PSG kann sich ein fraktioniertes Schlafprofil mit häufigem Erwachen und erhöhtem AHI zeigen. Eine internistische sowie halsnasenohrenärztliche Mitbeurteilung sind obligat. Therapeutisch gilt es zunächst, krankheitsfördernde Ursachen wie Adipositas zu reduzieren und auf eine ausreichende Schlafhygiene zu achten. Die kontinuierliche nächtliche Überdrucktherapie (nCPAP) mittels individuell angepasster Maske und Druckeinstellungen induziert eine Offenhaltung der Atemwege und verhindert somit die nächtliche Sauerstoffentsättigung.

Soziökonomisch wird das Krankheitsbild vor allem wegen der Tagesschläfrigkeit und reduzierten Leistungsfähigkeit, resultierend aus der Fragmentation des Nachtschlafs relevant. Behandlungsbedürftige internistische Komorbiditäten, wie zum Beispiel Arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen werden häufig beobachtet (103).

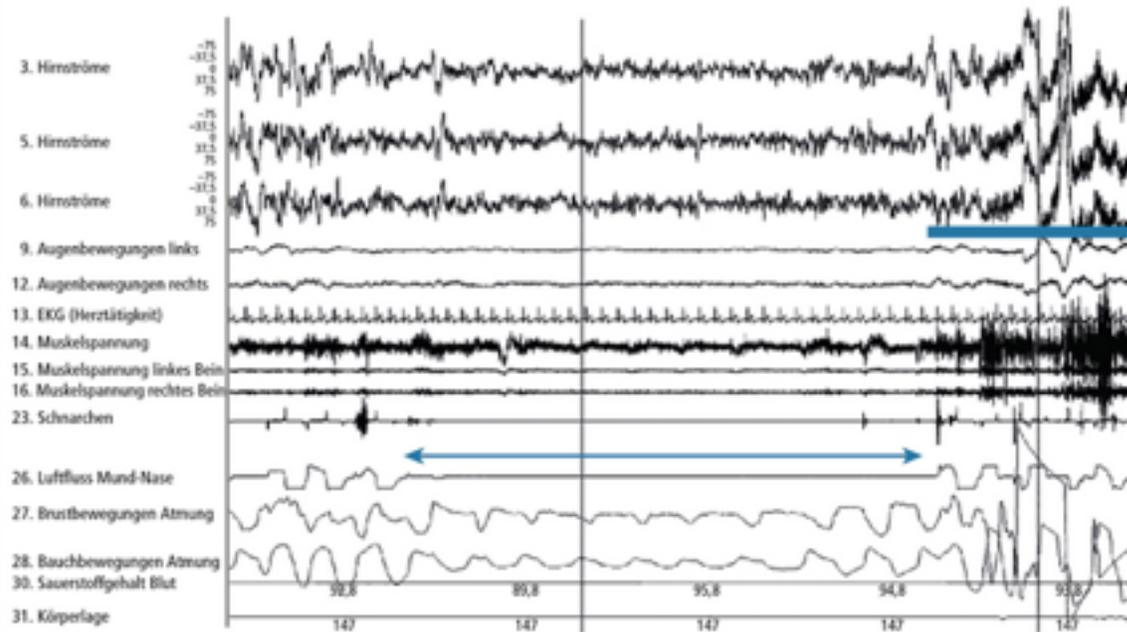


Abbildung 9: Polysomnographische Darstellung eines Patienten mit OSAS mit typischer Apnoephase (Pfeil) und Aufweckreaktion nach Apnoe (Balken in EEG Ableitung) (116)

5. Fragestellung

Diese Arbeit dient dazu, das Krankheitsbild der Idiopathischen Hypersomnie (IHS) anhand einer retrospektiven Studie durch klinische, polysomnographische Daten sowie Hypocretinwerten aus dem Liquor cerebrospinalis zu operationalisieren. Das gemeinsame Leitsymptom der IHS und der Narkolepsie Typ 2 (NT 2) ist die übermäßige Tagesschläfrigkeit. Gemäß der bisherigen Einteilung nach der International Classification of Sleep Disorder 2 (ICSD) wurden die beide Entitäten ausschließlich anhand der Anzahl der Sleep Onset REM Period (SOREMP) im Multiplen Schlaflatenz Test (MSLT) unterschieden (109). Die Grenze zwischen NT 2 und IHS ist unscharf, so dass eine eindeutige Zuordnung zu den Krankheitsbildern bisher nicht mit Sicherheit getroffen werden konnte. Des Weiteren geht man davon aus, dass NT-1-Patienten erniedrigte Hypocretinwerte im Liquor cerebrospinalis aufweisen, doch konnten sich auch NT 2- und IHS-Patienten mit intermediären Hypocretinwerten (110pg/ml –200pg/ml) finden. Die aktualisierten ICSD-III-Kriterien von 2014 bezogen diese Überlegungen mit ein und stellten eine überarbeitete Version der Einteilung der Hypersomnolenzen zentralnervösen Ursprungs auf. Die schwierige Unterteilung zwischen der bisher bezeichneten Narkolepsie ohne Kataplexie und IHS ohne langen Schlaf wurde neu definiert. Die aktuelle Einteilung unterscheidet nicht mehr zwischen IHS mit und ohne langen Schlaf, sondern grenzt IHS im Allgemeinen von der Narkolepsie Typ 1 (NT 1) und Typ 2 (NT 2) ab.

	NT 1	NT2	IHS
Tägliche Episoden Tagesschläfrigkeit in den vergangenen drei Monaten	+	+	+
Kataplexien	+	-	-
Hypocretin \leq110pg/ml	+	-	-
Mittlere Einschlaf latenz im MSLT \leq acht Minuten	+	+	+
Mindestens zwei SOREMP im MSLT oder 1 SOREMP in der MSLT und 1 SOREMP in der PSG	+	+	-

Abbildung 10: Tabellarische Darstellung der Diagnosekriterien der NT 1, NT 2 und IHS

NT 1 ist definiert durch das Auftreten von Kataplexien und/oder erniedrigte Hypocretinwerte im Liquor cerebrospinalis unter 110pg/ml, d.h. es besteht ein eindeutig bestimmbarer Biomarker als Diagnosekriterium und/oder ein pathologischer MSLT mit erniedrigter mittlerer Einschlaf latenz kleiner/gleich acht Minuten und zwei oder mehr SOREMP in fünf MSLT-Durchgängen (110). Es liegen somit für die NT-1-Diagnose eindeutige Kriterien durch klinische Aspekte, apparative Messungen und Bestimmung des Biomarkers vor. NT 2 zeichnet sich durch einen pathologischen MSLT entsprechend der Kriterien für Typ 1 aus bei normwertigen Hypocretin im Liquor cerebrospinalis und fehlenden Kataplexien.

Die theoretischen Begriffe NT 2 und IHS weisen weiterhin viele Gemeinsamkeiten auf, so dass es ein Ziel dieser Arbeit sein soll, Kriterien zur übersichtlicheren Abgrenzung der IHS gegenüber NT 2 zu konkretisieren, um damit eine frühere und sicherere Diagnose stellen zu können. Im Speziellen wurde den Fragen nachgegangen, ob eindeutige Werte zur Abgrenzung in den Untersuchungsergebnissen der Anamnese, Fragebögen und der schlafmedizinischen Diagnostik – in diesem Fall PSG und MSLT – identifiziert werden können. Bestandteil dieser Arbeit ist auch die Fragestellung, ob intermediäre Hypocretinwerte im Liquor cerebrospinalis von IHS-Patienten zu finden sind. Das erhoffte Untersuchungsziel ist es Cluster bilden zu können, die die Möglichkeit der Konkretisierung der IHS zur weiteren Erforschung epidemiologischer und pathophysiologischer Daten und einen gezielteren und effektiveren Einsatz der Therapieoptionen darstellen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Werte wurden die Datensätze der IHS- und Narkolepsiepatienten mit denen einer Kontrollgruppe mit der Diagnose Schlafapnoesyndrom verglichen

Studienziele
Unterschiede zwischen NT2 und IHS an Hand von:
<ul style="list-style-type: none">• ESS• PSG• MSLT• Schlafstadienfolge im MSLT

Abbildung 11: Übersichtsdarstellung der Studienziele

6. Material und Methoden

6.1. Ethische Aspekte

Die klinische Studie mit dem Titel: „Operationalisierung der Idiopathischen Hypersomnie anhand retrospektiv erhobener klinischer, immungenetischer, laborchemischer und polysomnographischer Daten mit Inklusion der Hypocretinwerte aus dem Liquor cerebrospinalis“ wurde der Landesärztekammer Hessen im Juni 2012 vorgelegt (Nr.84//2001). Es erfolgte eine ausführliche Aufklärung der Patienten über Durchführung und Ziele der Studie.

6.2. Patientenkollektiv

Sämtliche verwendete Daten der Arbeit entstammen der Datensammlung in Form von Patientenakten der schlafmedizinischen Abteilung der Hephata Klinik in Schwalmstadt-Treysa. Im Rahmen der Studie wurden die bereits erhobenen Daten strukturiert zusammengefasst. Die zur Verfügung stehenden Dokumente der Patienten mit IHS, Narkolepsie und OSAS stammen aus der Narkolepsie-Datenbank in Schwalmstadt-Treysa. Sie enthält auch Daten aller in der Hephata Klinik untersuchten Patienten mit IHS. Diese Datenbank bietet eine hervorragende Grundlage für standardisiert erfasste Daten schlafmedizinisch bezogener Diagnosen. Insgesamt wurden 19 Patienten mit IHS, 17 Patienten mit NT 1, 14 mit NT 2 und 24 Patienten mit einem Schlafapnoesyndrom in die Studie einbezogen.

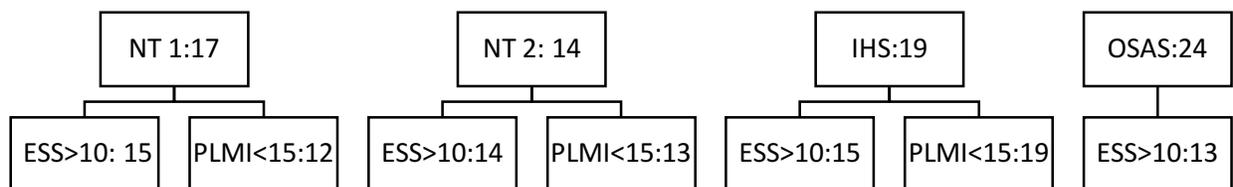


Abbildung 12: Schema des Patientenkollektiv mit Anzahl der Patienten mit einem ESS über 10 Punkten und einem PLMI unter 15/h

6.3. Studienrelevante Daten

Patienten, die zur Abklärung exzessiver Tagesschläfrigkeit in die Hephata Klinik Schwalmstadt-Treysa kommen, erhalten zur Diagnosefindung eine nächtliche PSG mit anschließendem MSLT. Die Ableitung der PSG erfolgt in dem von der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) akkreditierten Schlaflabor. Die Bereinigung der Rohdaten wird durchgeführt von speziell ausgebildeten medizinisch-technischen Assistenten (MTA). Für die technische Auswertung wird das Programm der SOMNO-Medics GmbH hinzugezogen. Des Weiteren erfolgt neben einer körperlichen Untersuchung und der Anamnese eine Venenpunktion zur Abnahme laborchemischer und immungenetischer Parameter zum Ausschluss von Erkrankungen, die eine Erklärung der Tagesschläfrigkeit bieten könnten, und zur Bestimmung des HLA-Typs, wenn die Patienten mit einer genetischen Testung einverstanden sind. Eine Entnahme von Liquor cerebrospinalis mittels Lumbalpunktion hat sich als diagnostisches Standardkriterium etabliert, jedoch wird diese Untersuchung nicht bei allen Patienten veranlasst, da sich die routinemäßige Durchführung in der schlafmedizinischen Diagnostik erst in der jüngsten Vergangenheit durchgesetzt hat und die Einwilligung der Patienten voraussetzt. Hypocretine werden aus dem Liquor cerebrospinalis gewonnen, was eine invasive Untersuchungsmethode ist, die dementsprechend auch mit einigen Risiken behaftet ist. Patienten gilt es im Besonderen über mögliche Blutungen, Infektionen, Verletzungen von Nervenstrukturen und postpunktionellen Kopfschmerzen aufzuklären. Präinterventionell sind die Gerinnungsparameter zu bestimmen, um das Risiko von unerwünschten Blutungen zu erfassen und zu minimieren. Des Weiteren muss ein erhöhter Hirndruck vor einer Untersuchung mittels Funduskopie oder zerebraler Bildgebung ausgeschlossen werden. Der Cut-off-Wert liegt bei 110pg/ml, Werte darunter werden als pathologisch niedrig gewertet. Werte zwischen 110pg/ml und 200pg/ml gelten als intermediär erniedrigt und Werte über 200pg/ml als normwertig.

Aus den vorliegenden Patientenakten konnten das Datum der Testdurchführung und anthropometrische Daten, wie Geschlecht, Geburtsdatum, Größe und Gewicht, die ethnische Zugehörigkeit sowie in einigen Fällen eine HLA-Typisierung entnommen werden. Die im Rahmen eines ausführlichen Anamnesegesprächs erfassten Hauptsymptome, Tagesschläfrigkeit, Kataplexien, imperatives Einschlafverhalten, gestörter Nachtschlaf, hypnagoge und hypnopompe Halluzinationen, Schlaflähmungen und automatisiertes Verhalten wurden dichotom erfasst in „vorliegend“ oder „nicht vorliegend“ eingeteilt. Die Auswertung der ESS zur subjektiven

Einschätzung der Tagesschläfrigkeit (50) entstammt ebenfalls den Patientenunterlagen, genauso wie die zum damaligen Zeitpunkt aktuelle Medikation. Anhand des ESS wurden die Patienten gebeten, ihre Einschätzung bezüglich der Einschlaf tendenz in alltäglichen Situationen einzuschätzen. Je höher die Punktzahl, desto höher wird die Einschlaf tendenz eingeschätzt. Als diagnostisches Mittel wird der ESS zur Beurteilung der subjektiven Schläfrigkeit eingesetzt. Vorteile des Tests sind seine leichte und schnelle Handhabbarkeit ohne den Einsatz von Apparaturen, eine rasche Auswertung und eine kostengünstige Durchführung. Als Nachteil ist zu nennen, dass der Test lediglich eine subjektive Einschätzung der Tagesschläfrigkeit erfasst. Die Quantifizierung der Ergebnisse erfolgt über eine individuell eingeschätzte Punktevergabe. Der ESS wird nicht in den Kriterien der Diagnosestellung von zentralen Hypersomnolenzen berücksichtigt, dennoch ist der Test ein wertvolles Werkzeug zur raschen Einschätzung der subjektiv empfundenen Tagesschläfrigkeit. Die Erfassung der polysomnographischen Daten erfolgte unter standardisierten Bedingungen im Schlaflabor der Hephata Klinik in Schwalmstadt-Treysa. Die verwendeten schlafmedizinischen Daten der PSG umfassen: TST, WASO, Anzahl der Arousals, Anzahl der Wachphasen, SL, SE, REML sowie die basale Sauerstoff-Konzentration, das Vorliegen von PLM und den AHI.

Der MSLT ist ein Werkzeug, das in den Kriterien zur Diagnosestellung der NT 1, NT 2 und IHS eine wichtige Rolle spielt, dennoch gilt es in der Auswertung einiges zu berücksichtigen: Die Interpretation der Ergebnisse sollte immer im klinischen Kontext erfolgen, da zum Beispiel pathologische Einschlaf latenzen bei Gesunden nachgewiesen werden konnten. Dies gilt vor allem für Schichtarbeiter, daher bleibt die Sozialanamnese ein unabdingbarer Bestandteil für die Interpretation der Ergebnisse (12, 20). Khan und Trotti fassten 2015 zusammen, dass bis zu 30% der Bevölkerung eine verkürzte mittlere Einschlaf latenz im MSLT unter acht Minuten haben, zudem wurde beschrieben, dass bis zu 9,5% der Allgemeinbevölkerung multiple SOREMP aufweisen können (53). Zuletzt wurden kritischen Stimmen laut in Bezug auf eine niedrige Test-Retest-Reliabilität sowie hohe falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse (1, 23, 54, 73, 113). In drei großen Studien mit 21 (37), 75 (114) und 77 IHS-Patienten (5) wurde herausgefunden, dass die mittlere Einschlaf latenz nur minimal pathologisch erniedrigt war mit 7,6 Minuten und 7,8 Minuten. In der Studie von Anderson et al. lag die mittlere Einschlafzeit mit 8,3 Minuten im Normbereich (5). Im MSLT wurden die Anzahl der durchgeführten Tests, die mittlere Einschlaf latenz und die Anzahl der SOREMP aufgezeichnet. Mindestens zwei SOREMP in NT 1 und NT 2 und weniger als zwei SOREMP bei IHS in fünf Testdurchläufen sind

Definitionskriterium der Diagnosen. Weiterhin wurde das zugrundeliegende Schlafstadium erfasst, aus dem ein SOREMP hervorgeht. Bei OSAS besteht keine Indikation zur Durchführung eines MSLT, daher wird die Analyse der Ergebnisse im MSLT ohne die OSAS-Gruppe durchgeführt. Insgesamt lagen 74 Datensätze vor, wobei zu beachten ist, dass nicht in Bezug auf jede Fragestellung ein vollständiger Datensatz vorlag, so dass in Hinblick auf einige Analysen eine verminderte Fallzahl zur Auswertung vorlag. Die Daten wurden allesamt retrospektiv erhoben, daher wurden die Patienten nicht explizit auf die Fragestellung bezogen untersucht.

Ein vollständiger Datensatz der Hypocretinwerte liegt aus oben genannten Gründen nicht vor.

6.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Patienten mit Diagnose der NT 1, NT 2, IHS und OSAS im Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Erfüllung der ICSD-II-Kriterien
- Vorliegen der Daten aus einer digitalisierten PSG

Ausschlusskriterien zur Teilhabe an der Studie waren:

- Andere Schlafstörungen, somatische oder psychiatrische Erkrankungen, inklusive Suchtkrankheiten, die mit erhöhter Tagesschläfrigkeit einhergehen
- Einnahme von Medikamenten mit schlaffördernder Wirkung
- Geistige Behinderung, Blindheit

6.5. Statistische Analyse

Für die Verarbeitung und statistische Analyse der Daten wurden die Programme Microsoft Excel 2010 (Redmond, Washington, USA) und SPSS Statistische Software Version 21.0 (SPSS Inc, Chicago, USA) verwendet. Es erfolgte eine deskriptive Statistik der erhobenen Variablen mit Minimum, Maximum, Mittelwert, Median, Q25, Q75, Standardabweichung. Mittels der ANOVA Varianzanalyse wurde p berechnet. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die dargestellten Boxplots stellen den Median, die 25%-Quartile, 75%-Quartile, das Minimum und Maximum sowie die Varianz dar. Q25 und Q75 werden durch die Box begrenzt, Minimum und Maximum der Werte durch das jeweilige Ende der vertikalen Linie und der Median durch den Balken.

7. Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 74 Patienten ausgewertet. Es wurden Patienten mit NT 1 und NT 2, Patienten mit IHS und OSAS anhand unterschiedlicher Kriterien verglichen. Die OSAS-Patienten waren mit nCPAP vorbehandelt. Da nicht von allen Patienten vollständige Datensätze vorliegen, unterscheidet sich die Anzahl der untersuchten Patienten je nach Fragestellung der Auswertung. Insgesamt wurden anthropometrische Daten, ESS, PSG-Daten und MSLT des Patientenkollektiv in fünf verschiedenen Ansätzen untersucht und verglichen. Die Ergebnisse und statistischen Unterschiede werden dargestellt je nach untersuchtem Kollektiv:

1. Gesamtkollektiv ohne Einschränkungen
2. Gesamtkollektiv mit einem ESS über zehn Punkten und einem PLMI kleiner 15/h
3. NT 1-, NT 2- und IHS-Kohorten unabhängig von der Punktzahl im ESS und des PLMI
4. NT 1-, NT 2- und IHS-Kohorten mit einem ESS über zehn Punkten
5. NT 1-, NT 2- und IHS-Kohorten mit einem ESS über zehn Punkten und einem PLMI kleiner 15/h.

7.1. Vergleich des Gesamtkollektivs ohne Einschränkungen

7.1.1. Vergleich des Gesamtkollektivs in Bezug auf Geschlecht, Alter, BMI und ESS

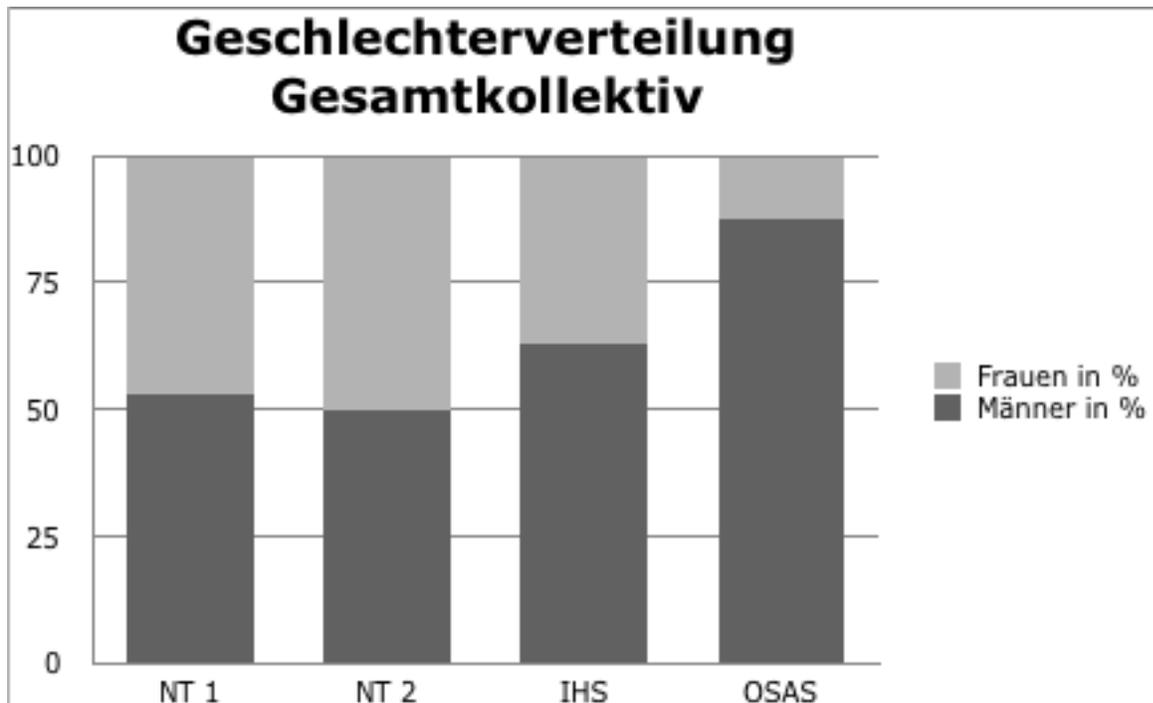


Abbildung 13: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv in Prozent in den vier Kohorten

In Abbildung 13 ist die Geschlechterverteilung in der jeweiligen Kohorte in Prozent aufgezeigt. Es zeigt sich ein homogenes Verteilungsmuster in den Gruppen der Narkoleptiker Typ 1 und 2, sowie IHS. Eine Ausnahme stellt der hohe prozentuale Anteil der Männer (82,5%) in der OSAS-Gruppe dar.

Altersverteilung Gesamtkollektiv

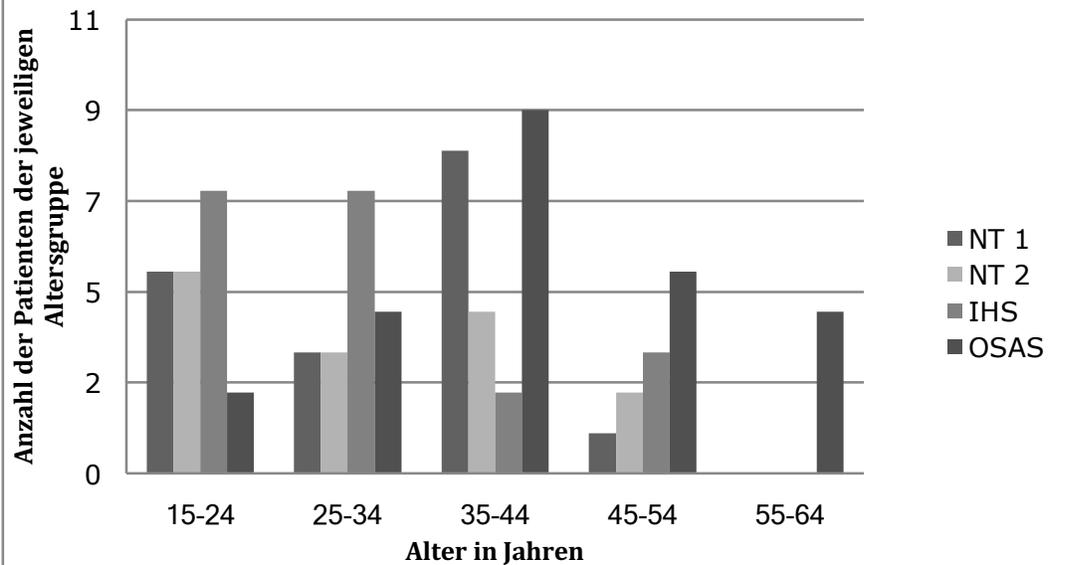


Abbildung 14: Altersverteilung im Gesamtkollektiv; Abszisse: Alter in Gruppen von zehn Jahren, Ordinate: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe

Bezüglich der Altersverteilung in den vier untersuchten Kollektiven ergeben sich deutliche Unterschiede, wobei das Alter zum Zeitpunkt der Durchführung der polysomnographischen Untersuchung angegeben wurde, da sich die Daten auf diesen Zeitpunkt beziehen.

Der Mittelwert des Alters in den untersuchten Gruppen von NT 1 und NT 2 sowie IHS liegt zwischen 30,2 Jahren und 32,9 Jahren, während das mittlere Alter in der OSAS-Gruppe bei 42,3 Jahren liegt und damit signifikant höher als bei den anderen drei Gruppen. Von 69 Patienten lagen Daten zu Körpergröße und Gewicht vor, so dass der BMI errechnet werden konnte. Zwischen den vier Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte: NT 1: BMI = 27,36; NT 2: BMI = 25,25; IHS: BMI = 26,4 und OSAS: BMI = 27,83 (OSAS > NT 1 > IHS > NT 2). In allen vier Gruppen liegt der BMI im Mittel über dem Normwert (20–25), lediglich bei 29 Patienten (42%) unterhalb der oberen Grenze von 25.

ESS-Testergebnisse lagen von 71 Patienten vor. In der NT-1-Kohorte wurde mit einer mittleren Punktzahl von 17 der höchste Wert ermittelt, gefolgt von der NT-2-Gruppe mit einer mittleren Punktzahl von 16,4, der Idiopathischen Hypersomniker mit 14,3 Punkten im Durchschnitt und den OSAS-Patienten, bei denen ein Durchschnittswert von 10,3 ermittelt wurde (NT 1>NT 2>IHS>OSAS). Zehn der 24 OSAS-Patienten haben im ESS eine Punktzahl unter zehn angegeben, was einem normwertigen Befund entspricht ohne subjektiv empfundene Hypersomnolenz.

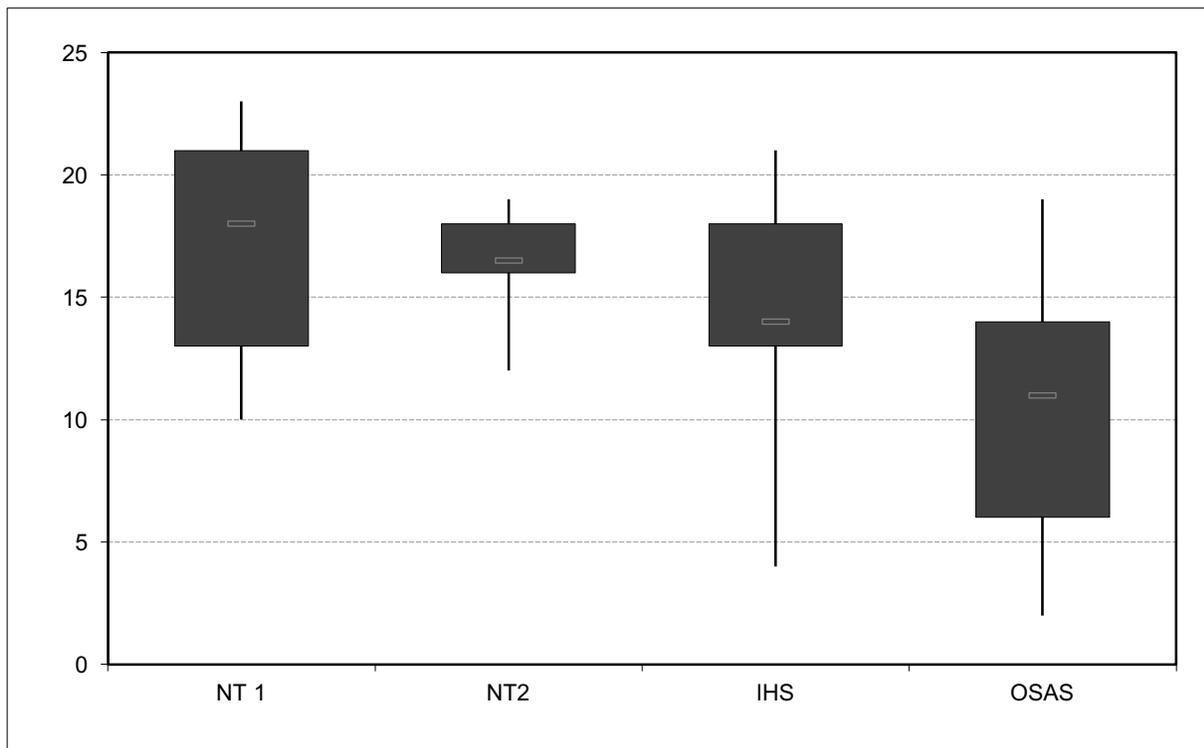


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Varianz der Punktzahl im ESS in den vier Kohorten im Boxplot. Q25 und Q75 der Ergebnisse begrenzt durch die Box, Minimum und Maximum sind dargestellt durch die Enden der vertikalen Linien und der Median durch den hellgrauen horizontalen Balken.

In einer weiteren Analyse wurden die OSAS-Patienten detaillierter untersucht in Hinblick auf das Vorliegen des Leitsymptoms der Hypersomnolenz gemessen an der ermittelten Punktzahl im ESS. Cut-Off-Wert im ESS sind zehn Punkte, wobei 41% des Kollektivs mit weniger als dieser Punktzahl verglichen wurden mit Patienten (59%), deren Testergebnis mit zehn oder mehr Punkten als pathologisch gewertet wird.

OSAS Gruppe je nach ESS

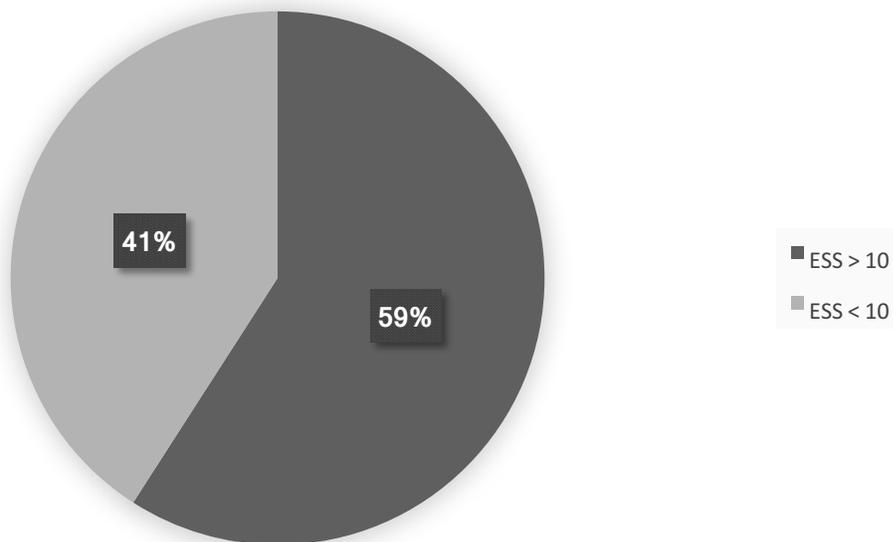


Abbildung 16: Prozentualer Anteil der OSAS-Patienten mit einer Punktzahl über zehn (dunkelgrau) und unter zehn (hellgrau) im ESS

Im Weiteren wurden die OSAS-Patienten mit einem ESS größer oder kleiner zehn auf signifikante Unterschiede in den Ergebnissen der polysomnographischen Daten untersucht. Es wurde festgestellt, dass die Patienten mit einer Punktzahl größer zehn im ESS signifikant mehr Arousals hatten als die Patienten mit einer Punktzahl unter zehn im ESS. Sämtliche anderen oben aufgeführten Variablen zeigten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den OSAS-Patienten mit einem ESS größer oder kleiner zehn.

7.1.2. Vergleich des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Ergebnisse der PSG

Die polysomnographischen Daten wurden hinsichtlich der TST, WASO, SL, SE, REML, Arousal-Anzahl, Wachphasen-Anzahl, Sauerstoffsättigung, AHI und PLMI statistisch untersucht. Es lagen 72 vollständige PSG-Datensätze vor, darunter 16 aus der NT-1-, 14 aus der NT-2-, 19 aus der IHS- und 23 aus der OSAS-Kohorte. Mittels einer univariablen Varianzanalyse (ANOVA) wurden zunächst Unterschiede der Mittelwerte berechnet. P-Werte < 0,0500 wurden als signifikant gewertet.

Polysomnographische Daten des Gesamtkollektivs					
Kohorte	NT 1	NT 2	IHS	OSAS	p
PSG_TST (Minuten)	383,38	375,93	371,24	342,31	0,015125
PSG_WASO (Minuten)	42,3	20,64	15,78	45,11	0,011704
PSG_SL (Minuten)	11,89	7,21	14,19	26,28	0,000181
PSG_SE (%)	89,00	93,85	91,92	83,67	0,000421
PSG_REML (Minuten)	70,11	49,15	117,89	101,10	0,011116
PSG_ArousalAnz	57,06	70,12	83,25	53,26	0,703972
PSG_AnzWach	24,88	16,71	18,24	22,22	0,195593
O2Sättigung (%)	94,81	95,43	95,31	93,92	0,036204
AHI	4,01	2,06	1,66	4,91	0,029968
PLMI (n/h)	13,5	3,66	2,31	2,97	0,002063

Abbildung 17: Tabellarische Darstellung der polysomnographischen Daten der vier Kohorten mit dem in der Varianzanalyse ermittelten p. Hervorgehoben sind die Ergebnisse mit einem $p < 0,05$

Abbildung 17 zeigt signifikante Unterschiede in den untersuchten polysomnographischen Ergebnissen zwischen den Kohorten. Lediglich die Anzahl der Arousals und die Anzahl der Wachphasen zeigen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Mittelwerte auf. Die detaillierte Auswertung mit Darstellung der signifikanten Unterschiede erfolgt durch Spezifizierung der Gruppen nach dem oben beschriebenen Schema.

7.2. Vergleich von NT 1 und NT 2, IHS und OSAS mit einem ESS > zehn Punkten und einem PLMI < 15/h

7.2.1. Vergleich von NT 1 und NT 2, IHS und OSAS mit einem ESS > zehn Punkten und einem PLMI < 15/h in Bezug auf Alter, BMI, ESS

Zur Spezifizierung der Ergebnisse erfolgte eine weitere Auswertung, in der lediglich Patienten berücksichtigt wurden mit einem Ergebnis im ESS über zehn Punkten und einem PLMI unter 15/h. Die Daten wurden altersangepasst, daher wurden in dieser Berechnung Patienten unter 25 Jahren nicht berücksichtigt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu generieren. Insgesamt wurden in dieser Analyse 40 Patientendaten verglichen. In der weiterführenden Berechnung ergibt sich eine signifikant höhere mittlere Punktzahl im ESS in der Gruppe der NT 1 (17,8 Punkte) im Vergleich zu den OSAS-Patienten (14,3 Punkte) (NT 1>NT 2>IHS>OSAS). In der altersangepassten Analyse zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei den weiteren Parametern (Alter, BMI oder ESS zwischen den anderen Gruppen).

7.2.2. Vergleich von NT 1 und NT 2, IHS und OSAS mit einem ESS > zehn Punkten und einem PLMI < 15/h in Bezug auf PSG

In der Varianzanalyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der SL (p=0,006), SE (p=0,009) und REML (p= 0,003). Die Patienten der NT-1-(11,9 Minuten), IHS-(11,8 Minuten) und NT-2-(4,7 Minuten) Kohorte haben eine signifikant kürzere mittlere Einschlafzeit als die berücksichtigten OSAS-Patienten (25,1 Minuten) (OSAS>NT 1>IHS>NT 2). Ähnliche Ergebnisse präsentieren sich in der SE, in der sich zeigt, dass die NT-2- (93,8%) und IHS-Patienten (92,7%)

eine im Mittel signifikant höhere und die NT-1-Patienten (90,4%) eine im Trend höhere mittlere SE aufweisen als die der OSAS-Patienten (85,4%) (NT 2>IHS>NT 1>OSAS). Statistisch relevante Unterschiede ergeben sich weiterhin in den Messungen der REML. Die mittlere Latenz bis zum Auftreten des REM-Schlafs ist in der NT-1-Gruppe (59,4 Minuten) signifikant kürzer als im IHS-Kollektiv (117,8 Minuten) und unter den NT-2-Patienten (29,9 Minuten) signifikant kürzer als in der Gruppe der IHS- (117,8 Minuten) und OSAS-Patienten (97 Minuten) (IHS>OSAS>NT 1>NT 2).

7.3. Vergleich von NT 1, NT 2 und IHS unabhängig von der Punktzahl im ESS und des PLMI

7.3.1. Vergleich von NT 1, NT 2, IHS unabhängig von der Punktzahl im ESS und des PLMI in Bezug auf Alter, BMI, ESS

Es lagen 46 vollständige Patientendaten des NT-1-, NT-2- und IHS-Kollektivs unabhängig von der Punktzahl im ESS und des PLMI vor. In der Varianzanalyse in Bezug auf Alter, BMI und ESS konnten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede entdeckt werden. Der Mittelwert des Alters lag in der NT-1-Gruppe bei 33,2 Jahren, in der NT-2-Gruppe bei 32,9 Jahren und in der IHS-Gruppe bei 30,7 Jahren. In der weiteren deskriptiven Analyse zeigten sich mittlere ESS-Ergebnisse von 16,8 Punkten bei NT 1, 16,4 Punkten bei NT 2 und 14,3 Punkten in der IHS-Gruppe.

7.3.2. Vergleich von NT 1, NT 2, IHS unabhängig von der Punktzahl im ESS und des PLMI in Bezug auf PSG

In der Analyse der polysomnographischen Daten ergeben sich signifikante Unterschiede im WASO, SE, REML und PLMI sowie in der Tendenz signifikante Unterschiede in der SL. Im Newman-Keuls-Test zeigt sich in der NT-1-Gruppe ein signifikant längerer WASO (42,3 Minuten) als in der NT-2-Gruppe (20,6 Minuten) und in der IHS-Gruppe (15,8 Minuten) (NT 1>NT 2>IHS). Die mittlere SE ist in der NT-1-Gruppe (88,5%) signifikant geringer als in der NT 2- Gruppe (93,9%) (NT 2>IHS>NT 1). Die mittlere REML ist in der IHS-Gruppe (117,9 Minuten) signifikant

länger als in der NT-1-Gruppe (69,1 Minuten) und der NT-2-Gruppe (49,2 Minuten) (IHS>NT 1>NT 2). In der Untersuchung des PLMI zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede mit einem mittleren Index von 13,5/h in der NT-1-Kohorte im Vergleich zu durchschnittlich 3,7/h in der NT-2-Kohorte und 2,3/h im IHS-Kollektiv (NT 1>NT 2>IHS). Drei der Patienten aus der NT-1-Kohorte (18,75%) haben einen PLMI ≥ 15 , während in der NT-2-Kohorte lediglich ein Patient (7,14%) und in der IHS-Gruppe kein Patient einen erhöhten PLMI ≥ 15 aufweist.

In der NT-1-Gruppe liegen 25% der untersuchten AHI \geq fünf, in der NT-2- (7,14%) und IHS- (5,26%) Gruppe haben jeweils ein Patient einen AHI \geq fünf. Ein Patient aus der NT-1-Gruppe weist ein PLMI über 15 und ein AHI über fünf auf.

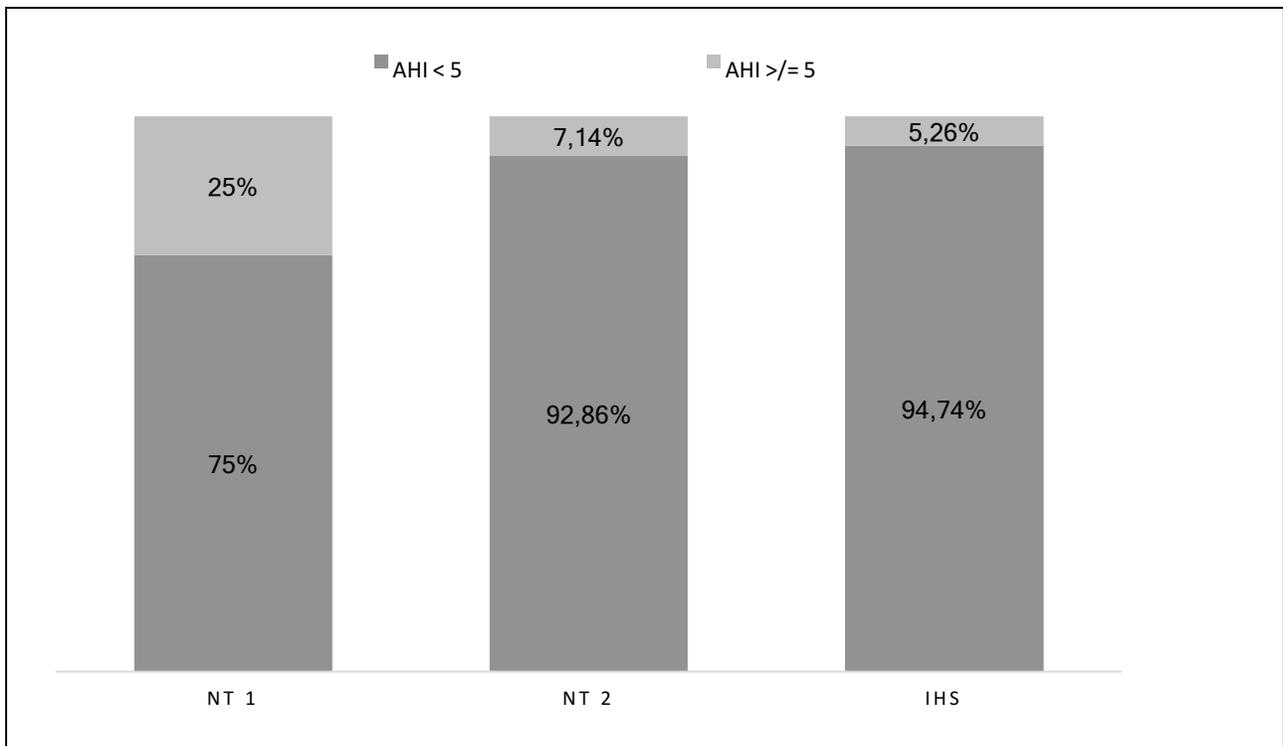


Abbildung 18: Anteil der Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung in Prozent in der NT-1-, NT-2- und IHS-Gruppe

7.3.3. Vergleich von NT 1, NT 2, IHS unabhängig von der Punktzahl im ESS und des PLMI in Bezug auf MSLT

Untersucht werden die mittlere Einschlafzeit in den Testdurchläufen und die Anzahl der SOREMP. Die deskriptive Analyse zeigt eine mittlere Einschlafzeit von 6,0 Minuten in der NT-1-Gruppe, 4,2 Minuten in der NT-2-Gruppe und 5,4 Minuten in der IHS-Gruppe. In der statistischen Auswertung ergibt dies keinen Hinweis auf signifikante Ergebnisse.

7.4. Vergleich von NT 1, NT 2 und IHS mit einem ESS über zehn Punkten und einem PLMI unter 15/h

7.4.1. Vergleich von NT 1, NT 2 und IHS mit einem ESS über zehn Punkten und einem PLMI unter 15/h in Bezug auf Alter, BMI, ESS

Es wurden 44 vollständige Datensätze untersucht und 42 mit einem mittleren PLMI unter 15/h. Der Unterschied zur vorhergehenden Untersuchung ist, dass lediglich Patienten eingeschlossen wurden, deren ESS pathologisch ist und die daher das Leitsymptom einer subjektiv empfundenen Hypersomnolenz aufweisen. Patienten mit einem mittleren PLMI über 15/h wurden aus der statistischen Analyse ausgeschlossen. In Bezug auf Alter, BMI und ESS zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Auswertung mittels ANOVA im Vergleich der Gruppen mit und ohne Ausschluss eines mittleren PLMI über 15/h.

7.4.2. Vergleich von NT 1, NT 2 und IHS mit einem ESS über zehn Punkten und einem PLMI unter 15/h in Bezug auf PSG

Unter Berücksichtigung eines mittleren PLMI unter 15/h ergeben sich signifikante Unterschiede in WASO, SL und REML.

Im Newman-Keuls-Test werden diese Ergebnisse spezifiziert. Die mittlere WASO ist in der NT-1-Kohorte mit 35,4 Minuten signifikant länger als in der NT-2-Gruppe (19,5 Minuten) und der IHS-Gruppe (11 Minuten). Die mittlere REML der IHS ist mit 120,9 Minuten signifikant höher als die der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 (58,2 Minuten) und Typ 2 (45,8 Minuten)

(IHS>NT 1>NT 2). Die mittlere SE im NT-1-Kollektiv (90,4%) ist im Trend niedriger als bei NT 2 (94,3%) (NT 1>NT 2>IHS).

7.4.3. Vergleich von NT 1, NT 2 und IHS mit einem ESS über zehn Punkten und einem PLMI unter 15/h in Bezug auf MSLT

Die mittlere Einschlafzeit der untersuchten Kohorten ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied, unabhängig davon, ob der PLMI unter 15/h als Kriterium gewertet wird.

7.5. MSLT mit Differenzierung der Ursprungsschlafstadien der SOREMP

Die Ergebnisse der MSLT wurden wie oben beschrieben bezüglich der mittleren Einschlafzeit und der Anzahl der SOREMP untersucht. Gemäß den Diagnosekriterien der NT 1 und NT 2 sind zwei oder mehr SOREMP im MSLT vorhanden. Eine Ausnahme bildet das Vorhandensein von Kataplexien und/oder Hypocretinwerte unter 110pg/ml zur Diagnosestellung einer NT 1. Die SOREMP wurden nun weiterführend untersucht unter dem Aspekt, aus welchem Schlafstadium die SOREMP hervorgehen.

In der NT-1-Kohorte lagen zehn MSLT vor mit einer Spezifizierung des Schlafstadiums aus dem die SOREMP hervorgehen. Es ergab sich ein Mittelwert (\pm Standardabweichung) von 3,4 SOREMP (\pm 1,58 SOREMP) bei jeweils fünf Durchgängen. Bei allen Patienten wurde mindestens ein SOREMP aufgezeichnet. Bei den NT-1-Patienten mit nur einem SOREMP lag ein Hypocretinspiegel im pathologischen Bereich unter 110pg/ml vor, so dass das Diagnosekriterium der NT 1 erfüllt wurde. 16 der insgesamt 34 SOREMP (47%) gingen aus dem Schlafstadium N1 hervor, weitere 16 SOREMP (47%) aus N2 und bei einem Patienten konnten zwei SOREMP (6%) aus einer Wachphase festgestellt werden. In drei von zehn MSLT (30%) gingen die SOREMP nur aus N1 hervor, während 20% ausschließlich N2 als zugrundeliegendes Schlafstadium hatten.

Differenzierung der Schlafstadien aus denen SOREMP hervorgehen in der NT 1 Gruppe



Abbildung 19: Prozentuale Aufteilung der Schlafstadien N1, N2 und der Wachphase, aus denen SOREMP hervorgehen, im MSLT der NT-1-Kohorte

Im NT-2-Kollektiv lagen 14 MSLT vor mit einer Spezifizierung aus welchem Schlafstadium das SOREMP hervorgeht. Es ergab sich ein Mittelwert (\pm Standardabweichung) von 3,5 SOREMP (\pm 1,2 SOREMP). 27 der insgesamt 49 aufgezeichneten SOREMP (55,1%) gingen aus N1 hervor, während 22 (44,9%) aus dem Schlafstadium N2 hervorgingen. In sechs von 14 MSLT (42,9%) gingen die SOREMP ausschließlich aus N1 hervor und in vier von 14 ausschließlich aus N2 (28,9%).

Differenzierung der Schlafstadien aus denen SOREMP hervorgehen in der NT 2 Gruppe



Abbildung 20: Prozentuale Aufteilung der Schlafstadien N1 und N2, aus denen SOREMP hervorgehen, im MSLT der NT-2-Kohorte

In der IHS-Gruppe lagen mit zwei Tests nur sehr wenige MSLT mit einer weiterführenden Spezifizierung der Schlafstadien vor. Die zwei detektierten SOREMP wurden zu 100% aus N1 beschrieben.

7.6. Hypocretin

Insgesamt sind 27 Hypocretinbestimmungen durchgeführt worden. In der NT-1-Kohorte sind von insgesamt elf erfassten Hypocretinwerten acht (72,73%) unter 110pg/ml und drei (27,27%) im intermediären Bereich bis 200pg/ml. Aus der NT-2-Kohorte liegen acht Werte vor, von denen vier (50%) im intermediären Bereich und fünf im normwertigen Bereich über 200pg/ml liegen. In der IHS-Gruppe konnten ebenfalls acht Hypocretinwerte erfasst werden, von denen drei (37,5%) zwischen 110–200pg/ml liegen und fünf (62,5%) oberhalb 200pg/ml im Normbereich. Aus der Gruppe der untersuchen OSAS-Patienten lagen keine Hypocretinwerte vor. Wie in Abbildung 21 deutlich wird, liegen die Ergebnisse der NT-1-Patienten alle im pathologischen Bereich unter 200pg/ml. Auffällig ist die große Varianz der Ergebnisse in der NT-2-Kohorte mit einer 25%-Quartile bei 146pg/ml und einer 75%-Quartile bei 276pg/ml. Der Median liegt bei 218pg/ml, während dieser in der IHS-Gruppe bei 227,5pg/ml zu finden ist.

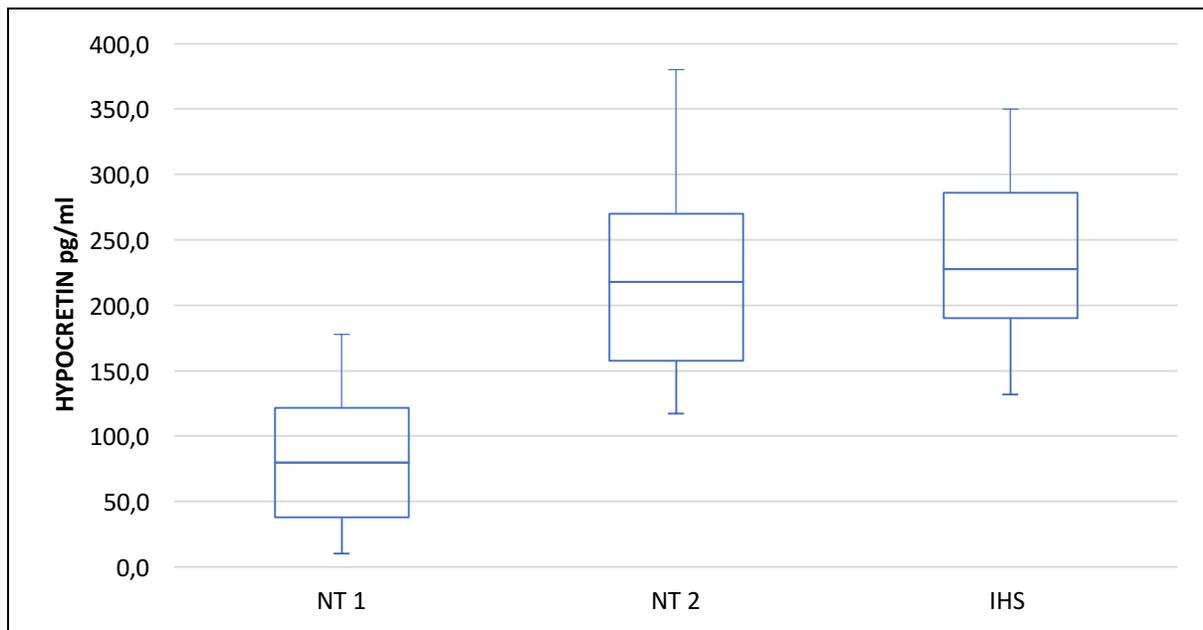


Abbildung 21: Boxplot zur Darstellung der Ergebnisse der Hypocretinwerte im Liquor cerebrospinalis in der Kohorte NT 1, NT 2 und IHS. Q25 und Q75 werden durch die Box begrenzt, Minimum und Maximum der Werte durch das jeweilige Ende der vertikalen Linie und der Median durch den Balken

8. Diskussion

8.1. Patientenkollektiv

Erwartungsgemäß sind 87,5% der OSAS-Patienten männlich (103). Einige Autoren berichten, dass IHS häufiger bei Frauen auftritt (2, 9, 32, 98, 114), was in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte (2, 99). In dieser Arbeit waren von den 19 untersuchten IHS-Patienten 37% weiblich, so dass kein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis nachgewiesen werden konnte.

8.2. Alter, BMI und ESS

In der Literatur wird beschrieben, dass Patienten mit IHS ein höheres Manifestationsalter – für gewöhnlich über 30 Jahre – aufweisen als Patienten mit Narkolepsie (5, 9, 99). Eine Erklärung dafür kann sein, dass es keine pathognomonischen Symptome für die IHS gibt. Bei den 19 untersuchten IHS-Patienten lag das Durchschnittsalter bei 30,2 Jahren und damit über 30 Jahren, wie auch zuvor in der Literatur beschrieben wurde. Die Altersangaben in dieser Studie beziehen sich auf den Zeitpunkt der Untersuchung und nicht auf das Alter der Erstmanifestation. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Untersuchungen war in der NT-1-Gruppe dieser Studie mit 32,8 Jahren und in der NT-2-Gruppe mit 32,9 Jahren nicht jünger als das der IHS-Gruppe. Die Patienten aus der OSAS-Gruppe hingegen sind mit im Durchschnitt 42,3 Jahren signifikant älter als die Patienten der anderen Gruppe. Dieses Ergebnis entspricht den Angaben in der Literatur. Des Weiteren wird dort zumeist beschrieben, dass Frauen mit OSAS erst nach der Menopause Symptome entwickeln (110). In der hier untersuchten Kohorte lagen lediglich zwei Ergebnisse von Frauen vor, welche beide zum Zeitpunkt der Untersuchung unter 40 Jahren waren. Somit kann das in der Literatur beschriebene Phänomen in dieser Hinsicht nicht bestätigt werden.

Die ermittelten BMI-Werte in den vier untersuchten Patientengruppen entsprechen den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Es wird über einen erhöhten BMI bei Narkolepsie- und OSAS-Patienten berichtet (3, 24, 55, 103, 110). Dies belegt auch diese Untersuchung, da die Mittelwerte aller untersuchten Gruppen über dem Normbereich liegen. Vernet et al. beschrieben in ihrer Studie einen mittleren BMI von 24,4 bei den von ihnen untersuchten IHS-Patienten (114). Dieses Ergebnis

lässt sich durch die vorliegenden Daten nicht bestätigen, da der mittlere BMI von 19 IHS-Patienten mit 26,4 oberhalb der Normgrenze liegt. Bozluolcay et al. fanden in ihrer Untersuchung 2015 heraus, dass der BMI der NT-1 und NT-2-Patienten deutlich höher lag als der BMI der IHS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe (18). Dieses Ergebnis kann durch die Daten dieser Studie nicht bestätigt werden.

Das Leitsymptom der NT 1, NT 2 und der IHS ist die Tagesschläfrigkeit, dies spiegelt sich in den ermittelten ESS-Ergebnissen wider, denn alle Patienten des NT-1- und NT-2-Kollektivs haben einen pathologischen ESS. Die Nachteile der Testmethode wurden im Methodenteil 6.3. ausführlich dargestellt. Bei den 468 untersuchten IHS-Patienten von Sowa 2016 lag das mittlere ESS-Ergebnis bei 15,9 Punkten (99), bei Vernet im Mittel bei 15,0 Punkten, während die durchschnittliche Punktzahl in der gesunden Kontrollgruppe bei 5,4 Punkten lag (114). Auch in weiteren Untersuchungen konnten mittlere ESS-Ergebnisse erzielt werden, die mit 16,6 Punkten (113) und 16 Punkten (98) höher lagen als unser Ergebnis. In dieser Studie konnte ein Mittelwert von 14,3 Punkten unter den Patienten mit IHS ermittelt werden.

Besonders hervorzuheben sind die signifikanten Unterschiede der ESS-Ergebnisse zwischen der NT-1- und der OSAS-Kohorte. Der Durchschnittswert der ermittelten ESS-Punktzahl liegt in der Reihe der OSAS-Patienten mit 10,4 Punkten lediglich marginal über der oberen Normgrenze von zehn Punkten, wobei zu beachten gilt, dass sich 41% der Ergebnisse im Normbereich befinden. Im Durchschnitt wurde unter den NT-1-Patienten eine ESS-Punktzahl von 17 ermittelt, diese Punktzahl ist etwas geringer als Ergebnisse vorheriger Studien, wie 17,9 Punkten (98) bei Sonka et al., 19,8 Punkten bei Trotti et al. (113) und 18 Punkten (18) bei Bozluolcay et al. Die Differenzen der ESS-Testresultate der NT-1-, NT-2- und IHS-Kohorten sind nicht statistisch signifikant in dieser Studie.

8.3. PSG

Die PSG ist ein wichtiges diagnostisches Instrument, welches sich in den Diagnosekriterien der Hypersomnolenzen zentralnervösen Ursprungs widerspiegelt. Dennoch bleibt OSAS die einzige Hypersomnolenz, deren Diagnose ausschließlich durch die Befunde der PSG gestellt werden kann (57). Polysomnographische Befunde im Vergleich lassen sich mehrfach in der Literatur finden. IHS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigten eine im Mittel längere TST

(86, 114), eine höhere SE (3, 86, 114), eine kürzere REML (114), einen höheren PLMI (86, 114) und mehr Wachphase (114).

In dieser Studie konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die TST detektiert werden, jedoch zeigte sich eine im Mittel marginal längere TST in der IHS-Gruppe im Vergleich zur OSAS-Kontrollgruppe. Die mittlere TST in der NT-1- und NT-2-Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant von der mittleren TST der IHS-Gruppe.

Es konnte in früheren Studien bei IHS die höchste SE im Vergleich zu NT 1, NT 2 und OSAS ermittelt werden (53, 57, 86). Typische Befunde der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 und 2 sind eine kurze SL und REML (3, 18, 57). Die Auswertung der PSG-Ergebnisse erfolgte anhand verschiedener Kriterien, welche ausführlich im Ergebnisteil dargestellt sind. Es konnten einige signifikante Unterschiede herausgearbeitet werden.

Interessant sind einige Differenzen der Ergebnisse dieser Studie zu den Befunden in den oben genannten Studien. Einige der oben genannten Studien bezogen ihre Daten aus einem Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (86, 114). Die Kontrollgruppe in dieser Arbeit ist das OSAS-Kollektiv, da diese Patienten zwar das Leitsymptom der Hypersomnolenz aufweisen, diese jedoch nicht zu den Hypersomnolenzen zentralnervösen Ursprungs gezählt wird.

Die mittlere SL ist bei den Patienten der NT 2-Gruppe im Durchschnitt signifikant kürzer als die der IHS-Patienten, während sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die NT-1-Gruppe ergeben. Es ist auffällig, dass die mittlere SL der IHS- und NT-1-Gruppe vergleichbar lang sind. Hervorzuheben ist die Differenz der Ergebnisse der NT-1- und NT-2-Gruppe. Ansonsten entspricht die mittlere SL der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse mit einer kurzen SL bei NT 2 und NT 1, gefolgt von der IHS-Kohorte und einer längeren SL in der OSAS-Kontrollgruppe. Auch unter Exklusion der OSAS-Patienten ergibt sich eine signifikant kürzere mittlere SL der NT-2-Patienten im Vergleich zu den IHS-Patienten.

In Bezug auf die SE wurde mehrfach erläutert, dass diese bei der IHS am höchsten ist (53, 57, 86). In der Auswertung dieser Studie liegt die höchste mittlere SE in der NT 2-Kohorte, was im Widerspruch steht zu den Ergebnissen der oben genannten Studien. Die statistische Signifikanz unterscheidet sich je nach Berücksichtigung des untersuchten Kollektivs. In der statistischen Auswertung unter Einschluss von NT 1, NT 2 und IHS mit einem ESS über zehn Punkten ist die mittlere SE in der NT-2- und IHS-Kohorte signifikant höher als in der NT-1-Gruppe. Die Differenz der Ergebnisse der mittleren SE der NT 2 und IHS sind statistisch nicht signifikant. Zum gleichen Ergebnis gelangt man in der Analyse der Daten der NT-1-, NT-2- und IHS-Kohorten mit einem

ESS über zehn Punkten und einem PLMI kleiner 15/h. Überraschend an diesen Ergebnissen bleibt, dass die hohe SE in der Literatur als besonderes Merkmal der IHS beschrieben wurde. In dieser Arbeit zeigt sich zwar eine signifikant höhere mittlere SE der IHS-Gruppe als in der NT-1- und OSAS-Gruppe, jedoch zeigt sich die höchste mittlere SE in der NT 2-Gruppe.

In der Analyse der REML konnten bisherige Studienergebnisse (3, 18, 57) bestätigt werden. Es zeigt sich eine signifikant kürzere mittlere REML in NT 1 und NT 2 im Vergleich zur IHS. In der Analyse des Gesamtkollektivs fällt auf, dass die Vergleichsgruppe OSAS eine kürzere mittlere REML aufweist als in der IHS-Gruppe. Überraschend ist auch, dass die durchschnittliche REML in der NT 2-Gruppe kürzer, als in der NT 1-Kohorte ist.

In Bezug auf den PLMI wurde ein erhöhter mittlerer Index in der IHS beschrieben (86, 114). Es zeigen sich in dieser Arbeit vergleichbare Ergebnisse in der IHS- und NT 2-Gruppe, welche einen signifikant geringeren Index im Mittel aufweisen als in der NT 1-Kohorte. Dies steht im Gegensatz zu den oben zitierten Studien. Pizza et al. beschrieben in ihrer Studie eine hohe Prävalenz von Patienten mit atmungsabhängiger Schlafstörung mit einem AHI \geq fünf und einer PLMD mit einem PLMI \geq 15 (88). In dieser Studie ist der prozentuale Anteil an Patienten mit einem erhöhten PLMI \geq 15 (18,75%) und einem AHI \geq fünf (25%) in der NT-1-Kohorte größer als in der NT-2- und IHS-Gruppe.

In Bezug auf die PSG-Datenanalyse dieser Arbeit waren die Ergebnisse der TST und REML im Mittel vergleichbar zu anderen zuvor beschriebenen Studien. Überraschend ist, dass die mittlere SE in der NT 2-Gruppe höher war als in der IHS Gruppe. Erwartungsgemäß war die SE der IHS-Gruppe im Mittel höher als in der NT 1-Gruppe. Gemeinsamkeiten des NT 2- und IHS-Kollektivs zeigen sich in den ähnlichen Ergebnissen der PLMI, WASO, SE und Anzahl der Wachphasen. In diesen Kategorien sind die mittleren Ergebnisse der NT 2- und IHS-Kohorte ähnlicher, als die Ergebnisse der NT 1- und NT 2-Kohorte. In Abgrenzung hierzu finden sich bei der REML und SL im Mittel vergleichbarer Ergebnisse in NT 1 und NT 2 im Vergleich zu IHS. Insgesamt zeigt sich, dass die mittleren Ergebnisse der PSG in der IHS-Gruppe einerseits denen der NT 2 ähnlich sind und sich von den Ergebnissen der NT 1-Gruppe abgrenzen lassen. Andererseits ist nicht außer Acht zu lassen, dass die im Durchschnitt ermittelten Ergebnisse der REML und SL in NT 1 und NT 2 signifikante Unterschiede zur IHS zeigen. Die in dieser Studie aufgeführten Ergebnisse zeigen eine Inhomogenität der Ergebnisse, so dass anhand der PSG-Daten keine deutliche Abgrenzung der untersuchten Kohorten erfolgen kann.

8.4. MSLT

In der vorliegenden Arbeit war die mittlere Einschlafzeit mit 4,2 Minuten in der NT-2-Kohorte am kürzesten, gefolgt von 5,4 Minuten in der IHS-Gruppe und am längsten in der NT-1-Kohorte mit 6,0 Minuten ($NT\ 2 < IHS < NT\ 1$). Diese Daten decken sich nicht mit Angaben vorheriger Studien. So fanden unter anderem Kretschmar et al. 2016 in ihren Untersuchungen heraus, dass die mittlere Einschlafzeit im MSLT in der NT-1-Gruppe nicht signifikant kürzer war als bei IHS-Patienten (57). Ein ähnliches Ergebnis konnten Takei et al. (107) und Ali et al. (2) anhand ihrer Daten beschreiben. Im Vergleich der Einschlafzeiten konnten zwar Unterschiede detektiert werden, in der Auswertung blieben diese jedoch ohne statistische Signifikanz. Die erfassten mittleren Einschlafzeiten im MSLT der drei Gruppen unterscheiden sich in der vorliegenden Studie nicht signifikant voneinander. Ein besonderes Augenmerk wurde auf Patienten im fortgeschrittenen Alter gelegt. Dauvilliers et al. stellten 2004 bei Narkoleptikern mit Kataplexien fest, dass die Einschlafzeit im MSLT mit höherem Alter zunahm und die Anzahl der SOREMP abnahm. Dies kann die Diagnosestellung verzögern und erschweren (30).

Die oben genannten Bedenken regten erneut Diskussionen an, dass der MSLT als diagnostisches Mittel überdacht werden soll (69, 113, 114).

Drakatos et al. untersuchten 2016 die zugrundeliegenden Schlafstadien der SOREMP im MSLT. In ihrer Studie zeigte sich, dass SOREMP, die aus dem Schlafstadium N1 hervorgehen, meist bei Patienten mit NT 1 auftreten. Des Weiteren fanden sie heraus, dass Patienten, bei denen die SOREMP allesamt aus N1 stammen, schlechter auf eine medikamentöse Therapie ansprechen (36). 2012 und 2016 fanden Drakatos et al. bei NT-1-Patienten 64% bzw. 52,5% der SOREMP ausschließlich aus N1 und 20% bzw. 17,5% ausschließlich aus N2. Bei den NT-2-Patienten konnten 26,8% bzw. 22,9% der SOREMP ausschließlich aus N1 und 39% bzw. 45,7% aus N2 detektiert werden (36, 37). In dieser Arbeit wurde ebenfalls das den SOREMP vorhergehende Schlafstadium untersucht. Aus dem NT-1-Kollektiv konnten zehn MSLT betrachtet werden, in der NT-2-Gruppe lagen Daten von 14 Patienten vor, während in der IHS-Gruppe lediglich zwei MSLT dahingehend interpretiert werden konnten und aus der OSAS-Gruppe keine. Die Ergebnisse von Drakatos et al. (36, 37) konnten in diesen Ergebnissen nicht nachvollzogen werden. SOREMP aus dem Schlafstadium N1 traten in allen Gruppen auf: 47% der SOREMP in der NT-1-Gruppe, 55,1% in der NT-2-Gruppe und 100% in der IHS-Kohorte. In der NT-1-Kohorte wurden in drei von zehn MSLT (30%) SOREMP ausschließlich aus N1 und 20% ausschließlich aus N2 detektiert.

In der NT-2-Gruppe waren in 42,9% der MSLT die SOREMP aus N1 und in 28,9% ausschließlich aus N2. In dieser Studie kamen SOREMP, die ausschließlich aus N1 hervorgehen am häufigsten in der NT-2-Kohorte vor. Über das medikamentöse Ansprechen der Patienten, deren SOREMP ausschließlich aus N1 hervorgehen, lagen für diese Studie keine Ergebnisse vor, da die Daten retrospektiv erhoben wurden und diese Fragestellung vorher nicht bedacht wurde.

8.5. Hypocretin

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Arbeit 27 Patienten mittels Lumbalpunktion untersucht. Elf Patienten der NT-1-Kohorte haben zu 100% nicht normwertige Ergebnisse unter 200pg/ml. Davon sind 72,7% pathologisch erniedrigt unter 110pg/ml. Drei der Patienten wiesen Ergebnisse im intermediären Bereich auf. Die pathologisch erniedrigten Werte decken sich mit den Ergebnissen, die 2002 von Mignot et al. und 2003 von Dauvilliers et al. erhoben wurden (26, 72).

In den Gruppen der NT 2 und IHS zeigten sich ähnliche Ergebnisse. In beiden Kohorten lagen jeweils acht Ergebnisse vor, wobei definitionsgemäß keines der Ergebnisse unter 110pg/ml lag. In der NT-2-Kohorte lagen 50% (vier Patienten) der Hypocretinwerte im intermediären Bereich, während im IHS-Kollektiv drei Hypocretine (37,5%) zwischen 110pg/ml bis 200pg/ml zu finden waren.

Entsprechend lagen vier Hypocretinbestimmungen in der NT-2-Gruppe und fünf Ergebnisse in der IHS-Gruppe im normwertigen Bereich. Auffällig ist, dass die Ergebnisse der NT-2-Gruppe eine breitere Varianz aufzeigen, im Median von 222,13pg/ml jedoch etwas niedriger sind mit, als der Median in der IHS-Gruppe von 235,59pg/ml.

Wie bereits oben erwähnt war es ein Ziel der Studie Gemeinsamkeiten und Unterschiede unter anderem der Hypocretinwerte von NT 2 und IHS zu untersuchen. Bei den jeweils untersuchten acht Patienten konnte gezeigt werden, dass die an NT 2 und IHS Erkrankten zum Teil auffällig niedrige Hypocretinwerte aufweisen. Innerhalb der Kohorten zeigt sich keine Tendenz in Bezug auf die Höhe der ermittelten Werte. Ähnliche Ergebnisse haben Mignot et al. 2002 ermittelt, in ihrer Studie zeigten sie, dass gesunde Probanden normwertige Hypocretinwerte und einige der Patienten mit NT 2 und IHS intermediäre Werte aufweisen. Es wird von einem partiellen Hypocretindefizit ausgegangen (72). Im Gegensatz hierzu lagen in einer Studie von Andlauer et al. nur bei 8% der untersuchten NT-1-Patienten intermediäre Hypocretinwerte vor (6). Auch in den von Billiard et al. (17), Mignot et al. (72) und Billard und Sonka (15) untersuchten Patienten mit NT Typ 1 konnten

nur wenige Patienten mit intermediären Hypocretinwerten detektiert werden.

Kanbayashi et al. beschrieben in ihrer Studie, dass die Hypocretinwerte im Liquor cerebrospinalis bei nur sehr wenigen Patienten mit IHS unter 200pg/ml lagen (52). 2016 untersuchte Sowa 96 idiopathische Hypersomniker, deren Hypocretinwerte keine statistisch signifikante Differenz zu der gesunden Kontrollgruppe aufwiesen (99). Die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien liegen im Widerspruch zu den in dieser Arbeit ermittelten Hypocretinwerten.

Es wurde ein hoher Anteil von intermediären Hypocretinwerten bei Patienten mit NT 2 (50%) und IHS (37,5%) gefunden. Dies bestärkt den oben aufgeführten Ansatz eines partiellen Hypocretinverlustes. Interessant wäre es deshalb die Ergebnisse der Hypocretinmessungen in einer Longitudinalstudie zu untersuchen, um herauszufinden, ob in den Ergebnissen eine Dynamik zu finden ist, insbesondere auch dahingehend, ob die Hypocretinwerte unter den Cut-off von 110pg/ml fallen, was zu einer Neubewertung der Diagnose führen müsste.

8.6. Limitierungen

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt wurden die Daten nicht explizit in Bezug auf die Fragestellung erhoben. Insgesamt ist die Kohortengröße zwischen 14 und 24 Patienten als klein einzustufen. Die meisten Daten lagen für OSAS-Patienten vor. Die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe ist deutlich größer (103) als die der Narkolepsie (67) und IHS (9, 99). Die Kohorten unterscheiden sich auch in ihrer Alters- und Geschlechterverteilung. Aufgrund der geringen Stichprobe wurden die Ergebnisse nur eingeschränkt dem Alter und dem Geschlecht nach angepasst. Die Altersangaben der Patienten, deren Daten für die Studie hinzugezogen wurden, beziehen sich auf den Zeitpunkt der Untersuchung. Die Dauer der Symptome bleibt daher unberücksichtigt. Bei NT 1, NT 2 und IHS ist der Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns sehr schwer zu definieren, da die Symptome meist schleichend auftreten und häufig anfangs als störend, aber nicht krankhaft empfunden werden.

Die Durchführung eines MSLT ist in der Diagnosestellung des OSAS nicht vorgesehen, daher lagen diesbezüglich für das OSAS-Kollektiv in dieser Studie keine Daten vor.

Bei begründetem Hinweis auf eine zentralnervös bedingte Hypersomnolenz eignet sich die Bestimmung der Hypocretine ausgezeichnet. Im frühen Krankheitsstadium kann die Hypocretinbestimmung normwertig oder nur leicht erniedrigt ausfallen, da der Untergang der hypocretinhaltigen Zellen ein dynamischer Prozess ist und Symptome vor einer messbaren

Veränderung auftreten können. Es gilt daher zu beachten, dass bei neu aufgetreten Symptomen und normwertigem Hypocretin gegebenenfalls die Untersuchung wiederholt werden sollte zur Reevaluierung des Ergebnisses.

9. Zusammenfassung

Die übermäßige Tagesschläfrigkeit ist das Leitsymptom vieler Schlafstörungen. Diverse Schlafstörungen werden in der ICSD 3 zusammengefasst; diese Arbeit befasst sich insbesondere mit Hypersomnolenzen zentralnervösen Ursprungs. In der aktuellen Fassung des Klassifikationswerks gab es einige Neuerungen, welche die neuesten Forschungsergebnisse berücksichtigen. Der Fokus der Arbeit liegt auf der IHS in Abgrenzung zur NT 2.

Die IHS hat mit 0,002–0.01% eine sehr niedrige Prävalenz (7, 119), Betroffene haben jedoch einen hohen Leidensdruck. Klinisch präsentiert sich die IHS durch übermäßige Tagesschläfrigkeit, wobei der Nachtschlaf meist nicht beeinträchtigt oder nur fragmentiert ist, nächtliche Wachphasen sind nicht typisch (110).

Diese Arbeit verfolgte das Ziel, anhand retrospektiv erhobener Daten Gemeinsamkeiten und signifikante Unterschiede der IHS zu NT 2 herauszuarbeiten. Zur weiteren Abgrenzung wurden die Ergebnisse mit einem NT-1- und einem OSAS-Kollektiv verglichen. Analysiert wurden anthropometrische Daten, Ergebnisse des ESS, PSG und MSLT sowie Hypocretine aus dem Liquor cerebrospinalis. Die erhobenen Daten wurden sowohl in den vier Kollektiven: NT 1, NT 2, IHS und OSAS analysiert, als auch mit Ergebnissen vorheriger Studien verglichen.

In der statistischen Auswertung der anthropometrischen Daten ist hervorzuheben, dass in der IHS-Kohorte dieser Studie der mittlere BMI pathologisch erhöht ist.

Es zeigte sich, dass die Ergebnisse des ESS in den Kollektiven der NT 1, NT 2 und IHS sehr ähnlich sind und lediglich die mittlere Punktzahl des ESS der NT-1-Patienten signifikant höher ausgefallen ist als im OSAS-Kollektiv.

Die Auswertung der PSG in Bezug auf die REML entsprach den bisher in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Die mittlere REML in der NT-1- und NT-2-Gruppe war signifikant kürzer als im IHS-Kollektiv (86, 114), wobei die mittlere REML in der NT-2-Kohorte kürzer war als in der NT-1-Gruppe und in der OSAS-Gruppe eine kürzere mittlere REML gemessen wurde als im IHS-Kollektiv. Besonders hervorzuheben ist, dass die mittlere SE in der IHS-Gruppe signifikant höher war als in der NT-1- und OSAS-Gruppe, jedoch geringer als in der NT-2-Kohorte. Dies steht im Kontrast zu den bisher in der Literatur beschriebenen Ergebnissen (53, 57, 86).

Die Ergebnisse der PSG-Parameter: PLMI, WASO, SE und Anzahl der Wachphasen zeigen bei der IHS- und der NT-2-Kohorte Ähnlichkeiten auf. Im Gegensatz hierzu ist die mittlere REML und die mittlere SL der NT-1- und NT-2-Kohorte signifikant unterschiedlich zu den Ergebnissen des

IHS-Kollektivs. In der Analyse der mittleren Einschlafzeit im MSLT ergibt sich in der IHS-Kohorte eine kürzere mittlere Einschlafzeit als in der NT-1- Gruppe, jedoch eine längere als in der NT-2-Kohorte. Der größte Anteil an SOREMP, die aus N1 hervorgehen fanden sich bei den NT-2-Patienten.

Die Analyse der Hypocretinwerte ist sehr interessant, da auffällt, dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der IHS- und NT-2-Kohorte zeigen. In beiden Kohorten sind Werte im intermediären Bereich von 110-200 pg/ml zu finden, in der IHS-Kohorte 37,5% und in der NT-2-Kohorte 50%.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Resultate dieser Arbeit inhomogen sind und damit Theorien unterstützen, denen zufolge die IHS und NT 2 nicht als eigenständige Erkrankungen gewertet werden sollten, sondern als Untergruppen beziehungsweise Vorstufen einer übergeordneten Entität zu betrachten sind. Dies wird unterstrichen durch die Hypocretinergebnisse. Es sollte weiterhin das Ziel verfolgt werden, Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit engmaschig zu untersuchen und die Diagnose mittels objektiver Untersuchungen stetig zu reevaluieren.

10. Summary

Excessive daytime sleepiness is the leading symptom of many sleep disorders. Various sleep disorders are summarized in the ICSD 3; This work deals in particular with hypersomnolences of central nervous origin. In the current version of the classification unit, there were some innovations which take into account the latest research results. The focus of the work is on the IHS in contrast to NT 2. The IHS has a very low prevalence with 0.002-0.01% (7, 119), but those affected have a high suffering. Clinically, the IHS is characterized by an excessive sleepiness of the day, the night sleep usually not being impaired or only fragmented, nocturnal wax phases are not typical (110). The aim of this thesis was to work out similarities and significant differences between the IHS and NT 2 using retrospective data. For further delineation, the results were compared with a NT-1 and an OSAS collective. Anthropometric data, results from the ESS, PSG and MSLT as well as hypocretins from the cerebrospinal fluid were analyzed. The collected data were analyzed both in the four collectives: NT 1, NT 2, IHS and OSAS, as well as with results from previous studies. In the statistical evaluation of the anthropometric data, it should be emphasized that the mean BMI is pathologically increased in the IHS cohort of this study. It was found that the results of the ESS are very similar in the collectives of NT 1, NT 2 and IHS and only the mean score of the ESS of NT-1 patients was significantly higher than in the OSAS collective.

The analysis of the PSG with respect to the REML corresponded to the results previously described in the literature. The mean REML in the NT-1 and NT-2 groups was significantly shorter than in the IHS collective (86, 114), with a mean REML in the NT-2 cohort being shorter than in the NT-1 group and a shorter mean REML in the OSAS group than in the IHS collective. Remarkable is that the mean SE was significantly higher in the IHS group than in the NT-1 and OSAS group, but lower than in the NT-2 cohort. This is in contrast to the results described in the literature so far (53, 57, 86). The results of the PSG parameters: PLMI, WASO, SE and the number of number of awakening show similarities in the IHS and NT-2 cohorts. In contrast, the mean REML and mean SL of the NT-1 and NT-2 cohorts are significantly different from the results of the IHS collective. In the analysis of the mean sleep-latency in the MSLT, the IHS cohort shows a shorter mean sleep-time than in the NT-1 group, but a longer latency than in the NT-2 cohort. The most SOREMP originating from N1 were found in NT-2 patients. The analysis of the hypocretin values is very interesting because it shows that there are no

significant differences between the IHS and NT-2 cohorts. In both cohorts, values in the intermediate range of 110-200 pg /ml can be found, in the IHS cohort 37.5% and in the NT-2 cohort 50%.

In summary, the results of this work are inhomogeneous and this support theories that the IHS and NT 2 are not to be considered as independent diseases, but rather as subgroups of another entity. This is underlined by the hypocretin results, so that a partial hypocretinal deficiency can be assumed. It is of particular importance to closely examine patients with excessive daytime sleepiness, and to reevaluate the diagnosis by means of objective studies.

11. Literaturverzeichnis

1. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA: Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis in narcolepsy. *Sleep*, 20:620-9, 1997
2. Ali M, Auger RR, Slocumb NL, Morgenthaler TI: Idiopathic Hypersomnia: Clinical Features and Response to Treatment. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 5(6):562-568; 2009
3. American Association of Sleep Technologist: Standard Polysomnography - Updated July 2012
4. Anaclet C et al.: Orexin/hypocretin and histamine: distinct roles in the control of wakefulness demonstrated using knock-out mouse models. *The Journal of Neuroscience* 29.46: 14423-14438, 2009
5. Anderson KN, Pilsworth S, Sharples LD, Smith IE, Shneerson JM: Idiopathic hypersomnia: a study of 77 cases. *Sleep*; 30:1274-81, 2007
6. Andlauer O, Moore H, Hong S-C, et al.: Predictors of Hypocretin (Orexin) Deficiency in Narcolepsy Without Cataplexy. *Sleep*; 35(9):1247-1255. doi:10.5665/sleep.2080; 2012
7. Barateau L, Jaussent I, Lopez R, Boutrel B, Leu-Semenescu S, Arnulf I, Dauvilliers Y: Smoking alcohol, drug use, abuse and dependence in narcolepsy and idiopathic hypersomnia: a case-control study. *SLEEP*; 39(3):573–580; 2016
8. Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y: Management of Narcolepsy. Springer Science+Business Media New York 2016. *Current Treat Options Neurol* 2016
9. Bassetti C, Aldrich MS: Idiopathic Hypersomnia. A series of 42 patients. *Brain*. 1997
10. Bassetti CL, Baumann CR, Dauvilliers Y, Croyal M, Robert P, Schwartz JC: Cerebrospinal fluid histamine levels are decreased in patients with narcolepsy and excessive daytime sleepiness of other origin. *Journal of Sleep Research*, 19: 620–623. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00819; 2010
11. Bastuji H, Jouvet M: Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 12:695-700, 1988
12. Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, et al.: Challenges in Diagnosing Narcolepsy without Cataplexy: A Consensus Statement. *Sleep*. 37(6):1035-1042. doi:10.5665/sleep.3756; 2014
13. Baumann CR, Scammell TE, Bassetti CL: Parkinson's disease, sleepiness and hypocretin/orexin. *Brain* 131 e91 10.1093/brain/awm220; 2008
14. Billiard M, Dauvilliers Y: Idiopathic Hypersomnia. *Sleep Medicine Reviews*. Vol.5, No.5 351-360. 2001

15. Billiard M, Sonka K: Idiopathic Hypersomnia, clinical review. *Sleep Medicine Reviews* 29 23-33, 2016
16. Billiard M: From narcolepsy with cataplexy to idiopathic hypersomnia without long sleep time. *Sleep Med.* 2009;10:943–4; 2009
17. Billiard M: Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. An update based on the International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. *Sleep Med Rev.* 11:377–88; 2007
18. Bozluolcay M, Nalbantoglu M, Senel GB, Karadeniz D: What Does One Sleep-Onset REM Period during either Nocturnal Polysomnography or Multiple Sleep Latency Test Mean in Differential Diagnosis of Central Hypersomnias? *J Clin Neurophysiol*; 32: 364–368; 2015
19. Brown RE, Stevens DR, Haas HL: The physiology of brain histamine, *Prog. Neurobiol.* 63; 637–672; 2001
20. Cairns A, Bogan R: Prevalence and clinical correlates of a short onset REM period (SOREMP) during routine PSG. *SLEEP* 2015; 38(10):1575–1581; 2015
21. Carsakon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook P, Keenan S: Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepi- ness. *Sleep.* 9:519; 1986
22. Chemelli, Richard M. et al.: Narcolepsy in orexin Knockout Mice *Cell*, Volume 98, Issue 4, 437 – 451; 1999
23. Chervin RD et al.: Comparison of the results of the Epworth Sleepiness Scale and the Multiple Sleep Latency Test. *Journal of Psychosomatic Research*, Volume 42, Issue 2, 145 – 155; 1997
24. Dahmen N, Bierbauer J, Kasten M: Increased prevalence of obesity in narcoleptic pa- tients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 251, 85-89, 2001
25. Dahmen N: Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie der Tagesschläfrigkeit, Uni Med Bremen, 2006
26. Dauvilliers Y, Baumann C, Carlander B, et al.: CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine- Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 74(12):1667-1673. doi:10.1136/jnnp.74.12.1667; 2003
27. Dauvilliers Y, Bisser S, Chapotot F, Vatunga G, Cespuglio R, Josenando T, Buguet A: Hypocretin and human African trypanosomiasis. *SLEEP* 2008;31(3):348-354; 2008
28. Dauvilliers Y, Delallée N, Jaussent I, et al.: Normal Cerebrospinal Fluid Histamine and tele- Methylhistamine Levels in Hypersomnia Conditions. *Sleep* 2012;35(10):1359-1366. doi:10.5665/sleep.2114; 2012

29. Dauvilliers Y, Evangelista E, Lopez R: Absence of c-Aminobutyric Acid-A Receptor Potentiation in Central Hypersomnolence Disorders. *ANN NEUROL*; 80:259-268; 2016
30. Dauvilliers Y, Gosselin A: Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy–cataplexy. *Neurology* January 13, 2004 vol. 62 no. 1 46-50; 2004
31. Dauvilliers Y, Lopez R, Ohayon M, Bayard S: Hypersomnia and depressive symptoms: Methodological and clinical aspects. *BMC Med.*;11:78; 2013
32. Dauvilliers Y, Paquereau J, Bastuji H, Drouot X, Weil JS, Viot-Blanc V: Psychological health in central hypersomnias: the French Harmony study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80:636–41; 2009
33. Dauvilliers Y: Differential diagnosis in hypersomnia. *Curr Neurol Neurosci Rep*: 156–6210.1007/s11910-996-0039-2; 2006
34. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al.: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*; 95:322–7; 1998
35. Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin:
http://www.dgsm.de/fachinformationen_fragebogen_epworth.php
36. Drakatos P, Patel K, Thakar C, William A: Sleep-stage sequencing of sleep-onset REM periods in MSLT predicts treatment response in patients with narcolepsy. *Sleep Res*. 25, 203–210, 2016
37. Drakatos P, Suri A, Higgins SE, et al.: Sleep stage sequence of sleep onset REM periods in the hypersomnias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 84:223–7; 2013
38. Duden, Wörterbuch medizinischer Fachbegriffe 9. Überarbeitete und ergänzte Auflage. ISBN 978-3-411-04619-5 (Redaktionelle Leitung: Ulrich Kilian). Dudenverlag Mannheim/Zürich 2012
39. Ebrahim I, Sharief M, de Lacy S, et al.: Hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy and primary hypersomnia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74(1):127-130. doi:10.1136/jnnp.74.1.127; 2003
40. Freedman N, Benca R: Quantifying sleep. Up to date 2012
41. Freedom T: Hypersomnia. *Disease a month*. 57: 353-363; 2001
42. Fronczek C, Baumann CR, Lammers GJ, Bassetti CL, Overeem S: Hypocretin/Orexin disturbances in neurological disorders, *Sleep Med Rev*, 13, pp. 9–22; 2009
43. Galbiati A, Abutalebi J, Iannacocone S, Borsa VM: The effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Idiopathic Hypersomnia: a pilot sstudy. *Arch Ital Biol*. 2016 Apr. 1; 154 (1):1-5
44. Goldbart A, Peppard P, Finn L, et al.: Narcolepsy and predictors of positive MSLTs in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 37:1043–51; 2014

45. Guilleminault C, Brooks S: Idiopathic hypersomnia: a neurological dilemma. *Sleep Medicine Review*. 5:347–349; 2001
46. Guilleminault C, Mondini S: Mononucleosis and chronic daytime sleepiness: a long-term follow-up study. *Archives of internal medicine* 146.7: 1333-1335; 1986
47. Hallmayer J et al.: Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nature genetics* 41.6: 708-711; 2009
48. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, et al.: Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 42:786–9; 2010
49. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr. A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine: *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications*, 1st ed.: Westchester Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2007
50. Johns M: A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*; 14(6):540–5; 1991
51. Jones BE, Hassani OK: The Role of Hcrt/Orx and MCH Neurons in Sleep-Wake State Regulation. *Sleep* 2013;36(12):1769-1772 doi:10.5665/sleep.3188; 2013
52. Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, et al.: CSF Histamine Contents in Narcolepsy, Idiopathic Hypersomnia and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep* 2009;32(2):181-187; 2009
53. Khan Z, Trotti LM: Central Disorders of Hypersomnolence. *CHEST* 2015; 148 (1): 262 – 273; 2015
54. Kim T, Lee JH, Lee CS, Yoon IY: Different fates of excessive daytime sleepiness: survival analysis for remission. *Acta Neurol Scand* 2016: 134: 35–41
55. Kok SW, Overeem S, Visscher TL, Lammers GJ, Seidel JC, Pijl H, Meinders AE: Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity. *Obesity Res.*, 11 (9), 1147-1154, 2003
56. Kretzschmar U, Werth E, Sturzenegger C: Discriminating diagnostic findings in disorders with excessive daytime sleepiness. *Journal of sleep research* 15-174, 2015
57. Kretzschmar U, Werth E, Sturzenegger C: Which diagnostic findings in disorders with excessive daytime sleepiness are really helpful? A retrospective study. *Journal of sleep research* 25;307-313, 2016
58. Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X et al.: Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med.*, 2011, 12: 550–556

59. Lecendreux M, Bruni O, Franco P et al.: Clinical experience suggests that modafinil is an effective and safe treatment for paediatric narcolepsy. *J. Sleep Res.*, 2012, 21: 481–483
60. Lee MG, Hassani OK, Jones BE: Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 2005;25:6716–6720. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1887-05. 2005
61. Leu-Semenescu S, De Cock VC, Le Masson VD, et al.: Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy: contrasts with Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2011;12:497–504
62. Leu-Semenescu S, et al.: French Consensus. Idiopathic Hypersomnia: Investigation and follow up. *Revue neurologique* (2016), <http://dx.doi.org/10.2016/j.neurol.2016.09.015>
63. Leu-Semenescu S, Louis P, Arnulf I: Benefits and risk of sodium oxybate in idiopathic hypersomnia versus narcolepsy type 1: a chart review. *Sleep Medicine*, Elsevier; *Sleep Medicine* 17, 38–44; 2016
64. Li J, Hu Z, Lecea L: The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions. *British Journal of Pharmacology* 2014;171(2):332-350. doi:10.1111/bph.12415
65. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin XY et al.: The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98: 365–376; 1999
66. Littner MR et al.: Standard of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005; 28:113–21
67. Luca G et al.: Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *Journal Sleep Research* 2013
68. Mayer G et al.: Modafinil for the treatment of idiopathic hypersomnia – results of a randomized, double-blind, placebo controlled study *Sleep Medicine*, Volume 14, e202; 2013
69. Mayer G, Lammers GJ: The MSLT: More Objections than Benefits as a Diagnostic Gold Standard? *Sleep* 2014; 37(6):1027-1028. doi:10.5665/sleep.3748
70. Mayer G: *Narkolepsie: Genetik - Immungenetik - motorische Störungen*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 2000
71. Meza-Vargas S, Giannouli E, Younes M: Enhancements to the multiple sleep latency test. *Nature and Science of Sleep* 2016; 8, 145-158
72. Mignot E, Lammers G, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S et al.: The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*; 59:1553–6210.1001/archneur.59.10.1553; 2002
73. Mignot E, Lin L, Finn L et al.: Correlates of sleep-onset REM periods during Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain*, 2006, 129:1609-23

74. Mignot E, Lin L, Rogers W, et al.: Complex HLA-DR and -DQ Interactions Confer Risk of Narcolepsy-Cataplexy in Three Ethnic Groups. *American Journal of Human Genetics* 2001; 68(3):686-699
75. Mignot E, Young T, Lin L, Finn L: Nocturnal sleep and daytime sleepiness in normal subjects with HLA-DQB1*0602. *Sleep*. 1999; 22:347–352
76. Mignot E: A Practical Guide to the Therapy of Narcolepsy and Hypersomnia Syndromes. *Neurotherapeutics* 2012; 9(4):739-752. doi:10.1007/s13311-012-0150-9
77. Monaco C et al.: French Consensus Type 1 and type 2 Narcolepsy: Investigations and follow up. *Revue neurologique*, <http://dx.doi.org/10.2016/j.neurol.2016.09.016>; 2016
78. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C et al.: Standards of Practice Committee of the AASM. Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2007;30(11):1445-1459
79. Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Schmidtman I, Mayer G, Keller-Stanislawski B: Incidence of narcolepsy in Germany. *SLEEP* 2015; 38(10):1619–1628
80. Ohayon MM, Dauvilliers Y, Reynolds CF: Operational Definitions and Algorithms for Excessive Sleepiness in the General Population: Implications for DSM-5 Nosology. *Archives of General Psychiatry* 2012; 69(1):71-79. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1240
81. Oka Y, Inoue Y, Kanbayashi T et al.: Narcolepsy without cataplexy: 2 subtypes based on CSF hypocretin-1/orexin-A findings. *Sleep*. 2006; 29:1439–43
82. Ozaki A, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Usui A et al.: Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: Comparison between patients on psychostimulants, drug-naive patients and the general Japanese population. *Sleep Med* 13: 200–206; 2012
83. Penzel T, Peter H, Hermann P: *Schlafstörungen; Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 27*, Robert Koch Institut Berlin, Bonn 2005
84. Peter H, Penzel T, Peter JH: *Enzyklopädie der Schlafmedizin*, Springer Heidelberg 2007
85. *Pharmazeutische Zeitung online: Modafinil aus der BTM Pflicht entlassen: 11/2008*, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH
86. Pizza F, Ferri R, Poli F, Vandi S, Cosentino FI, Plazzi G: Polysomnographic study of nocturnal sleep in idiopathic hypersomnia without long sleep time. *J Sleep Res* 2013; 22(2):185–9610.1111/j.1365-2869.2012.01061

87. Pizza F, Moghadam KK, Vandi S et al.: Daytime continuous polysomnography predicts MSLT results in hypersomnias of central origin. *J Sleep Res.* 2013; 22:32–40
88. Pizza F, Tartarotti S, Poryazova R, Baumann C, R, Bassetti C, L, Sleep-Disordered Breathing and Periodic Limb Movements in Narcolepsy with Cataplexy: A Systematic Analysis of 35 Consecutive Patients. *Eur Neurol* 2013;70:22-26
89. Pressman M, Basner R, Benca R: Stages and architecture of normal sleep. Up to date, 2011
90. Pschyrembel W, Dornblüth O: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 265.Auflage. De Gruyter, Berlin. 2014
91. Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968
92. Roth B, Guilleminault C, Dement W, Passouant P: Functional Hypersomnia, New York: Spectrum Publication 1976
93. Roth B: Narcolepsy and hypersomnia: review and classification of 642 personally observed cases. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr.* 1976
94. S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen. *Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin.* Bd. 13, Supplement 1, November 2009, S. 4- 160
95. Saper CB, Scammell TE, Lu J: Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005 c;437(7063):1257–1263
96. Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Sugiura T, Matsushima E: Comparison of clinical characteristics among narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic DQB1*0602 finding. *Sleep Med* 2009; 10:961–966 hypersomniawithout long sleep time, focusing on HLA-DRB1*1501
97. Sforza E, Gaudreau H, Petit D, Montplaisir J: Homeostatic sleep regulation in patients with idiopathic hypersomnia. *Clin Neurophysiol.* 111:277–82; 2000
98. Sonka K, Susta M, Billiard M: Narcolepsy with and without cataplexy, idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a cluster analysis, *Sleep Medicine*, doi: 10.1016/j.sleep.2014.09.016; 2015
99. Sowa N: Idiopathic Hypersomnia and Hypersomnolence Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Psychosomatics* 2016: 57:152–164
100. Soya A, Song YH, Kodama T, Honda Y, Fujiki N, Nishino S: CSF histamine levels in rats reflect the central histamine neurotransmission. *Neuroscience letters* 2008; 430(3):224-229

101. Spiegelhalder K, Backhaus J, Riemann D: Schlafstörungen. Fortschritte der Psychotherapie, Hogrefe 2011
102. Staedt J, Riemann D: Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen. 1. Auflage 2007, W.Kohlhammer, Stuttgart
103. Steinberg R, Weeß HG, Landwehr R: Schlafmedizin – Grundlagen und Praxis 2.Auflage Uni Med Bremen 2010
104. Sturm A, Clarenbach P: Schlafstörungen, Checkliste der aktuellen Medizin, Thieme Verlag Stuttgart 1997
105. Sutcliffe JG, de Lecea L: The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res* 2000;62:161–8
106. Tafti M, Lammers GJ, Dauvilliers Y, Overeem S, Mayer G, Nowak J, Pfister C, Dubois V, Eliaou JF, Eberhard HP, Liblau R, Wierzbicka A, Geisler P, Bassetti CL, Mathis J, Lecendreux M, Khatami R, Heinzer R, Haba-Rubio J, Feketeova E, Baumann CR, Kutilik Z, Tiercy JM: Narcolepsy-associated HLA class I alleles implicate cell-mediated cytotoxicity. *SLEEP* 2016; 39(3):581–587
107. Takei Y, Komada Y, Namba K, Sasai T, Nakamura M, Sugiura T, Hayashida K: Differences in findings of nocturnal polysomnography and multiple sleep latency test between narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2011
108. Tanaka S, Honda M: IgG abnormality in narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *PLoS One*. 2010; 5(3):e9555
109. The International Classification of Sleep Disorders (ICSD). 2 ed: American Academy of Sleep Medicine; 2005
110. The International Classification of Sleep Disorders (ICSD). 3 ed: American Academy of Sleep Medicine; 2014
111. The International Classification of Sleep Disorders (ICSD): American Academy of Sleep Medicine; 1990
112. The International Classification of Sleep Disorders revised: American Academy of Sleep Medicine; 1997
113. Trotti LM, Staab BA, Rye DB: Test-Retest Reliability of the Multiple Sleep Latency Test in Narcolepsy without Cataplexy and Idiopathic Hypersomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2013; 9(8):789-795. doi:10.5664/jcsm.2922

114. Vernet C, Arnulf I: Idiopathic Hypersomnia with and without Long Sleep Time: A Controlled Series of 75 Patients. SLEEP, Vol. 32, No. 6,753-759; 2009
115. Vyse TJ: Narcolepsy and the T-cell receptor. Nature genetics 41.6: 640-641; 2009
116. Weeß, H-G: Die schlaflose Gesellschaft: Wege zu erholsamem Schlaf und mehr Leistungsvermögen, Schattauer Verlag, 25.02.2016
117. Winkelmann J, Kimura M: Genetics of sleep disorders. Handbook of Clinical Neurology, Vol.99(3rd edition),681-693. Elsevier 2011
118. Zschocke S, Hansen HC: Klinische Elektroenzephalographie. Springer Verlag 2.Auflage 2002

12. Abbildungsverzeichnis

- Abb 1: Altersabhängige Veränderung der Schlafphasen: Spiegelhalder K, Backhaus J, Riemann D: Schlafstörungen. Fortschritte der Psychotherapie, Hogrefe 2011 (101)
- Abb 2: Frequenzbereiche der EEG Wellen und Charakteristika in der Augenbewegung und im EMG: Steinberg R, Weeß HG, Landwehr R: Schlafmedizin – Grundlagen und Praxis 2.Auflage Uni Med Bremen 2010 (103)
- Abb 3: Veränderung der Schlafarchitektur im Laufe des Lebens (103)
- Abb 4: Schematische Darstellung der zerebralen Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus: Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005c;437(7063):1257–1263 (95)
- Abb 5: ESS Test Beispiel: Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin: http://www.dgsm.de/fachinformationen_frageboegen_epworth.php (35)
- Abb 6: Schematische Anordnung der EEG Elektroden: Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr. A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine: The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.: Westchester Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2007 (49)
- Abb 7: Schematische Anordnung der EOG und EMG, sowie der zentralen EEG Elektroden (103)
- Abb 8: Darstellung einer polysomnographischen Aufzeichnung: Penzel T, Peter JH: Schlafstörungen, Gesundheitsberichterstattung – Themenhefte Heft 27, Robert Koch Institut, 10/2005 (83)
- Abb 9: Polysomnographische Darstellung eines Patienten mit OSAS mit typischer Apnoephase (Pfeil) und Aufweckreaktion nach Atemstillstand (Balken in EEG Ableitung): Weeß, H-G: Die schlaflose Gesellschaft: Wege zu erholsamem Schlaf und mehr Leistungsvermögen, Schattauer Verlag, 25.02.2016 (116)
- Abb 10: Tabellarische Darstellung der Diagnosekriterien der NT 1, NT 2 und IHS
- Abb 11: Übersichtsdarstellung der Studienziele
- Abb 12: Schema des Patientenkollektiv mit Anzahl der Patienten mit einem ESS über zehn Punkten und einem PLMI unter 15/h

Abb 13: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv in Prozent in den vier Kohorten

Abb 14: Altersverteilung im Gesamtkollektiv: Abszisse: Alter in Gruppen von zehn Jahren, Ordinate: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe

Abb 15: Graphische Darstellung der Varianz der Punktzahl im ESS in den vier Kohorten im Boxplot. Q25 und Q75 der Ergebnisse begrenzt durch die Box, Minimum und Maximum sind dargestellt durch Enden der vertikalen Linie und der Median durch den hellgrauen horizontalen Balken

Abb 16: Prozentualer Anteil der OSAS-Patienten mit einer Punktzahl über zehn (hellgrau) und unter zehn (dunkelgrau) im ESS

Abb 17: Tabellarische Darstellung der polysomnographischen Daten der vier Kohorten mit dem in der Varianzanalyse ermittelten p. Hervorgehoben sind die Ergebnisse mit einem $p < 0.05$

Abb 18: Anteil der Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung in Prozent in der NT-1-, NT-2- und IHS-Gruppe

Abb 19: Prozentuale Aufteilung der Schlafstadien N1 und N2 aus denen SOREMP hervorgehen im MSLT der NT 1-Kohorte

Abb 20: Prozentuale Aufteilung der Schlafstadien N1 und N2 aus denen SOREMP hervorgehen im MSLT der NT 2-Kohorte

Abb 21: Boxplot zur Darstellung der Ergebnisse der Hypocretinwerte im Liquor cerebrospinalis in der Kohorte NT 1, NT 2 und IHS. Q25 und Q75 werden durch die Box begrenzt, Minimum und Maximum der Werte durch das jeweilige Ende der vertikalen Linie und der Median durch den Balken

13. Danksagung

Mein Dank gilt im Besonderen Herrn Prof. Dr. Geert Mayer für die langjährige Betreuung, Motivation und den hochfrequentierten Austausch in Bezug auf diese Arbeit. Von seiner immensen klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung durfte ich lernen und profitieren.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch Frau Cathleen Dörr, die in vielen Telefonaten und Mails mir jederzeit hilfreich zur Seite stand, wie auch der Rest des Teams der Hephata Klinik Schwalmstadt.

In der technischen Auswertung stand mir die Firma SOMNO-Medics hilfreich zur Seite.

Von Herzen möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich im Prozess der Arbeit auf ganz verschiedene Art und Weise unterstützen und motivierten.

14. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Liste der Lehrenden der Universitätsklinik Gießen und Marburg

Adamkiewicz	Decher	Grimm	Kircher
Bartsch	Del Rey	Grundmann	Klose
Bauer	Dersch	Häußerman	Knipper
Baum	Dietz	Hegele	Knorrenschild
Baumann	Dinges	Hertl	Koczulla
Becker	Dodel	Heverhagen	Koehler
Bertoune	Donner-Banzhoff	Heyse	Köhler
Best	Eienbröker	Hoffmann	König
Bette	Eikmann	Hofmann	Koolman
Bliemel	El-Zayat	Homberg	Kortus-Götze
Bösner	Ellenrieder	Hoyer	Krüger
Braun	Fendrich	Hundt	Kühnert
Brehm	Feuser	Jerrentrup	Kussin
Burchert	Fuchs- Winkelmann	Josephs	Librizzi
Cetin	Geks	Kann	Lill
Czubayko	Görg	Kanngießer	Löffler
Dannlowski	Gress	Kill	Lohoff
Daut		Kinscherf	Lüers

Mahnken	Nimphius	Röhm	Strik
Maier	Nimsky	Rosenow	Tackenberg
Mayer	Oberkircher	Rost	Vogelmeier
Mand	Oertel	Ruchholtz	Wagner
Maschuw	Olbert	Schäfer	Waldegger
Maurer	Oliver	Schieffer	Weihe
Mayer	Pagenstecher	Schierl	Werner
Meissner	Peterlein	Schu	Westermann
Metzelder	Plant	Schütz	Wilhelm
Milani	Preisig-Müller	Sekundo	Wollmer
Moll	Renz	Sevinc	Wrocklage
Moosdorf	Richter	Sohlbach	Wulf
Müller	Richter (2)	Sommer	Zentgraf
Mutters	Rierra- Knorrenschild	Steininger	Ziering
Neubauer		Stief	
Neumüller	Ries	Stiewe	

Liste der Lehrenden der Universidad Miguel Hernandez Alicante

Alio Sanz

Severa Ferrandiz

Leiva Santana

Quereda Segui

Juste Ruiz

Perez Galvez

Liste der Lehrenden Universität Passau

Hau

Wernsmann

Esser

Müßig

15. Anhang

Gesamtkollektiv ohne Einschränkungen in Bezug auf Alter, BMI, ESS

NT 1			NT2			IHS			OSAS		
Alter	BMI	ESS									
53	29,86	23	21	19,59	18	28	17,92	14	57	27,44	12
41	34,05	19	19	26,06	17	21	23,39	18	34	26,32	14
42	21,26	21	37	25,8	16	21	36,3	4	46	28,68	14
34	32,72	18	45	23,36	19	39	23,15	19	51	32,97	11
37	28,26	20	20	21,22	16	21	19,79	14	18	24,22	2
34	19,38	14	24	24,18	13	46	46,29	15	35	29,32	7
39	26,57	22	41	41,8	16	51	31,77	21	43	30,49	19
18	29,73	13	48	23,55	12	30	31,56	6	59	23,62	2
27	30,56	22	29	21,31	17	40	31,25	12	32	28,09	9
43	29,43	10	25	20,42	16	27	25,08	10	42	26,23	9
36	25,44	18	39	23,03	18	20	22,21	13	38	29,7	16
21	31,02	17	24	21,37	17	34	23,12	17	48	21,51	17
22	19,59	13	34	27,14	16	19	20,61	14	64	19,45	14
22	25,15	19	54	34,68	18	18	24,31	14	19	39,64	9
36		11				31	24,91	16	27	26,51	14
17		12				33	21,05	19	62	21,06	6
36						42	21,91	13	33	23,36	4
						31	26,53	18	40	28,4	2
						21	30,42		41	28,68	12
									45	42,93	17
									44	24,34	15
									44	29,34	11
									42		4
									50		

Gesamtkollektiv ohne Einschränkungen in Bezug auf PSG

NT 1 ohne Einschränkungen in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
313	14,3	13	9	13,5	82	51	95	1	0
410	34,5	19	20	11	90	54	95	1	0
393,5	76	33	35	26	96,8	87	89	15	4,1
381,5	22,5	6	12	12,5	82	32	95	5	0
370	7	43	6	4,1	93,2	142,5	98	1	0
365	55,5	33	24	9,3	97,1	72	98	1	45,2
443	62	110	55	23	86,4	40	94	4,3	15
367	26,5	69	26	21	87	8	96	3	11,6
331	69	30	27	12,3	92	0,01	93	1,5	5,1
366	79	72	43	6	80,9	50,5	92	5,1	59,7
415	8,5	53	12	3	81	337	96	3,8	11,8
395	13,5	42	14	10	97,2	147	95	0,7	10,3
343	82,5	89	38	25	95	13	95	1,4	39,2
466	26,5	178	30	5	80,4	0,5	93	8,2	4,7
419	89,5	82	34	7,17	94	66	98	14,2	9,3
356	10	41	13	1,3	82	52	95	0,1	0
					96	39,3		1,9	

NT 2 ohne Einschränkungen in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
414	17	190	16	7,5	96	68	93	1	1
380	10	10,7	13	9	97	53	97	2	0
363	32	21	10	5,5	91,7	63,5	96	1	2,9
389	20	2	13	8	95	39,5	95	10	0
382	7	198	6	3	98,2	49	97	0,5	1,4
351	26,3	99	28	10	90,6	107	96	1	4,3
370	65,1	68	37	4,2	84,2	20,3	94	0	5,5
372	18	69	26	6,9	94	5	96	4	2,4
390	21	52	24	7	93	40	95	3,8	0,3
375	11	33	11	11,9	94	79	97	0,3	1,7
381	36	50	20	22	88	93	95	1	15,6
336	6	47	8	0	98,2	0,8	96	0,5	1,4
407	6,5	121	12	3	98	61	95	3	14
353	13	21	10	3	96	9	94	0,7	0,7

IHS ohne Einschränkungen in Bezug auf PSG

TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
387	5,5	3	17	4	94,5	134	96	3	0
383	10	23	24	10,5	90	217	96	3	9,6
332	29	26	8	31	92	130	94	2	2,3
401	6,4	10	42,5	16	90,2	157	97	3	4,6
345	6	105	9	7	97,1	73	96	0	2,4
381	5	603	7	10	93	128	94	1	0
324	8,2	45	34	3	91,8	72	94	2	0
346	83	109	15	16,5	75,4	68	96	0,5	7,4
337	7	14	24	20	88	147	92	1	0
387	11,9	27	56	5	87,1	107	94	5	0
388	30	0	21	39	92,7	103	97	0	0,9
346	2,5	225	6	27,5	89,3	64,5	96	0	0
368	17	144	12	9	96	152	96	0	0,6
412,5	1	15	5	19	94,7	105	96	1	1,7
369	31	24,8	13	19	92	180	94	4	2,4
390	6	48	10	2,2	97,7	165	97	0	0
367	36,5	6	34	1	91	78,5	94	1	0
367	2,42	151	3	15	99	52	95	1	0
423	1,4	3	6	15	95	107	97	4	12

OSAS ohne Einschränkungen in Bezug auf PSG

TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
370	26	19	23	9	89,4	153	91	0,2	2,3
330,5	32,5	76	23	49	80,8	118	96	5	0
399	34	5	27	15,6	90,4	47	92	12,6	0,2
362,5	21,5	27	13	15,5	87,1	70,5	96	0	0
400,5	91	12	24	12,5	96,5	23	95	2	0
293	29	277	21	18,5	72,5	108,5	94	5	0
470	206	12	39	14	91,6	68	95	11,1	9,8
236	12	21	7	12,5	52	314,5	90	2	4,6
346	9	4	10	25	90,4	63	91	6	0
318	13	3	16	68,5	80,4	88	94	1	0
340	47	43	20	6	90	49	96	2,3	5,8
387	26,5	74	29	17	86	73	95	5	0
375	5,5	38	7	24	89	67	96	0,8	6
369	14,5	18	19	15,5	90,8	98	96	0	0
423	62	3	25	19,5	92,1	20	97	8	0
253	22	114	22	30,5	73,2	60,5	92	6	5,1
318	41	6	18	34	87,1	52	94	7,3	2,3
294	23	26	18	39,5	78,5	139,5	94	1	0
329	132,5	79	26	29,5	86,1	132	95	0	0
232	36	97	39	85	63	116	93	10,8	0
402	93,5	131	39	11	89	74	92	7	7,6
276	31	120	28	44	69,8	299	95	0,7	13,2
343	29	20	18	8	90	151	93	21	0
349				27	92,3	42	92	3	14,3

Gesamtkollektiv mit einem ESS>10 und einem PLMI<15 in Bezug auf Alter, BMI, ESS

NT 1			NT 2			IHS			OSAS		
Alter	BMI	ESS									
53	29,86	23	37	25,8	16	28	17,92	14	57	27,44	12
41	34,05	19	45	23,36	19	39	23,15	19	34	26,32	14
42	21,26	21	41	41,8	16	46	46,29	15	46	28,68	14
34	32,72	18	48	23,55	12	51	31,77	21	51	32,97	11
37	28,26	20	29	21,31	17	40	31,25	12	43	26,23	19
34	19,38	14	24	21,37	17	34	23,12	13	38	29,7	16
27	30,56	22	34	27,14	16	31	24,91	14	48	19,45	17
43	29,43	10	54	34,68	18	33	21,05	16	64	26,51	14
36	25,15	19				42	21,91	19	27	28,4	14
36		12				31	26,53	13	33	28,68	12
									45	42,93	17
									44	24,34	15
									44		11

Gesamtkollektiv mit einem ESS>10 und einem PLMI<15 in Bezug auf PSG

NT 1 mit einem ESS>10 und PLMI<15 in Bezug auf PSG										
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n	
313	14,3	13	9	13,5	82	51	95	1	0	
410	34,5	19	20	11	90	54	95	1	0	
393,5	76	33	35	26	96,8	87	89	15	4,1	
381,5	22,5	6	12	12,5	82	32	95	5	0	
370	7	43	6	4,1	93,2	142,5	98	1	0	
367	26,5	69	26	21	97,1	72	96	1	11,6	
331	69	30	27	12,3	92	0,01	93	1,5	5,1	
466	26,5	178	30	5	80,9	50,5	93	5,1	4,7	
356	10	41	13	1,3	94	66	95	14,2	0	
					96	39,3		1,9		

NT 2 mit einem ESS>10 und PLMI<15 in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
363	32	21	10	5,5	91,7	63,5	96	1	2,9
389	20	2	13	8	95	39,5	95	10	0
370	65,1	68	37	4,2	84,2	20,3	94	0	5,5
372	18	69	26	6,9	94	5	96	4	2,4
390	21	52	24	7	93	40	95	3,8	0,3
336	6	47	8	0	98,2	0,8	96	0,5	1,4
407	6,5	121	12	3	98	61	95	3	14
353	13	21	10	3	96	9	94	0,7	0,7

IHS mit einem ESS>10 und PLMI<15 in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
387	5,5	3	17	4	94,5	134	96	3	0
401	6,4	10	42,5	16	90,2	157	97	3	4,6
381	5	603	7	10	93	128	94	1	0
324	8,2	45	34	3	91,8	72	94	2	0
337	7	14	24	20	88	147	92	1	0
346	2,5	225	6	27,5	89,3	64,5	96	0	0
369	31	24,8	13	19	92	180	94	4	2,4
390	6	48	10	2,2	97,7	165	97	0	0
367	36,5	6	34	1	91	78,5	94	1	0
367	2,42	151	3	15	99	52	95	1	0

OSAS mit einem ESS>10 und PLMI<15 in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
370				9	89,4	153	91	0,2	2,3
330,5	26	19	23	49	80,8	118	96	5	0
399	32,5	76	23	15,6	90,4	47	92	12,6	0,2
362,5	34	5	27	15,5	87,1	70,5	96	0	0
470	29	277	21	14	91,6	68	95	11,1	9,8
340	13	3	16	6	90	49	96	2,3	5,8
387	47	43	20	17	86	73	95	5	0
375	26,5	74	29	24	89	67	96	0,8	6
423	14,5	18	19	19,5	92,1	20	97	8	0
318	22	114	22	34	87,1	52	94	7,3	2,3
232	132,5	79	26	85	63	116	93	10,8	0
402	36	97	39	11	89	74	92	7	7,6
276	93,5	131	39	44	69,8	299	95	0,7	13,2
343	31	120	28	8	90	151	93	21	0

NT 1, NT 2, IHS ohne Einschränkungen in Bezug auf Alter, BMI, ESS

NT 1			NT 2			IHS		
Alter	BMI	ESS	Alter	BMI	ESS	Alter	BMI	ESS
53	29,86	23	21	19,59	18	28	17,92	14
41	34,05	19	19	26,06	17	21	23,39	18
42	21,26	21	37	25,8	16	21	36,3	4
34	32,72	18	45	23,36	19	39	23,15	19
37	28,26	20	20	21,22	16	21	19,79	14
34	19,38	14	24	24,18	13	46	46,29	15
39	26,57	22	41	41,8	16	51	31,77	21
18	29,73	13	48	23,55	12	30	31,56	6
27	30,56	22	29	21,31	17	40	31,25	12
43	29,43	10	25	20,42	16	27	25,08	10
22	25,44	13	39	23,03	18	34	23,12	13
22	31,02	11	24	21,37	17	19	20,61	17
17	19,59	12	34	27,14	16	18	24,31	14
36	25,15		54	34,68	18	31	24,91	14
						33	21,05	16
						42	21,91	19
						31	26,53	13
						21	30,42	18

NT 1, NT 2, IHS ohne Einschränkungen in Bezug auf PSG

NT 1 ohne Einschränkungen in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
313	14,3	13	9	13,5	82	51	95	1	0
410	34,5	19	20	11	90	54	95	1	0
393,5	76	33	35	26	82	32	89	5	4,1
381,5	22,5	6	12	12,5	93,2	142,5	95	1	0
370	7	43	6	4,1	97,1	72	98	1	0
365	55,5	33	24	9,3	86,4	40	98	4,3	45,2
443	62	110	55	23	87	8	94	3	15
367	26,5	69	26	21	92	0,01	96	1,5	11,6
331	69	30	27	12,3	80,9	50,5	93	5,1	5,1
366	79	72	43	6	81	337	92	3,8	59,7
415	8,5	53	12	3	97,2	147	96	0,7	11,8
395	13,5	42	14	10	95	13	95	1,4	10,3
343	82,5	89	38	25	80,4	0,5	95	8,2	39,2
466	26,5	178	30	5	94	66	93	14,2	4,7
419	89,5	82	34	7,17	82	52	98	0,1	9,3
356	10	41	13	1,3	96	39,3	95	1,9	0

NT 2 ohne Einschränkungen in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
414	17	190	16	7,5	96	68	93	1	1
380	10	10,7	13	9	97	53	97	2	0
363	32	21	10	5,5	91,7	63,5	96	1	2,9
389	20	2	13	8	95	39,5	95	10	0
382	7	198	6	3	98,2	49	97	0,5	1,4
351	26,3	99	28	10	90,6	107	96	1	4,3
370	65,1	68	37	4,2	84,2	20,3	94	0	5,5
372	18	69	26	6,9	94	5	96	4	2,4
390	21	52	24	7	93	40	95	3,8	0,3
375	11	33	11	11,9	94	79	97	0,3	1,7
381	36	50	20	22	88	93	95	1	15,6
336	6	47	8	0	98,2	0,8	96	0,5	1,4
407	6,5	121	12	3	98	61	95	3	14
353	13	21	10	3	96	9	94	0,7	0,7

IHS ohne Einschränkungen in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
387	5,5	3	17	4	94,5	134	96	3	0
383	10	23	24	10,5	90	217	96	3	9,6
332	29	26	8	31	92	130	94	2	2,3
401	6,4	10	42,5	16	90,2	157	97	3	4,6
345	6	105	9	7	97,1	73	96	0	2,4
381	5	603	7	10	93	128	94	1	0
324	8,2	45	34	3	91,8	72	94	2	0
346	83	109	15	16,5	75,4	68	96	0,5	7,4
337	7	14	24	20	88	147	92	1	0
387	11,9	27	56	5	87,1	107	94	5	0
388	30	0	21	39	92,7	103	97	0	0,9
346	2,5	225	6	27,5	89,3	64,5	96	0	0
368	17	144	12	9	96	152	96	0	0,6
412,5	1	15	5	19	94,7	105	96	1	1,7
369	31	24,8	13	19	92	180	94	4	2,4
390	6	48	10	2,2	97,7	165	97	0	0
367	36,5	6	34	1	91	78,5	94	1	0
367	2,42	151	3	15	99	52	95	1	0
423	1,4	3	6	15	95	107	97	4	12

NT 1, NT 2, IHS ohne Einschränkungen in Bezug auf MSLT

NT 1 ohne Einschränkungen in Bezug auf MSLT						
Einschlaflatenz /Min MW	Anzahl Test/n	Anzahl SOREMP /n	SOREMP Schlafstadium	SOREMP aus N1/n	SOREMP aus N2/n	SOREMP aus Wach/n
7,2	5	0				
1,2	5	5	N1, N2, N1, N2, N2	2	3	
29,6	5	0				
5,2	5	4				
4,6	5	2				2
2,1	5	0				
3,6	5	2	N2, N2	0	2	
2,05	5	5	N2, N2, N2, N2, N2	0	5	
3,37	5	4	N1, N1, N1, N1	4	0	
8	5	1	N1	1	0	
3,08	5	2	N1, N1	2	0	
1,01	5	5	N1, N2, N1, N2, N2	2	3	
2,04	5	3	N2, N2, N1	1	2	
2,53	5	5	N1, N1, N1, N1, N2	4	1	
8,2	5	0				
15,58	5	0				
2,8	5	4				

NT 2 ohne Einschränkungen in Bezug auf MSLT						
Einschlaflatenz /Min	Anzahl	SOREMP				
MW	Anzahl Test/n	SOREMP /n	Schlafstadium	SOREMP aus N1/n	SOREMP aus N2/n	
3,5	5	4	N1, N2,N1,N1	3	1	
3,4	5	5	N2,N1,N1,N2,N2	2	3	
3,9	5	5	N1,N1,N1,N1,N1	5	0	
4,5	5	5	N2,N2, N1, N2,N2	1	4	
2,8	5	4	N1,N1,N1,N1	4	0	
8,4	5	2	N1,N1	2	0	
3,5	5	4	N1,N1,N1,N1	4	0	
6,5	5	4	N2,N2,N2,N2	0	4	
2	5	2	N1,N1	2	0	
6,2	5	2	N1, N1	2	0	
6	5	3	N2,N2,N2	0	2	
2,7	5	5	N1,N1,N2,N2,N2	2	3	
2,25	5	2	N2, N2	0	2	
3,48	5	3	N2,N2,N2	0	3	

IHS ohne Einschränkungen in Bezug auf MSLT					
Einschlaflatenz /Min	Anzahl	SOREMP aus		SOREMP aus	
MW	Anzahl Test/n	SOREMP /n	SOREMP Schlafstadium	N1/n	N2/n
4,3	5	0			
6,4	5	0			
3,6	5	1			
4,1	5	0			
4,9	4	0			
6,2	5	0			
5,6	5	0			
7,8	5	0			
3,5	5	0			
7,5	5	0			
5,5	5	0			
6,3	5	0			
7,3	5	1	N1	1	0
6,4	5	0			
5	5	0			
4,2	5	0			
2,8	5	0			
5,8	5	1	N1	1	0
5,6	5	0			

NT 1, NT 2, IHS mit einem ESS>10 und einem PLMI<15 in Bezug auf Alter, BMI, ESS

NT1			NT2			IHS		
Alter	BMI	ESS	Alter	BMI	ESS	Alter	BMI	ESS
53	29,86	23	21	19,59	18	28	17,92	14
41	34,05	19	19	26,06	17	21	23,39	18
42	21,26	21	37	25,8	16	39	23,15	19
34	32,72	18	45	23,36	19	21	19,79	14
37	28,26	20	20	21,22	16	46	46,29	15
34	19,38	14	24	24,18	13	51	31,77	21
18	29,73	13	41	41,8	16	40	31,25	12
27	30,56	22	48	23,55	12	20	22,21	13
43	29,43	10	29	21,31	17	34	23,12	17
21	25,44	17	25	20,42	16	19	20,61	14
22	19,59	13	24	21,37	17	18	24,31	14
36	25,15	19	34	27,14	16	31	24,91	16
17		11	54	34,68	18	33	21,05	19
36		12				42	21,91	13
						31	26,53	18
						21	30,42	

NT 1, NT 2, IHS mit einem ESS>10 und einem PLMI<15 in Bezug auf PSG

NT 1 mit einem ESS>10 und einem PLMI<15 in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
313	14,3	13	9	13,5	82	51	95	1	0
410	34,5	19	20	11	90	54	95	1	0
393,5	76	33	35	26	96,8	87	89	15	4,1
381,5	22,5	6	12	12,5	82	32	95	5	0
370	7	43	6	4,1	93,2	142,5	98	1	0
443	62	110	55	23	97,1	72	94	1	15
367	26,5	69	26	21	87	8	96	3	11,6
331	69	30	27	12,3	92	0,01	93	1,5	5,1
415	8,5	53	12	3	80,9	50,5	96	5,1	11,8
395	13,5	42	14	10	97,2	147	95	0,7	10,3
466	26,5	178	30	5	95	13	93	1,4	4,7
419	89,5	82	34	7,17	94	66	98	14,2	9,3
356	10	41	13	1,3	82	52	95	0,1	0
					96	39,3		1,9	

NT 2 mit einem ESS>10 und einem PLMI<15 in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
414	17	190	16	7,5	96	68	93	1	1
380	10	10,7	13	9	97	53	97	2	0
363	32	21	10	5,5	91,7	63,5	96	1	2,9
389	20	2	13	8	95	39,5	95	10	0
382	7	198	6	3	98,2	49	97	0,5	1,4
351	26,3	99	28	10	90,6	107	96	1	4,3
370	65,1	68	37	4,2	84,2	20,3	94	0	5,5
372	18	69	26	6,9	94	5	96	4	2,4
390	21	52	24	7	93	40	95	3,8	0,3
375	11	33	11	11,9	94	79	97	0,3	1,7
336	6	47	8	0	98,2	0,8	96	0,5	1,4
407	6,5	121	12	3	98	61	95	3	14
353	13	21	10	3	96	9	94	0,7	0,7

IHS mit einem ESS>10 und einem PLMI<15 in Bezug auf PSG									
TST/Min	WASO/Min	AnzArousal/n	AnzWach/n	SL/Min	SE in%	REML/Min	O2Sätt in%	AHI/n	PLMI/n
387	5,5	3	17	4	94,5	134	96	3	0
383	10	23	24	10,5	90	217	96	3	9,6
401	6,4	10	42,5	16	90,2	157	97	3	4,6
345	6	105	9	7	97,1	73	96	0	2,4
381	5	603	7	10	93	128	94	1	0
324	8,2	45	34	3	91,8	72	94	2	0
337	7	14	24	20	88	147	92	1	0
388	30	0	21	39	92,7	103	97	0	0,9
346	2,5	225	6	27,5	89,3	64,5	96	0	0
368	17	144	12	9	96	152	96	0	0,6
412,5	1	15	5	19	94,7	105	96	1	1,7
369	31	24,8	13	19	92	180	94	4	2,4
390	6	48	10	2,2	97,7	165	97	0	0
367	36,5	6	34	1	91	78,5	94	1	0
367	2,42	151	3	15	99	52	95	1	0
423	1,4	3	6	15	95	107	97	4	12

Hypocretine aus dem Liquor cerebrospinalis in pg/ml NT 1, NT 2 und IHS

NT 1	NT 2	IHS
38,7	380	284
37	123	350
10	238	197,73
14	288	252
97	117	179
145	169	291
98	264	132
63	198	203
152		
80		
178		

Einzelwerte, Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SW) des Alters, BMI, ESS und der MSLT-Daten im Vergleich bei den Patienten mit intermediären Hypocretinergebnissen (110-200 pg/ml) in der NT-1-, NT-2,- und IHS-Gruppe

	Hypocretin	Alter	BMI	ESS	MSLT Latenz MW	Anzahl Test	SOREMP	SOREMP aus N1	SOREMP aus N2
NT 1	145	34	19,38	14	2,1	5	2		
	178	22	25,44	13	2,04	5	3	1	2
	152	36		19	7,8	5	2		
MW	158,33	30,67	22,41	15,33	4,11	5	2,33	1	2
SW	14,19	6,18	3,03	2,62	2,89	0	0,47	0	0
NT 2	117	24	24,18	13	8,4	5	2	2	0
	169	41	41,8	16	3,5	5	4	4	0
	198	29	21,31	17	2	5	2	2	0
	123	39	23,03	18	6	5	3	0	2
MW	151,75	33,25	27,58	16	4,975	5	2,75	2	0,5
SW	33,43	7,01	8,27	1,87	2,44	0	0,83	1,41	0
IHS	197,73	27	25,08	10	7,5	5	0		
	179	33	21,05	16	4,2	5	0		
	132	31	26,53	13	5,8	5	1	1	0
MW	169,58	30,33	24,22	13	5,83	5	0,33	1	
SW	27,65	2,94	2,32	2,45	1,34	0	0	0	

Einzelwerte, Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SW) der PSG-Daten im Vergleich bei den Patienten mit intermediären Hypocretinergebnissen (110-200 pg/ml) in der NT-1-, NT-2-, und IHS-Gruppe

	TST	WASO	AnzArousal	AnzWach	SL	SE	REML	O2Sätt	AHI	PLMI
NT 1	370	7	43	6	4,1	97,1	72	98	1	0
	395	13,5	42	14	10	95	13	95	1,4	10,3
	466	26,5	178	30	5	94	66	93	14,2	4,7
MW	410,33	15,67	87,67	16,67	6,37	95,37	50,33	95,33	5,53	5
SW	40,66	8,12	63,88	9,98	2,6	1,29	26,51	2,05	6,13	4,21
NT 2	351	26,3	99	28	10	90,6	107	96	1	4,3
	370	65,1	68	37	4,2	84,2	20,3	94	0	5,5
	390	21	52	24	7	93	40	95	3,8	0,3
	381	36	50	20	22	88	93	95	1	15,6
MW	373	37,1	67,25	27,25	10,8	88,95	65,075	95	1,45	6,425
SW	14,54	17,04	19,61	6,3	6,78	3,26	35,96	0,71	1,42	5,63
IHS	387	11,9	27	56	5	87,1	107	94	5	0
	390	6	48	10	2,2	97,7	165	97	0	0
	367	2,42	151	3	15	99	52	95	1	0
MW	381,33	6,77	75,33	23	7,4	94,6	108	95,33	2	0
SW	10,21	3,91	54,19	23,51	5,49	5,33	46,18	1,25	2,16	0