

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE
KOMM.: PROF. DR. FELIX SCHLACHETZKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DIE MISMATCH NEGATIVITY (MMN) ALS INDIKATOR MÜDIGKEITS- BZW.
SCHLÄFRIGKEITSASSOZIIERTER AUFMERKSAMKEITSDEFIZITE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marietta Schuller

2017

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE
KOMM.: PROF. DR. FELIX SCHLACHETZKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DIE MISMATCH NEGATIVITY (MMN) ALS INDIKATOR MÜDIGKEITS- BZW.
SCHLÄFRIGKEITSASSOZIIERTER AUFMERKSAMKEITSDEFIZITE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marietta Schuller

2017

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Ulrich Bogdahn
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Wetter
Tag der mündlichen Prüfung:	16.04.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung in die Thematik	6
1.1	Schlafstörungen und assoziierte Erkrankungen	6
1.2	Verkehrsmedizinische Aspekte.....	7
2	Theoretischer Hintergrund	8
2.1	Terminologie in der Schlafmedizin.....	8
2.2	Messung und Quantifizierung von Schläfrigkeit und Aufmerksamkeit	10
2.2.1	Selbstbeurteilungsskalen.....	10
2.2.1.1	Stanford Sleepiness Scale (SSS)	10
2.2.1.2	Epworth Sleepiness Scale (ESS).....	11
2.2.1.3	Tiredness Symptoms Scale (TSS).....	12
2.2.2	Neurophysiologische Testverfahren	13
2.2.2.1	Multipler-Schlaf-Latenz-Test (MSLT)	13
2.2.2.2	Maintenance-of-Wakefulness-Test (MWT)	14
2.2.2.3	Alpha-Attenuation-Test (AAT).....	15
2.2.2.4	Pupillographie, Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST)	16
2.3	Elektroenzephalographie (EEG)	18
2.4	Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)	21
3	Fragestellung	24
3.1	Zielsetzung: Validierung der MMN als Standard-Parameter in der Schlafmedizin	24
3.2	Primäre Hypothese: negative Korrelation der MMN mit dem PUI	24
3.3	Sekundäre Hypothese: negative Korrelation der MMN mit den Punktwerten der SSS und TSS.....	24
4	Paradigma und Methoden	25
4.1	Probanden	25
4.2	Selbstbeurteilungsskalen: SSS, ESS, TSS.....	25
4.3	MMN-Untersuchungsparadigma	26

4.3.1	Untersuchungsbedingungen, Ablauf.....	26
4.3.2	EEG.....	26
4.3.3	Audiologie.....	27
4.3.4	Pupillographie.....	27
4.4	Datenanalyse EEG.....	28
4.5	Statistische Berechnung.....	28
5	Ergebnisse.....	29
5.1	Datenbeschreibung.....	29
5.2	Wertekorrelation.....	31
5.2.1	MMN und PUI.....	31
5.2.2	MMN und SSS.....	32
5.2.3	MMN und TSS.....	33
5.2.4	PUI und SSS.....	34
5.2.5	PUI und TSS.....	35
6	Diskussion.....	36
6.1	Primäre Hypothese: Korrelation von MMN und PUI.....	36
6.2	Sekundäre Hypothese: Korrelation von MMN und Selbstbeurteilungsskalen (SSS, TSS).....	41
6.2.1	MMN und SSS.....	41
6.2.2	MMN und TSS.....	42
6.3	Korrelation von PUI und Selbstbeurteilungsskalen (SSS, TSS).....	42
6.4	Störanfälligkeiten.....	44
6.4.1	Fehlerquellen PUI.....	44
6.4.2	Fehlerquellen MMN.....	45
7	Zusammenfassung, Ausblick.....	47
8	Literaturverzeichnis.....	48
9	Abkürzungsverzeichnis.....	54
10	Abbildungsverzeichnis.....	56

11	Tabellenverzeichnis	57
12	Anhang	58
13	Lebenslauf	61
14	Danksagung	62

1 Einführung in die Thematik

1.1 Schlafstörungen und assoziierte Erkrankungen

Ein nicht erholsamer Schlaf beeinträchtigt das gesundheitliche Wohlempfinden und hat Auswirkungen auf das soziale und berufliche Leben und die Lebensqualität. Die hierbei zugrundeliegenden Schlafstörungen sind vielgestaltig und in der Bevölkerung weit verbreitet. In einer in Deutschland 2004 durchgeführten repräsentativen Umfrage konnte erhoben werden, dass 24 % der Frauen und 13% der Männer an Ein- oder Durchschlafstörungen leiden [Meier 2004]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Befragung in Allgemeinarztpraxen mit einer Prävalenz von 20 %, wobei hier die Beschwerde „Schlaflosigkeit“ mit einer Beeinträchtigung am Tage assoziiert sein musste [Wittchen et al. 2001].

Das Phänomen Schlafstörung ist also häufig. Die Begriffe „Müdigkeit“ und „Schläfrigkeit“ sind umgangssprachlich allgegenwärtig. Eine klare Abgrenzung als eigenständiges Krankheitsbild erfolgt jedoch selten. Vielmehr stehen oft die fassbaren organischen Leiden im Vordergrund und die Beeinträchtigung des Schlafes rückt als Begleiterscheinung in den Hintergrund.

Dessen ungeachtet gibt es eine Vielzahl an definierten Schlaf-Wach-Störungen, welche in der zuletzt 2014 revidierten internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) zusammengefasst wurden. Hier sind bis zu 88 verschiedene Krankheitsentitäten unterteilt, was im Ansatz das breite Spektrum der Schlafmedizin widerspiegelt [Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), AWMF Leitlinie 2009]. Unterschieden werden Insomnie, schlafbezogene Atmungsstörungen, zentrale Störungen mit Tagesschläfrigkeit, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen, Parasomnien, schlafbezogene Bewegungsstörungen und andere Schlafstörungen als Restkategorie. Die Klassifikation berücksichtigt hier auch Schlaf-Wach-Störungen, welche primär durch andere Erkrankungen bedingt sind. Zu nennen sind unter anderem z. B. schlafbezogenen Epilepsien, psychiatrische oder primär internistische Erkrankungen. Es ist also offensichtlich, dass bei der Diagnose und Therapie von Schlafstörungen eine fächerübergreifende, interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig ist.

1.2 Verkehrsmedizinische Aspekte

Ein langfristiges Schlafdefizit mit unzureichender Erholung über Nacht wirkt sich auf die Leistungs-, Reaktions- und Konzentrationsfähigkeit aus, was nicht zuletzt aus verkehrsmedizinischer Sicht fatale Folgen nach sich ziehen kann.

In einer Untersuchung von Langwieder über schwere Unfälle mit Todesfolge auf bayrischen Autobahnen wurde als direkt unfallauslösendes Ereignis mit 24 % „Müdigkeit“ bzw. „Einschlafen am Steuer“ angegeben [Langwieder 1991]. Die polizeilich erfassten Unfallursachen waren am häufigsten Geschwindigkeitsüberschreitungen, an zweiter Stelle stand – noch vor Alkoholmissbrauch – Übermüdung als Unfallursache. Eine aktuellere Untersuchung der Bundesanstalt für Straßenwesen mit Schwerpunkt auf Übermüdung und Ablenkung beim Unfallhergang konnte ähnliche Ergebnisse bei schweren LKW Unfällen erheben. Hier wurde in 19 % Übermüdung als Unfallursache festgestellt; unter Hinzunahme der Kategorie „Aufmerksamkeitsstatus“ standen ca. 1/3 (32 %) aller erfassten Unfälle in Zusammenhang mit „Müdigkeit“ und „Unaufmerksamkeit“ [Evers 2005]. Umso erstaunlicher ist es, dass erst 2014 in der überarbeiteten Neuauflage der Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung die Symptomatik „Tagesschläfrigkeit“ aufgenommen wurde [Bundesanstalt für Straßenwesen, BASt 2014].

Die Brisanz dieser Thematik ist also offenkundig. Infolge der Beurteilung von Fahrtauglichkeit bzw. Feststellung der Fahruntauglichkeit ergeben sich für die Betroffenen oft weitreichende persönliche und berufliche Konsequenzen.

Als statistisch belegter Risikofaktor für die Verursachung von Unfällen gilt die Tageszeit. Die Unfallstatistiken zeigen einen Anstieg der Verkehrsunfälle in den Zeiten zwischen 2.00 und 5.00 Uhr, sowie zwischen 14.00 und 16.00 Uhr. Parallelen finden sich zu tageszeitabhängigen Leistungstiefs entsprechend der zirkadianen Rhythmik mit Aufmerksamkeitsdefiziten und folglich vermehrt Unfällen [Howard 2004]. Diese Unfalhäufung in den frühen Morgenstunden und nachmittags betrifft alle gleichermaßen. Also sowohl gesunde als auch an Schlafstörungen leidende Verkehrsteilnehmer.

Inwieweit für Verkehrsteilnehmer mit Schlaf-Wachstörungen ein erhöhtes Unfallrisiko besteht, ist am besten bei den schlafbezogenen Atmungsstörungen untersucht, insbesondere beim obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom. Ein unbehandeltes Schlaf-

Apnoe-Syndrom mit folglich erhöhter Tagesschläfrigkeit ist mit einem erhöhten Risiko für Unfälle im Straßenverkehr und „Beinahe-Zusammenstößen“ vergesellschaftet [Karimi et al. 2014, de Mello et al. 2013, Tregear et al. 2009, Ward et al. 2013]. In einer Untersuchung von Terán-Santos et al. konnte gezeigt werden, dass vermehrte Apnoen im Schlaf mit einem bis zu 6-fach erhöhtem Unfallrisiko einhergehen [Terán-Santos et al. 1999]. Eine Korrelation zwischen dem Apnoeindex als Parameter für den Schweregrad des Apnoesyndroms und erhöhten Unfallraten durch Einschlafen am Steuer konnte ebenfalls in einer Untersuchung von Arita et al. bestätigt werden [Arita et al. 2015].

Die Assoziation von Verkehrsunfällen bei Schlaf-Apnoe-Syndrom ist belegt, eine Übertragung auf andere Schlafstörungen scheint plausibel, sodass ein nicht erholsamer Schlaf per se als Risikofaktor gelten kann [de Mello et al. 2013].

Die Problematik ist ins Bewusstsein der Öffentlichkeit gerückt und macht Aufklärungsprogramme und Präventionskampagnen notwendig. Voraussetzung dafür sind die Erkennung von Risikogruppen und valide diagnostische Verfahren, um Tagesschläfrigkeit bzw. zugrunde liegende Erkrankungen erkennen und behandeln zu können.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Terminologie in der Schlafmedizin

Die häufig unstrukturierte Anwendung verschiedenster unterschiedlicher, teils konträrer teils bedeutungsgleicher Begriffe im Zusammenhang mit der Schlafmedizin erschwert eine systematische Auseinandersetzung mit der Thematik. Eine scharfe Abgrenzung von wissenschaftlichen Termini und alltagsgebräuchlichem Wortschatz gelingt auch in der Fachliteratur selten. Hinzu kommen Begriffe aus dem englischen Sprachgebrauch („alertness“, „vigilance“, „attention“, „fatigue“, „sleepiness“, „drowsiness“), welche kaum sinnvoll ins Deutsche übersetzt werden können [Oken et al. 2006, Weeß et al. 1998].

Beispielhaft für diese vorherrschende Begriffsverwirrung sind die allgegenwärtigen Begriffe „Müdigkeit“ und „Schläfrigkeit“, welche im Sprachgebrauch oft synonym verwendet werden. Eine klare Definition und Abgrenzung dieser beiden Begriffe

voneinander ist zum Verständnis von Schlaf-Wach-Störungen notwendig. Müdigkeit (engl.: „fatigue“) meint einen Zustand des subjektiven Empfindens von Mattigkeit im Sinne von Erschöpfung; es besteht eine Funktionseinschränkung, welche sich sowohl in Minderung der Kognition, psychischer Stabilität als auch in körperlicher Erschöpfung äußern kann. Wichtig hierbei ist, dass dies auch unabhängig von einer zugrunde liegenden Schlafstörung auftreten kann. Schläfrigkeit (engl.: „sleepiness“) meint in Abgrenzung hierzu einen Zustand, welcher durch eine Minderung der Nachtschlafqualität oder -quantität hervorgerufen wird [AASM, DGSM, Weeß et. al 2000].

Ähnlich schwierig sind die Definitionen für Aufmerksamkeit bzw. Aufmerksamkeitsprozesse. Nach wie vor wird hier zur Erklärung das Modell von Posner und Rafal von 1987 favorisiert. Hierbei wird konzeptionell in eine unbewusste und bewusste Komponente unterschieden. Der unbewusste Teil wird als zentralnervöse Aktivierung bezeichnet und meint die Bereitschaft des zentralen Nervensystems auf externe und interne Stimuli zu reagieren. Sie umfasst eine tonische und eine phasische Komponente. Die tonische Aktivierung meint eine allgemeine Grundaktivierung („Grad der Wachheit“), während die phasische Aktivierung die Fähigkeit beschreibt, auf einen Reiz hin das Aktivierungsniveau passager zu erhöhen. Die unbewusste zentralnervöse Aktivierung bildet die Basis für die bewusste Aufmerksamkeit, welche in Vigilanz, selektive und geteilte Aufmerksamkeit unterteilt wird. Vigilanz beschreibt einen Zustand der Daueraufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum, der es ermöglicht auch bei monotonen Tätigkeiten aufmerksam zu bleiben und – wenn nötig – auf seltene Reize adäquat zu reagieren.

Selektive Aufmerksamkeit meint die Fähigkeit, eine Selektion relevanter Reize aus der Summe aller auf das Individuum eintreffender Reize vorzunehmen bzw. irrelevante Reize zu vernachlässigen. Geteilte Aufmerksamkeit beinhaltet die schnelle, automatisierte und kontrollierte Informationsverarbeitung von mehreren parallelen Reizquellen [Posner, Rafal 1987, Weeß et al. 1998].

2.2 Messung und Quantifizierung von Schläfrigkeit und Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeitsprozesse unterliegen verschiedensten physiologischen Systemen, modulierenden Faktoren und äußeren Einflüssen. Der Schlaf-Wach-Zustand wird durch neuronale Netzwerke gesteuert, durch zirkadiane Rhythmik reguliert und durch hormonelle Veränderungen, sowie durch das limbische System beeinflusst. Nicht zu unterschätzen sind ferner verhaltensspezifische Einflüsse wie Motivation und kognitive Voraussetzungen auf Aufmerksamkeit und den Grad der Wachheit. Es ist somit nicht verwunderlich, dass bei diesem multidimensionalen Phänomen der Aufmerksamkeit zur Messung der selbigen ebenfalls eine Reihe – im besten Falle sich ergänzende – Messverfahren notwendig sind [Oken et al. 2006, Schwartz, Roth 2008, Weeß et al. 2000].

Zur Messung von (Tages-)Schläfrigkeit und Störungen der zentralnervösen Aktivierung stehen eine Vielzahl an Testbatterien und Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Man muss hierbei zwischen objektivierbaren, neurophysiologischen Tests und subjektiven Fragebögen zur Selbstbeurteilung unterscheiden. Eine hohe Akzeptanz und Verbreitung in der praktischen Schlafmedizin unter den neurophysiologischen Testverfahren haben der Multiple-Schlaf-Latenz-Test (MSLT) und der Maintenance-of-Wakefulness-Test (MWF). Zudem existieren eine Reihe von verhaltensbasierten, neuropsychologischen Tests, wie z. B. der „Wilkinson Addition test“, computerbasierte Programme zur Reaktionszeitmessung oder Fahrsimulationsprogramme. Bei den subjektiven Testverfahren stehen Selbstbeurteilungsskalen in unterschiedlichsten Formen zu Verfügung; zu nennen seien hier nur exemplarisch die Stanford Sleepiness Scale (SSS), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Tiredness Symptoms Scale (TSS), Sleep Wake Activity Inventory und Karolinska Sleepiness Scale [Bliwise 2001, Weeß et al. 2000]. Im Folgenden werden einige der oben genannten Testverfahren vorgestellt und näher beschrieben.

2.2.1 Selbstbeurteilungsskalen

2.2.1.1 Stanford Sleepiness Scale (SSS)

1972 von Hoddes und Kollegen entwickelt ist die Stanford Sleepiness Scale ein in der Schlafmedizin häufig eingesetzter Fragebogen zur Selbsteinschätzung der

Wachheit bzw. Schläfrigkeit [Hoddes et al. 1973]. Auf einer siebenstufigen Skala reichen die Antworten zur Selbsteinschätzung des Grades der Wachheit von „aktiv, wach“ bis „nahe dem Einschlafen“. Die Angaben sind Momentaufnahmen zu dem jeweiligen Befragungszeitpunkt. Ein Vorteil ist, dass die Befragung zu verschiedenen Zeitpunkten am Tag wiederholt und somit auch über den Tag verteilt eine Abschätzung der Schläfrigkeit gegeben werden kann. Anwendbar ist der Fragebogen sowohl bei Normalpersonen, als auch in wissenschaftlichen Settings bei Probanden mit Schlafdeprivation und nicht zuletzt auch bei Patienten mit Schlafstörungen. Nachteilig ist – wie bei allen subjektiven Testverfahren – die Abhängigkeit von der Introspektion des zu Testenden. [Mittler et al. 1996, Weeß et al. 2000]

2.2.1.2 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Ein weiterer Fragebogen zur Erfassung der Schläfrigkeit wurde von Johns 1991 entwickelt, die Epworth Sleepiness Scale. Hier wird ebenfalls in einem Fragebogenformat die Einschlafneigung des Probanden in bestimmten Situationen erfragt. Die Situationen umfassen alltagsrelevante Szenarien, wie z. B. das „Fahren in einem Auto als Beifahrer“ oder „ein Buch lesen im Sitzen“. Je nach Einschlafneigung wird anhand eines Punktesystems von 0 - 3 (0 = keine Einschlafneigung, 3 = hohe Einschlafneigung) ein Score errechnet, welcher als Maß der Tagesschläfrigkeit gilt. Zu erwähnen ist, dass hier im Gegensatz zur Stanford Sleepiness Scale die Schläfrigkeit nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt erfasst wird, sondern die Schläfrigkeit über einen längeren Zeitraum wiedergegeben wird. Dies ermöglicht eine Abschätzung der Schläfrigkeit ohne Einfluss der aktuellen Situation oder tageszeitlichen Schwankungen [Johns 1991].

Untersuchungen zeigten, dass die Ergebnisse der ESS mit Schlaflatenzmessungen korrelieren und Therapieeffekte bei z. B. atmungsbezogenen Schlafstörungen widerspiegeln. So wurde bei Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom im Vergleich zu gesunden Probanden nach Therapieeinleitung durch CPAP-Maske eine Normalisierung in der ESS erreicht, was nahelegt, dass Veränderungen in der Schläfrigkeit durch dieses Testverfahren reflektiert werden können [Johns 1991/1992, Mittler et al. 1996]. Man geht bei diesem Testverfahren insgesamt von einer hohen Reliabilität aus. Vorteilhaft sind ferner die alltagsrelevanten, verhaltensspezifischen Items, welche eine Vergleichbarkeit zwischen den Probanden

erleichtern und zugleich Auskunft über mögliche charakteristische, krankheitsspezifische Symptome geben.

Voraussetzung für eine adäquate Selbsteinschätzung der Probanden ist jedoch, dass die geschilderten Alltagssituationen der jeweiligen Testperson geläufig sind und auch tatsächlich erlebt werden. Hier zeigt sich eine Schwäche und Einschränkung der Validität des Testverfahrens, wenn z. B. nach der Einschlafneigung als Fahrer eines PKW gefragt wird, der Proband jedoch z. B. keine Fahrerlaubnis besitzt und somit die geschilderte Situation nicht nachvollziehen kann [Weeß et al. 2000].

2.2.1.3 Tiredness Symptoms Scale (TSS)

Die Tiredness Symptoms Scale stellt ein weiteres Testverfahren zur Selbsteinschätzung dar. Sie beinhaltet eine Checkliste mit 14 Items, welche charakteristische Müdigkeitssymptome beinhaltet. Es wird nach einem „Ja“/„Nein“-Prinzip abgefragt, ob die jeweiligen Symptome zutreffen oder nicht. Das Spektrum der Symptome umfasst dabei physiologische Phänomene, wie z. B. „Gähnen“, als auch neuropsychologische Effekte, wie „Konzentrationsschwierigkeiten“.

Nach dem Punktesystem können maximal 14 Punkte erreicht werden. Anzumerken ist, dass ähnlich wie bei der Stanford Sleepiness Scale nur Momentaufnahmen dargestellt werden und eine Auskunft nur über die jeweilige aktuelle Situation gegeben wird. Folglich ist die Abhängigkeit des Ergebnisses von der Performance des Probanden, der Tageszeit und jeweiligen Situation zu berücksichtigen [Schulz, Volk 1991].

Die in der Arbeit verwendeten Fragebögen in deutscher Übersetzung aus dem Englischen finden sich im Anhang in Kapitel 12 ab Seite 58.

Allen Selbstbeurteilungsskalen ist gemeinsam, dass es sich bei diesen Testverfahren um eine schnelle, einfach durchzuführende Methode ohne apparativen und personellen Aufwand handelt. Jedoch birgt sie auch offensichtliche Nachteile. So muss bei den Probanden ein hohes Maß an Introspektion und Fähigkeit zur Selbsteinschätzung vorausgesetzt werden; einer Verfälschung der Ergebnisse bzw. einer „Simulation“ von Symptomen kann nicht entgegengewirkt werden. Dazu kommt, dass eine Übereinstimmung der Ergebnisse der Selbsteinschätzung mit

objektiven Messmethoden nicht immer zu finden ist und somit schläfrigkeitsassoziierte Defizite über- oder unterschätzt werden. Eine Erklärung hierfür ist sicherlich die Mehrdimensionalität des Phänomens Schläfrigkeit und Müdigkeit, welche – wie bereits erwähnt – sich nicht mit einer einzigen Testmethode darstellen lässt, sondern im Sinne eines multimodalen Konzeptes sich ergänzende Verfahren benötigt.

2.2.2 Neurophysiologische Testverfahren

2.2.2.1 Multipler-Schlaf-Latenz-Test (MSLT)

Als neurophysiologische Testverfahren zur Messung der zentralnervösen Aktivierung gelten EEG-basierte Methoden. Als etabliertes Verfahren gilt der an der Stanford University entwickelte Multiple-Sleep-Latency-Test (Multipler-Schlaf-Latenz-Test, MSLT). Grundlage dieses Verfahrens ist die Annahme, dass die Einschlaf latenz bei vermehrter Schläfrigkeit verkürzt ist und somit als Maß für die (Tages-)Schläfrigkeit gelten kann.

Dieses Konzept wurde erstmals 1977 von Carskadon und Dement zur Messung der Tagesschläfrigkeit vorgeschlagen und seitdem kontinuierlich weiterentwickelt. Der MSLT gilt allgemein als etablierte Methode und zählt in der Schlafmedizin zur Objektivierung von Tagesschläfrigkeit zum Standardrepertoire [Carskadon et al. 1986].

Der Ablauf des MSLT ist standardisiert und wird in einem Schlaflabor unter polysomnographischen Bedingungen durchgeführt. Im Testsetting wird der Patient aufgefordert einzuschlafen. Voraussetzungen sind Schließen der Augen, eine liegende Position im Bett in einem ruhigen, abgedunkelten Raum mit adäquater Raumtemperatur. Gemessen wird dann die Zeitspanne zwischen Abschalten des Lichts und erstem Auftreten von Schlafstadium I. Die EEG-Aufzeichnung wird anschließend über einen Zeitraum von 15 Minuten fortgesetzt. Falls kein Schlaf eintritt, wird die Messung nach 20 Minuten abgebrochen. Die Messungen werden über den Tag verteilt mindestens viermal in Intervallen von mindestens 1,5 Stunden wiederholt. Es erfolgt dann eine Mittelung der erhaltenen Werte. Zielwerte sind die Einschlaf- und REM-Latenz. Eine Einschlaf latenz von weniger als 5 Minuten gilt als deutlicher Hinweis auf eine schwere Tagesschläfrigkeit. Werte zwischen 5-10

Minuten gelten als „Grauzone“ mit mäßiger Schläfrigkeit, Werte über 10 Minuten gelten als unauffällig. Das Auftreten von REM-Schlafepisoden bzw. sleep-onset REM (SOREM) im MSLT ist insbesondere für die Diagnostik der Narkolepsien von Bedeutung.

Einschränkungen in der Aussagekraft des MSLT bestehen in Fehlern bzw. Störfaktoren bei der Durchführung. So hängen die Ergebnisse stark von den bestehenden Untersuchungsbedingungen ab. Sie werden beeinflusst durch Lärmentwicklung, Lichtverhältnisse, Verhalten des Probanden vor und während der Untersuchung und letztlich auch von der Erfahrung des Auswerters. Nicht zu vernachlässigen ist eine gewisse Manipulierbarkeit durch den Probanden. So kann sich die Testperson entgegen der Anweisung willentlich wach halten und somit die Einschlaflatenz erhöhen [Mittler et al. 1996, Weeß et al. 2000].

Auch hinsichtlich der Validität des MSLT gibt es zunehmend Zweifel. Untersuchungen zeigten, dass auch gesunde, nicht schläfrige Personen durchaus eine kurze Einschlaflatenz zwischen 5-10 Minuten aufweisen können. Die Einschlaflatenz bei gesunden männlichen Testpersonen im Alter von 40-49 Jahren lag im Mittel bei 8,0 Minuten. Es konnte also gezeigt werden, dass auch gesunde Personen durchaus eine verkürzte oder grenzwertige kurze Einschlaflatenz aufweisen können, ohne dass hier ein Krankheitswert vorliegt. Man könnte auch postulieren, dass eine schnelle Einschlafneigung im Sinne eines gewünschten schnellen „Abschaltens“ zu Erholungszwecken sogar vorteilhaft ist. Zu berücksichtigen ist außerdem eine geschlechter- und altersspezifische Abhängigkeit. So zeigen gesunde männliche Testpersonen und solche mittleren Alters die kürzesten Einschlaflatenzen [Geisler et al. 1998]. Die Interpretation der Einschlaflatenz ohne weitere klinische oder apparative-diagnostische Angaben ist nach diesen Untersuchungen kritisch zu bewerten [Johns 2000].

2.2.2.2 Maintenance-of-Wakefulness-Test (MWT)

Der Maintenance-of-Wakefulness-Test (MWT), auch Multipler-Wachbleibe-Test genannt, entwickelte sich aus dem MSLT. Im Gegensatz zum MSLT misst der MWT jedoch die Fähigkeit unter einschlaflfördernden Bedingungen wach zu bleiben, also gewissermaßen den „Einschlafdruck“. Die Durchführung des MWT erfordert dabei ähnliche Voraussetzungen wie der MLST. Erforderlich sind Schlaflabor, geschultes

Personal und eine standardisierte Auswertung der Ergebnisse. Der zeitliche Aufwand ist ähnlich hoch. Frühestens zwei Stunden nach dem Erwachen aus dem Nachtschlaf wird der Proband angewiesen wach zu bleiben. Es wird in bequemer, sitzender Position untersucht. Ansonsten sind die äußeren Bedingungen ähnlich wie beim MSLT. Der Proband wird vor Durchführung des Tests explizit darauf hingewiesen, dass keine Handlungen durchgeführt werden dürfen, um sich wach zu halten, wie z.B. Aufstehen, übermäßige Bewegung, Sprechen etc.

Erfasst werden die Einschlaf latenz und das Auftreten von REM Schlaf. Die Messung erfolgt vom Zeitpunkt des Lichtlöschens bis zum ersten Auftreten von Schlafstadium I. Die Beendigung der Messung ist variabel. In der Regel werden drei Epochen kontinuierlicher Schlafstadien abgewartet. Bei fehlendem Schlafeintritt erfolgt der Abbruch der Untersuchung je nach MWT Version nach 20, 30 oder 40 Minuten. Die Messungen werden über den Tag verteilt vier- bis fünfmal in mindestens zwei Stundenintervallen wiederholt [Mitler et al. 1996, Weeß et al. 2000].

Der Fokus beim MWT ist auf die Fähigkeit gerichtet wach zu bleiben und verspricht somit eine Einschätzung des zentralnervösen Aktivierungsgrades, was insbesondere bei der Beurteilung von (Dauer-)Aufmerksamkeit bei monotonen Alltagshandlungen klinische Relevanz hat. Ähnlich wie beim MSLT ist eine Beurteilung von sleep-onset REM bei der Diagnosestellung von Narkolepsien von Interesse.

Zu erwähnen ist, dass zwischen den beiden genannten neurophysiologischen Testverfahren keine gute Korrelation herrscht. Es finden sich zum Teil auch divergente Befunde. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens findet sich im unterschiedlichen Ansatz der Untersuchungsmethoden. Während beim MSLT die Tagesschläfrigkeit („sleepiness“) im Vordergrund steht, ist beim MWT die Fähigkeit wach zu bleiben im Fokus („alertness“). Man kann also vermuten, dass beide Tests unterschiedliche Komponenten messen, welche wiederum verschiedene physiologische Funktionssysteme widerspiegeln [Sangal et al. 1992].

2.2.2.3 Alpha-Attenuation-Test (AAT)

Eine weitere Form EEG-basierter Schläfrigkeitsmessung bietet der Alpha-Attenuation-Test (AAT), welcher von Stampi et al. etabliert wurde [Stampi et al. 1993]. Grundlage dieser Methode ist die Änderung der Alphagrundaktivität im EEG bei Schläfrigkeit im Sinne einer paradoxen Alphaaktivierung bei geöffneten Augen.

Bei in entspannter Wachheit abgeleitetem EEG tritt physiologischerweise nach dem Augenöffnen eine Blockade der Alphaaktivität ein. Die Alphaaktivität wird durch eine schnellere Betaaktivität abgelöst, welche den Übergang in ein anderes Aktivierungsniveau signalisiert. Bei Schläfrigkeit kann diese schnellere Frequenz nach dem Augenöffnen nicht erreicht werden und die Frequenz verharrt im Niveau der Alphaaktivität [Kubicki, Kursawe 2012]. Beim AAT werden diese Veränderungen bzw. das Fehlen der Alphablockierung registriert und quantifiziert. Während der EEG-Ableitung werden auf Anweisung des Untersuchers für jeweils eine Dauer von 60 Sekunden die Augen geöffnet und geschlossen. Dies wird insgesamt achtmal wiederholt. Anschließend wird ein Quotient aus der Alphaaktivitätsdichte bei geschlossenen und geöffneten Augen errechnet, der sogenannte Alpha attenuation coefficient (AAC). Ein geringer AAC korreliert demnach mit einer vermehrten Tagesschläfrigkeit [Alloway et al. 1997].

2.2.2.4 Pupillographie, Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST)

Die Pupillographie ist eine Methode zur Messung des spontanen Pupillenverhaltens und stellt mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) ein verhältnismäßig neues Verfahren zur Messung der zentralnervösen Aktivierung dar. Die Erstbeschreiber des dem PST zugrundeliegenden Phänomens, Lowenstein und Loewenfeld, stellten fest, dass im wachen Zustand die Pupillenweite unter Ausschluss von Lichteinfluss stabil bleibt, es jedoch bei chronischer Müdigkeit zu Fluktuationen des Pupillendurchmessers kommt. Sie nannten dieses Phänomen „fatigue waves“, „Müdigkeitswellen“ [Lowenstein, Loewenfeld 1958].

Die physiologisch-anatomische Grundlage für das spontane Pupillenverhalten im Wachzustand und bei Schläfrigkeit bilden die neuronalen Aktivierungszentren der Formatio reticularis mit besonderer Funktion der noradrenergen Zellgruppe des Locus caeruleus (LC). Dieser Neuronenkomplex beeinflusst das zentralnervöse Aktivitätsniveau und autonome Funktionen wie Herzfrequenz, Blutdruck, elektrische Grundaktivität im EEG und Pupillenweite. Die überwiegend inhibitorischen Projektionen des LC reichen von Bahnen ins limbische und serotonerge System, bis zu Fasern zum Thalamus, Frontalhirn und Parietallappen. Wichtig zum Verständnis des Einflusses des LC auf die Pupillomotorik sind die Verbindungen des LC zu den autonomen Nervenkerne, insbesondere zu den parasympathischen Edinger-

Westphal-Kernen. Der Pupillendurchmesser wird bestimmt durch die duale Innervation sowohl vom parasympathischen als auch vom sympathischen Nervensystem mit den jeweils bekannten entgegengesetzten Effekten auf die Pupillenweite. Allgemein kann man sagen, dass der LC durch Beeinflussung der jeweiligen Alpha-Adrenozeptoren die sympathische Aktivität erhöht und die parasympathische Aktivität hemmt. Dies erklärt den Einfluss des zentralen Aktivierungsgrades auf die Pupillenweite bzw. auch spontane Fluktuationen des Pupillendurchmessers bei wechselnder Aktivität des LC [Samuels, Szabadi 2008, Trepel 2004]. Untersuchungen bestätigten diesen Zusammenhang anhand parallel aufgezeichneter Pupillenfluktuationen und neuronaler Aktivität der LC-Neurone. Eine Abnahme der LC-„Neuronen-Feuerrate“ zeigte konsistent eine Abnahme der Pupillenweite und umgekehrt [Aston-Jones, Cohen 2005].

Die Aufzeichnung von Pupillenoszillationen als Marker für ein wechselndes Aktivierungsniveau scheint somit prädestiniert zu sein, um den Grad der zentralnervösen Aktivierung objektiv zu messen. Eine konstante Pupillenweite stellt hierbei einen hohen Grad der Aktivierung dar. Fluktuationen bzw. die Instabilität des Pupillendurchmessers geben Hinweise auf eine reduzierte Wachheit bzw. Schläfrigkeit.

Aus diesem Konzept entwickelte sich der Pupillographische Schläfrigkeitstest (PST). Bei diesem Testverfahren werden mittels einer Infrarotvideokamera die Pupillenweite und deren Veränderung über einen Zeitraum von 11 Minuten gemessen. Die Messung erfolgt sinngemäß unter Lichtausschluss durch eine lichtdichte Brille. Anschließend erfolgt die Auswertung über eine spezielle Software, wobei zur Quantifizierung der Pupillenschwankungen der Pupillenunruheindex (PUI, mm/min.) errechnet wird. Die niederfrequenten Pupillenoszillationen nehmen hierbei mit dem Grad der Schläfrigkeit zu, der PUI steigt an [Weeß et al. 2000, Wilhelm B. et al. 1996, Wilhelm H. et al. 1998, Schmidt, Fortin 1982].

Die Objektivität des Verfahrens liegt auf der Hand, denn eine willentliche Beeinflussung der Pupillenweite ist nicht möglich. Zudem ist die computergestützte Auswertung der Daten untersucherunabhängig. Weitere Vorteile des PST sind der geringe Zeit- und Materialaufwand. Spezielle Anforderungen wie die eines Schlaflabors (vgl. MSLT oder MWT) sind nicht notwendig und macht eine breite Anwendung möglich.

Einschränkungen bestehen bei Testpersonen mit Pupillenmotilitätsstörungen, höheren Refraktionsfehlern oder intraokularen Eingriffen. Zu beachten ist außerdem die Notwendigkeit einer kompletten Lichtabschirmung der Augen während der Videoaufzeichnung, um die Verfälschung der Messung durch lichtinduzierte Pupillenreaktionen zu vermeiden. Hier liegt eine Fehlerquelle bei der Durchführung des PST [Weeß et al. 2000].

2.3 Elektroenzephalographie (EEG)

Ein wichtiges und in der klinischen Praxis häufig verwendetes Verfahren stellt die Elektroenzephalographie dar. Seit der Entdeckung durch Hans Berger 1929 – mit erstmaliger Aufzeichnung elektrischer Hirnaktivität beim Menschen – wurde die Methode weiterentwickelt und ist trotz zunehmendem Einfluss moderner hochauflösender bildgebender und nuklearmedizinischer Verfahren immer noch fester Bestandteil in der klinischen Praxis. Die Anwendungsmöglichkeiten reichen vom klassischen Einsatz des Erfassens und Klassifizierens aktueller Ereignisse, über die Lokalisierung von epileptogenen Schrittmacherzonen in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik bis hin zur Darstellung krankheitsspezifischer Befunde (z.B. bei metabolischen Enzephalopathien) und zur Prognoseabschätzung bei infausten Erkrankungen. Unentbehrlich ist die Elektroenzephalographie zur Differenzierung unklarer Bewusstseinsalterationen, insbesondere zur Diagnosestellung des non-convulsiven Status epilepticus.

Physiologische Grundlage der Elektroenzephalographie ist die Abbildung von oberflächennah generierten Potentialen bzw. Potentialschwankungen kortikaler Neurone. Großer Vorteil gegenüber bildgebenden Verfahren ist der dynamische Aspekt der Untersuchung. So bietet sich dadurch die Möglichkeit über eine nahezu beliebige Zeitspanne elektrische Hirnaktivität aufzuzeichnen und z. B. durch zusätzliche Techniken wie Provokationsmethoden oder sensorische Aktivierung während der EEG-Registrierung Informationen hinsichtlich der Reagibilität zu erhalten. Hier sei nur beispielhaft der Einsatz auf Intensivstationen oder im Langzeit-EEG-Monitoring erwähnt.

Dass nun die Aufzeichnung von elektrischer Aktivität auch in der Schlafmedizin eine wichtige Rolle spielt ist nachvollziehbar und legt den Einsatz der

Elektroenzephalographie in der Diagnostik von schlafbezogenen Erkrankungen nahe. Eine Form des Einsatzes wurde bereits in den Kapiteln über EEG-basierte neurophysiologische Messinstrumente (MSLT, MWT, AAT) abgehandelt. Im Folgenden soll ausführlicher auf die einzelnen müdigkeits- bzw. schlafspezifischen EEG-Veränderungen eingegangen werden.

Die elektrische Aktivität ist abhängig vom Bewusstseinszustand und dem Grad der Wachheit. Diese Erkenntnis bestand bereits früh nach Einführung des EEGs in die klinische Praxis. Loomis et al. beschrieben schon 1935 die meisten der noch heute gültigen EEG-Phänomene im Schlaf, wie z. B. Schlafspindeln, K-Komplexe und Deltaaktivität. Auch die erste Schlafstadieneinteilung erfolgte 1937 durch Loomis et al., welche bis heute die Grundlage für die Definition von Schlaf und dessen Graduierung bildet [Loomis et al. 1937]. Dement u. Kleitman überarbeiteten 1957 diese erste Schlafstadieneinteilung, welche wiederum 1968 mit der Version von Rechtschaffen u. Kales abgelöst wurde [Dement, Kleitman 1957, Rechtschaffen, Kales 1968]. Es wurden international anerkannte Regeln zur visuellen Schlafstadienbestimmung eingeführt, welche die einzelnen Schlafstadien definieren. Einen erheblichen Einfluss auf die Weiterentwicklung der Klassifikation hatte die Entdeckung der schnellen Augenbewegungen (rapid eye movements, REM) und der Nachweis einer zyklischen Ordnung des Nachtschlafes durch Aserinsky und Kleitman 1953 [Aserinsky, Kleitman 1953, Kubicki, Kursawe 2012].

Schwankungen im Aktivierungsniveau finden zunächst Ausdruck in Frequenzänderungen, Verlangsamung und Amplitudenschwankungen im Oberflächen elektroenzephalogramm. Gemeinsamer Ausgangspunkt für diese Veränderungen ist die Alpha-Grundaktivität als häufigste Form des Ruhegrundrhythmus, welche im Wachzustand bei psychischer und körperlicher Entspannung auftritt. Schlagwort ist hier ein Zustand der „entspannten Wachheit“, welche man bei der Ableitung eines Ruhe-EEGs voraussetzt. Hierbei ist eine bestmögliche Abschirmung von Außenreizen zu beachten [Kubicki, Kursawe 2012, Weeß et al. 2000, Zschocke, Hansen 2012].

Der Übergang von Wachheit in Schlaf zeigt sich zunächst darin, dass sich die Alpha-Grundaktivität aufzulösen beginnt. Es treten langsamere und unregelmäßigere Frequenzen auf. Dieser Zustand der Müdigkeit kann fluktuieren und muss nicht zwangsweise in Schlaf münden. Nach der Schlafstadieneinteilung zählen diese Veränderungen zum Stadium 0 bzw. Wach (W), solange noch über die Hälfte

Alphaaktivität abgeleitet werden kann. EEG Phänomene wie subvigile Betaaktivität und hypnagoge Thetaserien können zu diesem Zeitpunkt ebenfalls auftreten. Ein weiterer Hinweis auf Müdigkeit bzw. Veränderung des Aktivierungsniveaus stellt eine unvollständige oder fehlende Alpha-Blockadereaktion dar. In entspannter Wachheit tritt physiologischerweise bei Augenöffnen ein Frequenzanstieg in den Betabereich auf. Die Alpha-Grundaktivität wird blockiert. Bei Müdigkeit kann dieses Phänomen geringer ausgeprägt sein oder ganz fehlen. Die visuelle Aufmerksamkeit zur Frequenzsteigerung ist reduziert und beim Augenöffnen verbleibt die Alphafrequenz [Kubicki, Kursawe 2012]. Dieses Phänomen bildet die Grundlage des Alpha-Attenuation-Tests und wurde bereits in dem Abschnitt über EEG-basierte, neurophysiologische Messmethoden für Schläfrigkeit erwähnt.

Die Schlafstadien 1-4 werden als Non-REM (NREM) bezeichnet und somit vom REM Schlaf abgegrenzt. Stadium 1 liegt vor, wenn die Alphaaktivität in mehr als der Hälfte von langsameren Theta/Deltafrequenzen abgelöst wird. In spätem Stadium 1 treten sogenannte Vertexwellen, bilaterale negative Transienten mit eng zentral umschriebenem Maximum, auf. Das Stadium 2 ist definiert als Stadium, in welchem zum ersten Mal Schlafspindeln und/oder K-Komplexe detektiert werden können. Hier können auch definitionsgemäß bis zu 20 % Deltaaktivität vorkommen. Die American Academy of Sleep Medicine fasst Stadium 3 und 4 zu Schlafstadium N3 zusammen, welches sich durch einen überwiegenden Deltaschlaf auszeichnet und auch als „slow wave sleep“ bezeichnet wird [AASM 2007, Kubicki, Kursawe 2012]. REM Schlaf ist durch das Auftreten von schnellen Augenbewegungen („rapid eye movements“) und Verlust von Muskeltonus definiert. Bei einem typischen Schlafprofil wechseln sich NREM mit REM Phasen ab, man spricht auch von NREM-REM Zyklen. Um die Zyklik des Schlafes und ggf. Pathologien zu erfassen bedarf es standardisierter Messungen durch die Schlafpolygraphie, obligatorisch sind EEG, Elektroofokulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG). So können Schlafablauf und Schlafstadien im Schlaflabor anhand der oben genannten periodisch wiederkehrenden typischen EEG-Veränderungen erfasst und analysiert werden.

Kubicki u. Kursawe betonen, dass der Übergang vom Wach- in den Schlafzustand nicht eine stetige Abnahme von Leistung darstellt, sondern durch eine stufenweise Neuordnung neuronaler Aktivität eine Veränderung im Funktionszustand anzeigt. Nach dieser Theorie sollte vermieden werden Schlaf nur als reine „Verlangsamung“ der als normal geltenden Wachaktivität zu verstehen, was der Komplexität der EEG-

Veränderungen im Schlaf mit spezifischen Mustern und Periodik nicht gerecht werden würde [Kubicki, Kursawe 2012].

Trotz der oben genannten spezifischen EEG-Veränderung bei Müdigkeit hat sich eine (Langzeit-) EEG-Registrierung zur Abschätzung von Tagesschläfrigkeit nicht durchgesetzt. Dies liegt wohl einerseits an den aufwendigen Untersuchungsbedingungen, andererseits sind für müdigkeitsanzeigende EEG-Veränderungen tagsüber im Wachzustand keine einheitlichen Kriterien definiert. Es gibt nur Vermutungen darüber, inwieweit Vigilanzschwankungen und dadurch bedingte EEG-Veränderungen im Tagesverlauf pathologisch sind [Weeß et al. 2000]. So kann zwar die nächtliche Schlafpolygraphie einen wesentlichen Beitrag zur Einschätzung der Nachtschlafqualität und ggf. spezifischer Schlafstörungen leisten, eine EEG-Aufzeichnung tagsüber jedoch keine sichere Aussage über Tagesschläfrigkeit treffen.

2.4 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) stellen reizabhängige EEG-Veränderungen dar, welche zusätzlich zur Spontanaktivität im EEG auftreten und als Korrelat komplexer Informationsverarbeitung gelten. Vereinfacht ausgedrückt widerspiegeln EKPs kognitive Prozesse, die bei der Reizverarbeitung eine Rolle spielen. Physiologische Grundlage der EKPs sind auf den entsprechenden Reiz hin synchron entladende Neurone, welche charakteristischer Weise niedrige Amplituden (1-30 μV) und unterschiedliche Latenzen (ms) aufweisen. Typischerweise sind diese dadurch meist im Roh-EEG schwer abgrenzbar. Man nutzt daher die Technik der Mittelung (Averaging) multipler, reizkorrelierter EEG-Segmente. Donchin et al. und Rösler definierten exogene bzw. endogene EKPs, welche anhand der Latenz unterschieden werden [Donchin et al. 1978, Rösler 1982]. Die sogenannten exogenen Potentiale treten mit einer Latenz bis ca. 100 ms auf und spiegeln die physikalische Reizverarbeitung im entsprechenden somatosensorischen Kortex wider. Sie werden in der Neurologie benutzt, um die Integrität des entsprechenden Systems zu untersuchen. Sie sind unabhängig vom Bewusstsein. Endogene, ereigniskorrelierte Potentiale treten hingegen ab ca. 100 ms auf und sind abhängig von der Interaktion des Probanden mit dem jeweiligen Stimulus.

Die Mismatch Negativity (MMN) ist eine EKP-Komponente die dann auftritt, wenn in einer sonst homogenen Sequenz von z.B. auditorischen Standardreizen („Standards“) ein Stimulus dargeboten wird, der sich in mindestens einem Stimulusattribut (z.B. Tonhöhe oder Tondauer) vom Standardreiz unterscheidet („Deviant“) [Näätänen et al. 1978, Näätänen et al. 1993]. Das Auftreten der MMN ist dabei unabhängig von einer gerichteten Aufmerksamkeit und zählt zu der Gruppe der endogenen ereigniskorrelierten Potentiale. Typischerweise wird bei der Reizpräsentation der komplementäre Sinneskanal durch eine gänzlich andere Reizdarbietung „blockiert“ [Näätänen et al. 1993, Alain et al. 1994]. Zum Beispiel sieht der Proband einen Film und soll darauf auch seine Aufmerksamkeit fokussieren. Zeitgleich werden Standardreiz und Deviant akustisch dargeboten (sogenanntes „Oddball-Paradigma“). Die MMN kann als Indikator für den Prozess der präattentiven, vorbewussten Devianzerkennung verstanden werden und bildet einen automatischen, auditorischen Diskriminanzprozess ab [Näätänen et al. 1978, Schröger 1997]. Der zugrunde liegende Prozess in der Generierung der MMN spielt eine wichtige Rolle bei der unwillkürlichen Aufmerksamkeitslenkung [Näätänen, Winkler 1999]. Plakatativ ausgedrückt, kann der der MMN zugrunde liegende Mechanismus in handlungsrelevanten Situationen im Sinne eines „call for attention“ Aufmerksamkeitsprozesse anstoßen [Öhmann 1992]. Die Amplitude der MMN reflektiert dabei die Fähigkeit bzw. die „Güte“ der vorbewussten Reizklassenseparation.

Definiert ist die MMN als Differenzpotential. Das durch den Standardton hervorgerufene Potential wird subtrahiert von dem Potential, das durch den Deviant generiert wird. Dargestellt wird dann entweder die Differenzkurve oder seltener die Fläche zwischen den beiden EKP-Kurven. Zur Berechnung kommt entweder der negative Peak der MMN oder die Fläche unter der Kurve der MMN. Zur Veranschaulichung dient die Abbildung 1.

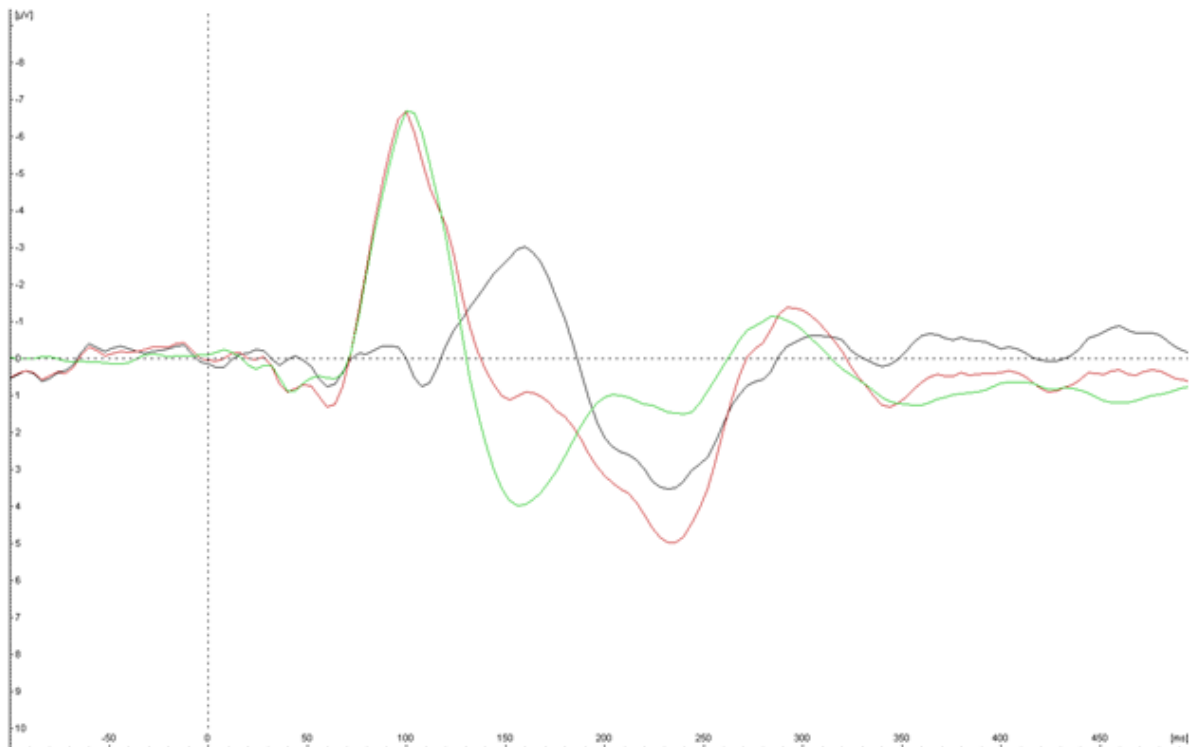


Abbildung 1:

grün: Standardreiz; rot: devianter Reiz; schwarz: Differenzkurve (Deviant – Standard) = Mismatch Negativity (MMN)

Die neuronale Quelle der MMN wird bilateral im primär auditorischen Kortex angenommen [Alho 1995]. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass auch der frontale Kortex an der MMN-Generierung beteiligt ist [Giard et al. 1990, Opitz et al. 2002]. Eine Hypothese dazu besagt, dass das im auditorischen Kortex generierte Devianz-Detektionssignal den frontal gesteuerten Mechanismus der Aufmerksamkeitslenkung triggert [Näätänen 2003].

Seit der Erstbeschreibung ist die MMN zu Fragestellungen aus den Bereichen der Entwicklungspädiatrie, Sprachforschung, Audiologie, Psychiatrie, Neurologie und Intensivmedizin angewendet worden [Übersicht bei Näätänen 2000 und Näätänen 2007].

3 Fragestellung

3.1 Zielsetzung: Validierung der MMN als Standard-Parameter in der Schlafmedizin

Stehen zur Messung und damit Quantifizierung von Störungen der zentralnervösen Aktivierung verschiedene neurophysiologische Methoden zur Verfügung (MSLT, MWT, Pupillographie) so bieten sich für die Messung der Aufmerksamkeit bislang nur neuropsychologische Methoden.

Insbesondere für Aspekte einer „vorbewussten“ Reizselektion und -bewertung, wie sie unter anderem für eine reibungslose Teilnahme am Straßenverkehr notwendig sind, fehlen bislang objektive Untersuchungsparameter. Aus den genannten theoretischen Überlegungen heraus scheint die MMN gerade dazu ideal geeignet. Im typischen Untersuchungsparadigma – wie oben beschrieben – können alltagsrelevante Situationen, bei denen es durch ein Defizit der tonischen Vigilanzregulation zu Störungen der Aufmerksamkeit kommen kann, untersucht werden. Ein Bezug zur vorbereiteten Aufmerksamkeitslenkung scheint deshalb gegeben, da es in dem die MMN auslösenden Untersuchungsparadigma um eine nicht bewusst gesteuerte Reizklassenseparation ohne Vorankündigung geht.

Ziel ist es die Eignung der MMN als Standard-Parameter zu prüfen, um den Einsatz dieser Untersuchung als standardisierte, valide Methode bei spezifischen Fragestellungen insbesondere in der Schlafmedizin zu etablieren.

3.2 Primäre Hypothese: negative Korrelation der MMN mit dem PUI

Die Fläche der MMN korreliert negativ mit dem Ausmaß der Störung der tonischen Vigilanz, ausgedrückt durch den Pupillen-Unruhe-Index der Pupillographie.

3.3 Sekundäre Hypothese: negative Korrelation der MMN mit den Punktwerten der SSS und TSS

Die Fläche der MMN korreliert negativ mit den Punktwerten der Selbstbeurteilungsbögen zur Schläfrigkeit (Stanford Sleepiness Scale, Tiredness Symptoms Scale).

4 Paradigma und Methoden

4.1 Probanden

Die Probanden für das Untersuchungsparadigma rekrutierten sich aus freiwilligen gesunden Teilnehmern, überwiegend altersgleiche Mitstudenten, sowie Freunden und Familienangehörigen. Insgesamt wurden 21 Probanden untersucht. Eine Untersuchung musste von der Auswertung ausgeschlossen werden, da der Proband die Untersuchung kurz nach Beginn abbrach. Drei Untersuchungen mussten aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden, da das Alter der Untersuchten mit 40, 44 und 48 Jahren deutlich außerhalb der Altersspanne der anderen Probanden lag. Die Teilnehmer wurden frühmorgens bzw. nachmittags gemäß des zirkadian bedingten physiologischen Leistungstiefs untersucht. Ziel war es, die Probanden möglichst am Tiefpunkt ihrer Leistungsbereitschaft zu testen bzw. in einer Phase, in der von einer hohen Schläfrigkeit auszugehen war. Grundlage für die gewählten Messzeitpunkte ist die von Chronobiologen angenommene M-förmig verlaufende Leistungskurve innerhalb eines Tages mit Abnahme der Leistungsbereitschaft in den frühen Morgenstunden, sowie nachmittags gegen 15.00 Uhr und in den Nachtstunden [Hildebrandt et al. 1998].

Nach ausführlicher Aufklärung über das Wesen und die Durchführung der Untersuchung, zu der die Probanden nach dem im Votum der Ethikkommission festgelegten Vorgehen ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten, erfolgte zunächst die Abfragung der aktuellen Schläfrigkeit mittels der Selbstbeurteilungsbögen. Anschließend wurde der Pupillographische Schläfrigkeitstest zur Ermittlung des Pupillenunruheindex (PUI) wie von Lüdke und Wilhelm beschrieben durchgeführt [Lüdke et al. 1998, Wilhelm B. et al. 2001a].

Danach erfolgte die EEG-Registrierung mit paralleler visueller und akustischer Stimulation zur Ermittlung der Mismatch Negativität.

4.2 Selbstbeurteilungsskalen: SSS, ESS, TSS

Bei den Probanden erfolgte vor Beginn der Untersuchung die Ermittlung der momentanen Schläfrigkeit mittels der Stanford Sleepiness Scale (SSS), Epworth

Sleepiness Scale (ESS) und Tiredness Symptoms Scale (TSS). Der jeweilige Punktwert wurde ermittelt.

4.3 MMN-Untersuchungsparadigma

4.3.1 Untersuchungsbedingungen, Ablauf

Die Untersuchungen fanden im EEG-Labor der neurologischen Poliklinik der Universität Regensburg statt. Die Probanden wurden in einem abgedunkelten Raum auf einem bequemen Untersuchungssessel platziert. Dem Probanden gegenüber wurde in ca. 2,5 m Entfernung ein Videobildschirm aufgestellt. Es folgte eine 45-minütige Videoaufzeichnung einer PKW-Fahrt durch die Stadt Regensburg (gefilmt aus der Fahrerperspektive) mit der Aufgabe, sich die Stationen der Fahrt zu merken. Eine Befragung danach wurde vorab angekündigt, um die Aufmerksamkeitsfokussierung zu maximieren.

4.3.2 EEG

Mittels einer bei EEG-Ableitungen gängigen elastischen Gummizug-Haube wurden auf dem Kopf der Probanden Ableitelektroden in den Positionen Fz, Cz, Pz, A1 und A2 des internationalen 10/20-Systems angebracht. Durch Reinigung der Kontaktstellen mittels einer EEG-Reinigungspaste und eines gebräuchlichen Hautdesinfektionsmittels wurden die Überleitwiderstände so optimiert, dass diese unter 5 KOhm lagen. Ober- und unterhalb der Augen wurden Klebeelektroden angebracht, um Augen- und Lidbewegungen aufzuzeichnen, um diese im EEG als Artefakte identifizieren zu können. Parallel erfolgte mittels am rechten und linken Oberarm angebrachten Elektroden eine EKG-Aufzeichnung (bipolare Extremitätenableitung), ebenfalls um mögliche EKG-Artefakte zu erkennen. Die quantitative Weiterverarbeitung der Signale insbesondere die reizklassengetrennte Mittelung (averaging) erfolgte offline mit den im EEG-Auswertesystem implementierten Analysetools. Die EEG-Aufzeichnung und die EEG-Analyse erfolgten mit den Systemen bzw. Programmen Vision-Recorder und Vision-Analyser der Fa. Brain Products (www.brainproducts.com).

4.3.3 Audiologie

Parallel zur EEG-Aufzeichnung und zur Fahrsimulation wurden den Probanden über Kopfhörer eine Folge von häufigen Standardreizen (Sinuston 1500 Hz, 150 ms Dauer) und zufällig eingestreuten seltenen Devianten (2000 Hz, 150 ms Dauer) dargeboten. Die Auftretenshäufigkeit von Standardton und Deviant betrug 80 % zu 20 %. Die Tonintensität war für beide Stimuli mit 60 dB SPL gleich. Das Interstimulusintervall betrug immer 1,5 Sekunden.

Die Reizgenerierung und Reizapplikation erfolgte mittels der Software „presentation“ der Fa. Neurobehavioral Systems (www.neurobs.com) über einen dafür optimierten separaten PC.

Es erfolgte vorab keine Information über die unterschiedlichen Reizklassen der akustischen Stimuli. Aus dem simultan aufgezeichneten EEG wurden reizklassengetrennt stimulusasynchrone Segmente gemittelt und die MMN daraus berechnet.

4.3.4 Pupillographie

Nach der Messung der MMN wurde eine standardisierte Pupillographie durchgeführt und der Pupillen-Unruhe-Index (PUI) als quantitativer Marker der tonischen Vigilanz(in)stabilität bzw. der Schläfrigkeit bestimmt. Dazu wurde ein in der klinischen Routinediagnostik gebräuchliches digitales Video-Pupillographie-System der Fa. AMTech (F2D2; www.amtech.de) eingesetzt. Im komplett abgedunkelten Raum wurde in einer elfminütigen Messesequenz mittels einer Infrarotkamera die Pupille gefilmt und die gemessene Pupillenweite aufgezeichnet. Die Untersuchung der Probanden erfolgte in halbliegender Position. Neben der Pupillenweite wurden horizontale und vertikale Blickabweichungen registriert. Nur bei offensichtlichem Einschlafen und bei starken Augenbewegungen wurden die Probanden angesprochen. Eine genaue Beschreibung des Untersuchungsablaufes findet sich bei Lüdke bzw. Wilhelm et al. [Lüdke et al. 1998, Wilhelm B. et al. 2001a].

4.4 Datenanalyse EEG

Zunächst erfolgte eine visuelle Inanschaunahme des Roh-EEG hinsichtlich der Artefaktbelastung durch Augenbewegungen und Blinkartefakte, muskulärer Anspannung sowie Bewegungen der Probanden. Danach erfolgte eine Neu-Referenzierung der Roh-EEG-Daten zu einer gemeinsamen Referenz mit verbundenen Mastoidelektroden (A1 und A2). Die EEG-Daten wurden auf Augenbewegungen hin korrigiert. Mittels eines Segmentierungsvorganges erfolgte anschließend die Zuordnung der stimulussynchronen EEG-Segmente in die Bedingungen Standard- und Zielreiz (Deviant), die dann nach dem Ausschluss artefaktbehafteter Segmente reizklassengetrennt zu einem evozierten Potential gemittelt wurden. Aus dem ermittelten Differenzpotential (Deviant minus Standard) wurde die Mismatch Negativität als Fläche unter der Differenzkurve bezogen zur Nulllinie (in Bezug auf das Prästimulusintervall) in einem Zeitfenster zwischen 50 und 300 ms berechnet. In die Auswertung ging die so ermittelte MMN der Elektrodenposition Cz/A1A2 ein. Die Analyse erfolgte, wie oben angegeben, mit der Software Visionanalyser der FA. Brain Products.

4.5 Statistische Berechnung

In die statistische Auswertung gingen folgende Variablen ein:

- Alter (Jahre)
- SSS und TSS (Punktwert)
- PUI (mm/min)
- Mismatch Negativität ($\mu\text{V}\cdot\text{ms}$)

Für Alter, SSS, TSS und PUI erfolgte zunächst eine deskriptive Statistik (Mittelwert [MW], Median [MD], Standardabweichung [SD], Spanne [Min-Max]).

Im Hinblick auf die primäre Hypothese erfolgte eine Berechnung der linearen Regression (Korrelationskoeffizient nach Pearson, Bestimmtheitsmaß R^2) von PUI vs. Mismatch Negativität. Im Weiteren wurden sekundär die Korrelationen von SSS und TSS vs. Mismatch Negativität sowie von SSS und TSS vs. PUI betrachtet.

Die statistische Berechnung erfolgte mit der Software SPSS-22 der Fa. IBM SPSS Software (www.ibm.com).

5 Ergebnisse

5.1 Datenbeschreibung

Nach Ausschluss von vier Datensätzen (s. Kap. 4.1) wurden letztlich die Daten von 17 Probanden ausgewertet (n=17). Tabelle 1 zeigt die deskriptiven statistischen Daten.

	Alter [Jahre]	SSS [Punktwert]	TSS [Punktwert]	PUI [mm/min]	MMN [$\mu\text{V}\cdot\text{ms}$]
Gesamtzahl	n=17	n=17	n=17	n=17	n=17
weiblich:männlich	13:4				
MW	23,9	3,2	3,7	1,2	280,3
MD	23,5	3,0	3,0	1,2	249,6
SD	1,9	1,1	2,7	0,5	134
Min-Max	20 – 27	1 – 5	0 - 9	0,4 - 2,1	119 - 581

Tabelle 1: deskriptive Datenauswertung

Das mittlere Alter der Probanden lag bei 23,9 Jahren (MD 23,5, SD 1,9). Die Altersspanne lag zwischen 20 und 27 Jahren (Min-Max). Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Testpersonen war 13 zu 4.

Die Ermittlung des Punktwertes der Selbstbeurteilungsskala (SSS) ergab einen Mittelwert von $3,2 \pm \text{SD } 1,1$. Der minimale bzw. maximale Punktwert lag bei 1 bzw. 5 Punkten. Die Punktwerte der TSS lagen bei einem Mittelwert von $3,7 \pm \text{SD } 2,7$. Minimale bzw. maximale Punktzahl lag bei 0 bzw. 9 Punkten.

Der Pupillenunruheindex (PUI) lag durchschnittlich bei 1,2 mm/min ($\pm \text{SD } 0,5$). Der niedrigste Index lag bei 0,4, der höchst gemessene bei 2,1 (Min-Max).

Die Mismatch Negativity (MMN), ermittelt als Fläche unter der Differenzkurve (Deviant-Standard), lag im Mittel bei $280,3 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ($\pm \text{SD } 134$). Minimal- und Maximalwert lagen bei 119 bzw. 581 $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$.

In Abbildung 2 sind die Maße der zentralen Tendenz der oben genannten Variablen Alter, PUI, SSS, TSS und MMN in Form eines sogenannten Box-Plots dargestellt.

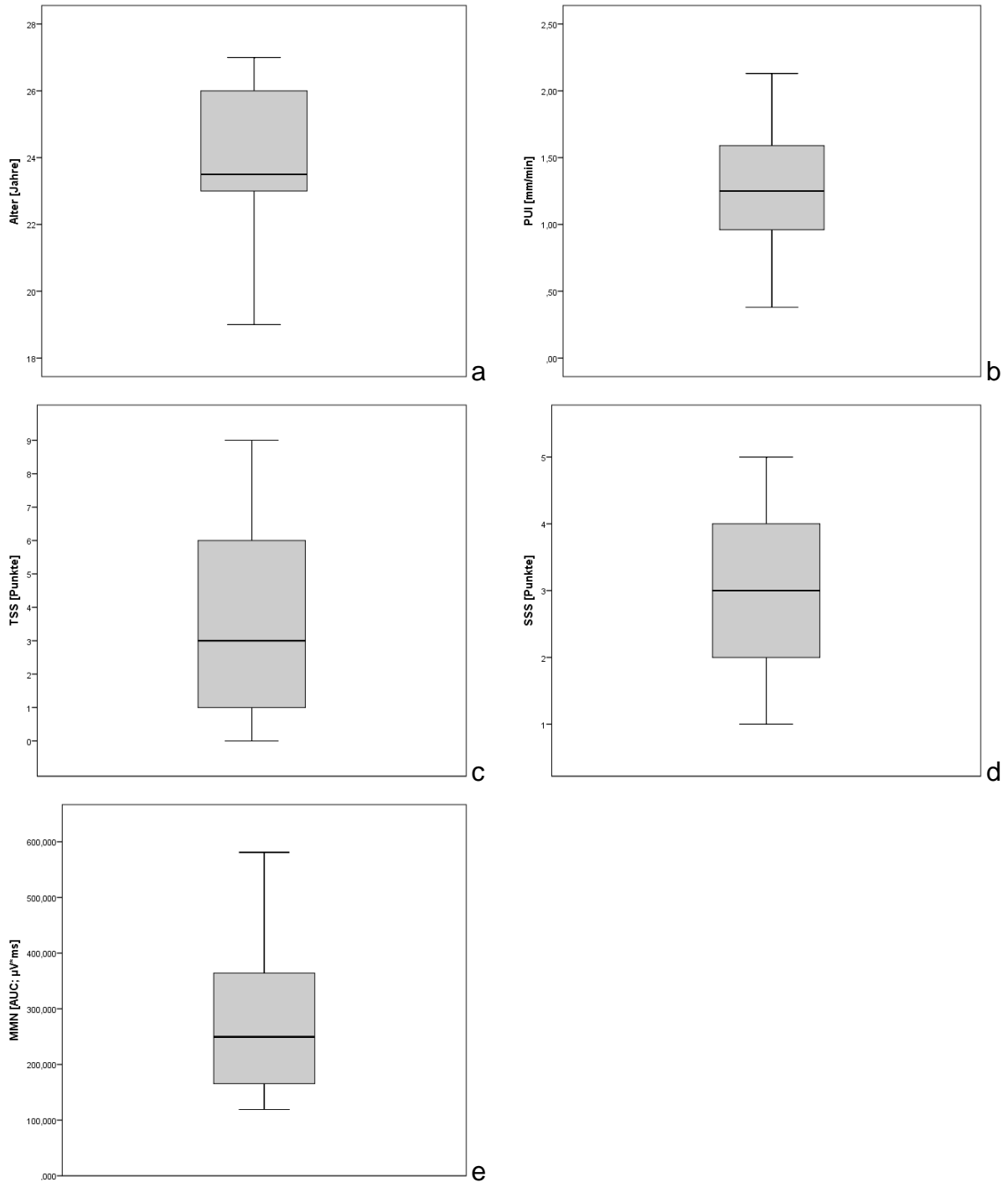


Abbildung 2a-e: Darstellung der Maße der zentralen Tendenz der Variablen Alter (a), PUI (b), TSS (c), SSS (d) und MMN (e) in Box-Plots

5.2 Wertekorrelation

5.2.1 MMN und PUI

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse der MMN und des PUI.

Korrelationskoeffizient nach Pearson	r	- 0,010
	p	0,969
Regressionsgrade		$y=2,88x+283,9$
Bestimmtheitsmaß	R^2	0,0001

Tabelle 2: Korrelationsanalyse MMN und PUI

Entsprechend einer gängigen Interpretation ist bei einem Korrelations-Koeffizient von - 0,010 von keiner Korrelation auszugehen. Diese ist zudem mit einem p-Wert von 0,969 statistisch nicht signifikant [Bühl et al. 1994].

Der niedrige Wert des Bestimmtheitsmaßes R^2 aus der Regressionsanalyse belegt zudem, dass die jeweilige abhängige Variable nur extrem gering (ca. zu 0,01 Prozent) durch die unabhängige Variable erklärt wird (wenn $R^2 = 1$ heißt das, dass die Variabilität von Variable a vollständig – zu 100 % – durch die Variabilität von Variable b erklärt wird).

In Abbildung 3 ist die Korrelationsmatrix der Variablen PUI und Mismatch Negativität dargestellt. Schon die visuelle Inanschauung zeigt, dass offensichtlich kein linearer Zusammenhang besteht und der Eintrag einer Regressionsgeraden daher eher zweifelhaft erscheint.

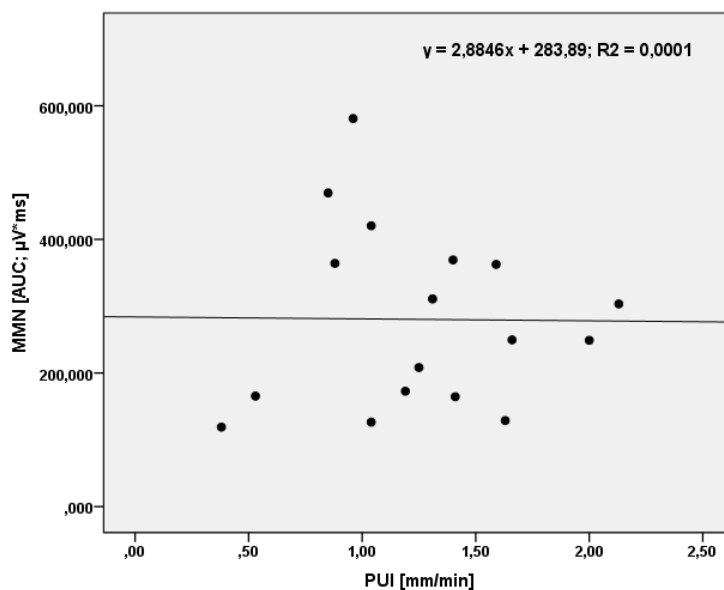


Abbildung 3:

Korrelationsmatrix MMN und PUI

5.2.2 MMN und SSS

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse der MMN und der SSS.

Korrelationskoeffizient nach Pearson	r	-0,076
	p	0,771
Regressionsgrade		$y = -8,92x + 309,13$
Bestimmtheitsmaß	R^2	0,0058

Tabelle 3: Korrelationsanalyse MMN und SSS

Auch hier ist mit einem Korrelations-Koeffizient von -0,076 von keiner Korrelation auszugehen. Diese ist zudem mit einem p-Wert von 0,771 statistisch nicht signifikant. Der niedrige Wert des Bestimmtheitsmaßes R^2 aus der Regressionsanalyse belegt hier ebenso, dass die jeweilige abhängige Variable nur extrem gering (ca. zu 0,6 Prozent) durch die unabhängige Variable erklärt wird (wenn $R^2 = 1$ heißt das, dass die Variabilität von Variable a vollständig – zu 100 % – durch die Variabilität von Variable b erklärt wird).

In Abbildung 4 ist die Korrelationsmatrix der Variablen MMN und SSS dargestellt. Auch in diesem Fall zeigt die Graphik, dass kein linearer Zusammenhang besteht.

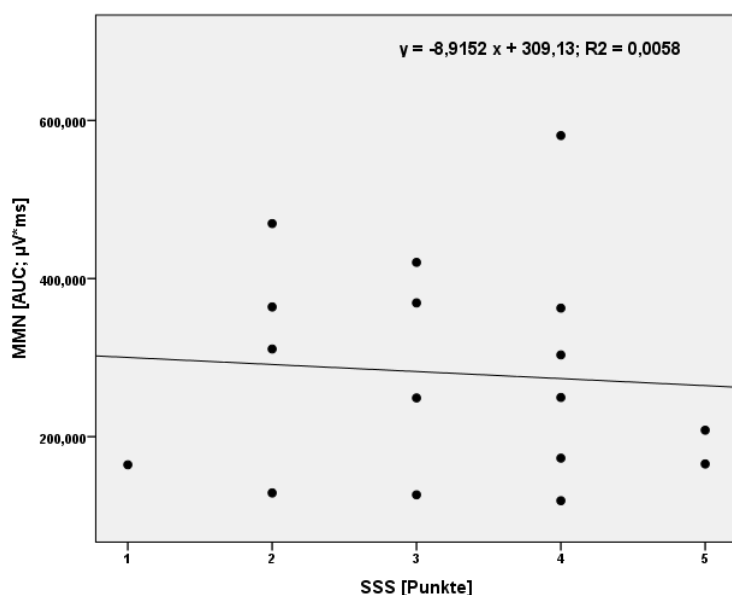


Abbildung 4:
Korrelationsmatrix MMN und SSS

5.2.3 MMN und TSS

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse der MMN und der TSS.

Korrelationskoeffizient nach Pearson	r	0,328
	p	0,199
Regressionsgrade		$y = -15,97x + 340,41$
Bestimmtheitsmaß	R^2	0,1076

Tabelle 4: Korrelationsanalyse MMN und TSS

Mit einem Korrelations-Koeffizienten von 0,328 besteht keine Korrelation. Mit einem p-Wert von 0,199 besteht ferner keine statistische Signifikanz.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,1076 bedeutet, dass die jeweilige abhängige Variable nur sehr gering (ca. zu 11 Prozent) durch die unabhängige Variable erklärt wird (wenn $R^2 = 1$ heißt das, dass die Variabilität von Variable a vollständig – zu 100% – durch die Variabilität von Variable b erklärt wird).

Abbildung 5 stellt die Korrelationsmatrix der Variablen MMN und TSS dar. Ein linearer Zusammenhang kann nicht dargestellt werden.

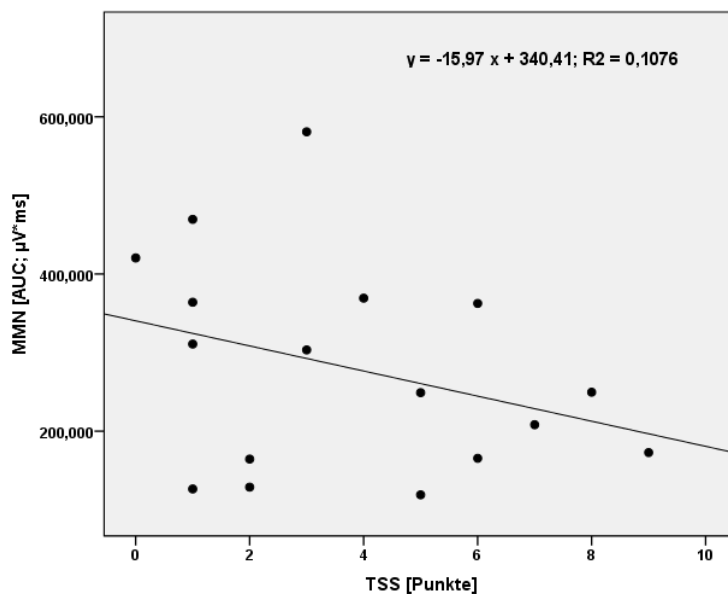


Abbildung 5:

Korrelationsmatrix MMN und TSS

5.2.4 PUI und SSS

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse von PUI und SSS.

Korrelationskoeffizient nach Pearson	r	-0,118
	p	0,653
Regressionsgrade		$y = -0,484x + 1,4067$
Bestimmtheitsmaß	R ²	0,0139

Tabelle 5: Korrelationsanalyse PUI und SSS

Auch hier ist mit einem Korrelations-Koeffizient von -0,118 von keiner Korrelation auszugehen. Diese ist zudem mit einem p-Wert von 0,653 statistisch nicht signifikant. Der niedrige Wert des Bestimmtheitsmaßes R² aus der Regressionsanalyse belegt ferner, dass die jeweilige abhängige Variable nur extrem gering (ca. zu 1,4 Prozent) durch die unabhängige Variable erklärt wird (wenn R² = 1 heißt das, dass die Variabilität von Variable a vollständig – zu 100 % – durch die Variabilität von Variable b erklärt wird).

In Abbildung 6 ist die Korrelationsmatrix der Variablen PUI und SSS dargestellt.

Auch in diesem Fall zeigt die Inanschauung, dass kein linearer Zusammenhang besteht. Der Eintrag einer Regressionsgeraden erscheint daher eher zweifelhaft.

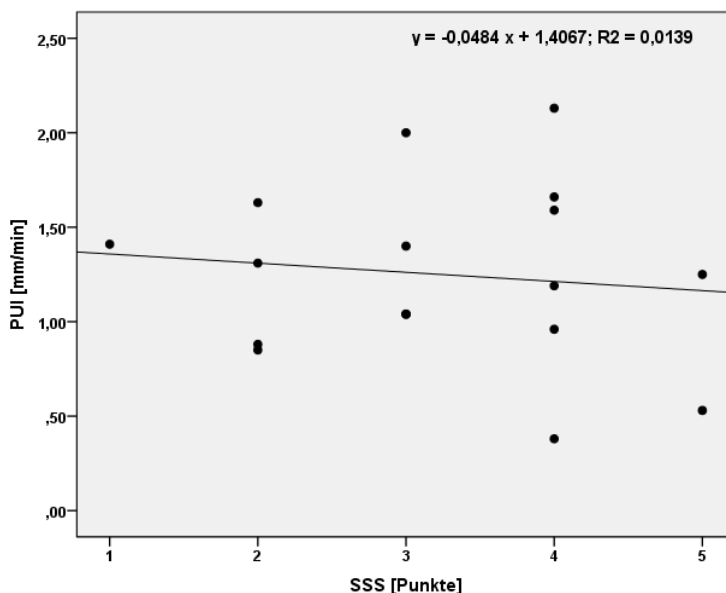


Abbildung 6:

Korrelationsmatrix PUI und SSS

5.2.5 PUI und TSS

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse von PUI und TSS.

Korrelationskoeffizient nach Pearson	r	0,115
	p	0,660
Regressionsgrade		$y = 0,0197x + 1,1757$
Bestimmtheitsmaß	R^2	0,0132

Tabelle 6: Korrelationsanalyse PUI und TSS

Mit einem Korrelations-Koeffizient von 0,115 besteht keine Korrelation. Mit einem p-Wert von 0,660 besteht zudem statistisch keine Signifikanz.

Der niedrige Wert des Bestimmtheitsmaßes R^2 aus der Regressionsanalyse zeigt außerdem, dass die jeweilige abhängige Variable nur sehr gering (ca. zu 1,3 Prozent) durch die unabhängige Variable erklärt wird (wenn $R^2 = 1$ heißt das, dass die Variabilität von Variable a vollständig – zu 100 % – durch die Variabilität von Variable b erklärt wird).

In Abbildung 7 ist die Korrelationsmatrix der Variablen PUI und TSS dargestellt.

Auch in diesem Fall bestätigt die Graphik, dass kein linearer Zusammenhang besteht, der Eintrag einer Regressionsgeraden nicht sinnhaft erscheint.

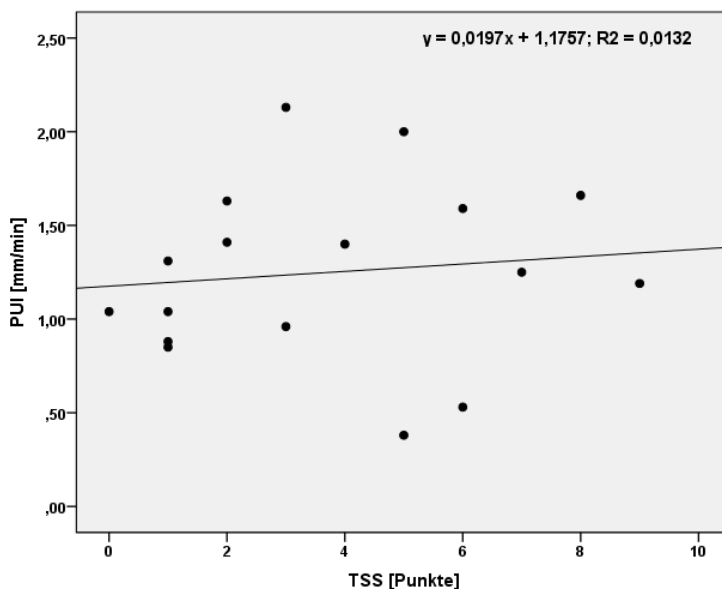


Abbildung 7:
Korrelationsmatrix PUI und TSS

6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden gesunde Probanden in einem auditorischen Oddball-Paradigma mit visueller Aufmerksamkeitsbahnung untersucht. Dabei wurde die MMN als neuronales Korrelat eines vorbewussten Diskriminierungsprozesses erfasst. Es erfolgte eine fragebogenbasierte Erhebung der aktuellen subjektiven Schläfrigkeit, sowie im Anschluss die Durchführung eines standardisierten pupillographischen Schläfrigkeitstests. Eine Prüfung auf Korrelation von MMN, den pupillographischen Daten und den Punktwerten der Selbstbeurteilungsbögen wurde unternommen.

6.1 Primäre Hypothese: Korrelation von MMN und PUI

Die primäre Hypothese einer Korrelation von MMN und PUI konnte in vorliegender Arbeit nicht bestätigt werden. Die Untersuchung der MMN als neuronales Korrelat eines vorbewussten Diskriminierungsprozesses bei Schläfrigkeit und deren möglicher sinnvoller Einsatz als neurophysiologisches Messinstrument war Gegenstand der Arbeit. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Frage, inwieweit die MMN durch Schläfrigkeitszustände im Wachen beeinflusst wird. Die unterschiedlichen Vigilanzzustände (Schläfrigkeitszustände) sollten bei den Probanden durch den PUI definiert werden.

Vergleichbare Arbeiten zu MMN und PUI liegen nach eingehender Literaturrecherche nicht vor. Erstmalig wurden MMN und PUI als neurophysiologische Messinstrumente in einem Paradigma eingesetzt und hinsichtlich einer Korrelation geprüft.

Die Frage, inwieweit die MMN durch verschiedene Vigilanzgrade beeinflusst wird, wurde bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht. Allgemein angenommen wurde ein merklicher Effekt auf die MMN beim Übergang von Wachheit über Schläfrigkeit bis hin zu definitivem Schlaf. Eine Abhängigkeit der MMN bei Schläfrigkeit und während der verschiedenen Schlafstadien sollte in einer graduellen Abnahme der MMN Amplitude resultieren. Sabri et al. untersuchte hierzu acht gesunde Teilnehmer. Ziel der Studie war es, Veränderungen in der Ausprägung oder im Auftreten der MMN während dem Übergang vom wachen Zustand in den Schlaf aufzuzeigen. Hierfür wurden die Teilnehmer zunächst im Wachen,

anschließend beim Einschlafen und während der verschiedenen Schlafstadien untersucht. Evozierte Potentiale wurden kontinuierlich unter Präsentation eines Standardtons (1000 Hz) und zwei devianter Stimuli (1100 Hz, 2000 Hz) abgeleitet. Im Vergleich zu der MMN, welche im Wachen auftrat, war die Ausprägung der MMN im Schlafstadium I geringer, die Amplitude um bis zu 55% reduziert. Im slow-wave-sleep konnte keine MMN ausgelöst werden. Konträr zur angenommenen Hypothese konnte im Schlafstadium 2 unter Präsentation des größeren Devianten (2000 Hz) jedoch eine deutliche, höheramplitudige MMN aufgezeichnet werden [Sabri et al. 2000].

Bortoletto et al. untersuchte 22 gesunde Probanden mit der Frage, welchen Effekt ein Schlafentzug auf die MMN-Generierung hat. Die Probanden wurden jeweils nach normalem Nachtschlaf und nach einer Nacht mit totalem Schlafentzug untersucht. Es konnte keine Beeinflussung der MMN durch den Schlafentzug festgestellt werden. Bortoletto schloss daraus, dass der Diskriminationsprozess – abgebildet durch die MMN – auch nach Schlafentzug erhalten bleibt [Bortoletto 2011]. Leider bleibt jedoch in dieser Arbeit unklar, inwieweit die Probanden nach dem Schlafentzug tatsächlich schläfrig waren bzw. ob sich das Vigilanzniveau im Vergleich zur Untersuchung nach normalem Nachtschlaf tatsächlich geändert hat. Dies scheint auch insoweit relevant, da ein (einmaliger) Schlafentzug nicht zwingend in Schläfrigkeit resultieren muss. Beispielsweise kennt man den Einsatz des Schlafentzugs als therapeutische Option bei Depression mit antidepressivem Effekt im Sinne einer Antriebsteigerung. Rückschlüsse hinsichtlich einer Vigilanzabhängigkeit der MMN nach Schlafentzug können somit nicht getroffen werden.

Ein weiterer Ansatz in der Untersuchung der MMN unter verschiedenen Schläfrigkeitszuständen war der Vergleich der MMN-Generierung bei Patienten mit diagnostizierter Schlafstörung. Führend sind hier Untersuchungen bei Patienten mit obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom, wohl auch deswegen, da für diese Erkrankung definierte Diagnosekriterien vorliegen und die Möglichkeit besteht, Korrelationen mit etablierten Parametern aus der Schlafmedizin wie z. B. den Apnoeindex im Rahmen einer Polysomnographie vorzunehmen. Auch hier wurden jedoch gegensätzliche Ergebnisse festgestellt. Gosselin et al. konnte bei einem Vergleich zwischen dreizehn Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und gesunden Kontrollen keinen Unterschied im Auftreten der MMN aufzeigen [Gosselin et al. 2006]. In einer aktuelleren Untersuchung von Zou et al. von 2014 wurden ebenfalls Schlafapnoe-

Patienten mit Kontrollen verglichen (n=20). Hier konnte im Gegensatz zu den Ergebnissen von Gosselin et al. eine Veränderung der MMN in der Patientengruppe festgestellt werden. Die Latenz der MMN war verzögert. Es bestand zudem eine Korrelation zwischen MMN-Latenz und Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) [Zou et al. 2014].

Analog zu der Annahme einer veränderten MMN unter gestörtem Nachtschlaf bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom untersuchte Gumenyuk et al. Veränderungen in Aufmerksamkeit und Auswirkungen auf die MMN bei Schichtarbeitern. Es wurden 8 Schichtarbeiter mit diagnostizierter Schlafstörung („shift work sleep disorder“) und 9 Kontrollen eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten hier eine geringere MMN-Amplitude in der Gruppe der Schichtarbeiter im Vergleich zu den gesunden Kontrollen [Gumenyuk et al. 2010].

Eine Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse in den oben genannten Arbeiten kann in methodischen Unterschieden liegen, welche die Vergleichbarkeit und Interpretation erschwert. Auffällig ist, dass die Autoren unterschiedliche Untersuchungsparadigmen verwenden. Die Untersuchungsbedingungen unterscheiden sich hinsichtlich der Darbietung der Standardtöne und Devianten. Die Frequenz der dargebotenen Töne, Interstimulusintervall, Tonintensität und Untersuchungsdauer sind nicht vergleichbar. Es ist jedoch untersucht, dass die MMN von eben diesen Faktoren beeinflusst wird. So ist z. B. beschrieben, dass die Amplitude der MMN mit kürzerem Interstimulusintervall zwischen den Standardtönen zunimmt und die Latenz der MMN durch größere Abweichungen der Tonintensität von Deviant und Standardton abnimmt [Näätänen et al. 2007]. Diese grundlegenden Einflussfaktoren auf die MMN und die nicht standardisierten Methoden der Reizapplikation machen eine Interpretation bzw. einen Vergleich der Untersuchungen nur schwer möglich.

Es muss außerdem kritisch angemerkt werden, dass die MMN teilweise anhand ihrer Amplitude bestimmt wird, teils die Latenz in die Auswertung miteingeht. Definiert ist sie jedoch als Fläche unter der Differenzkurve, sodass hier ebenfalls Fehlinterpretationen möglich sind.

Ein anderes Kriterium ist die sorgfältige Auswahl der Probanden bzw. Patienten. Um eine Vergleichbarkeit innerhalb der Patientengruppe bzw. der Probanden mit Schlafstörung zu erhalten, ist eine Einteilung nach Schweregrad und ggf. eine

gruppengetrennte Analyse sinnvoll. Um eine objektivierbare Schweregradeinteilung – unabhängig von der Selbsteinschätzung – vornehmen zu können, müssen zusätzliche neurophysiologische Messinstrumente wie z. B. Ergebnisse aus polysomnographischen Untersuchungen hinzugezogen werden. Ein möglicher Lösungsansatz zur Objektivierung des Vigilanzzustandes wäre die Durchführung einer standardisierten Pupillographie, wie in vorliegender Arbeit verwendet. Mit der etablierten Methode der Pupillographie steht eine einfache Untersuchungsmethode zu Verfügung, welche weder die räumlichen noch personell aufwendigen Voraussetzungen einer Polysomnographie benötigt. Ein weiterer Vorteil ist die computergestützte Auswertung der Daten. Die Ergebnisse sind somit untersucherunabhängig. Wichtig für den Einsatz des PST bzw. des PUI ist ferner das Vorliegen von Normwerten bzw. eine Validierung der Daten. In einer Normierungsstudie von Wilhelm et al. wurden hierfür insgesamt 349 gesunde Probanden im Alter zwischen 20 und 60 Jahren untersucht (191 Männer, 158 Frauen). Ziel der Studie war es, Normwerte für den PST zu definieren und eine Alters- bzw. Geschlechtsabhängigkeit zu prüfen. Es wurden gesunde Erwachsene untersucht. Ausschlusskriterien waren manifeste Schlafstörungen, Einnahme vigilanzbeeinflussender Medikamente sowie exzessiver Schlafmangel direkt vor der Testung. Die PUI-Werte zeigten sich normalverteilt mit einem Mittelwert von 1,50 und einer Standardabweichung von 0,39. Der PUI als normalverteilte Variable zeigte sich unabhängig vom Alter ($r=0,004$, $p=0,94$) und Geschlecht ($t=0,19$, $p=0,85$) [Wilhelm B. et al. 2001a]. Die Ergebnisse bilden die Grundlage zur Interpretation von individuellen Befunden bzw. zum Vergleich mit Patientendaten. Die Daten wurden von der Firma AMTech, welche den PST vertreibt, als Mittelwerte von Normalpersonen übernommen. Der Normbereich wird mit einem PUI von 0,72-2,28 angegeben. Unsere Probanden lagen mit einem Mittelwert von 1,2 (SD 0,5) und einem Wertebereich von 0,4-2,1 alle in dem oben genannten Normbereich. Das bedeutet, dass unsere Probanden nicht die Kriterien einer mit dem PST definierten Schläfrigkeit erfüllten. Eine Korrelation der Ergebnisse des PST (PUI) mit der MMN im Sinne der Primärhypothese konnte also nicht sinnvoll erhoben werden, da die Probanden nicht schläfrig waren. Auch war die Variabilität des PUI in der untersuchten Gruppe nicht groß genug, um Effekte auf die MMN abbilden zu können. Die Gruppe der Probanden war in sich zu homogen. Abhilfe schaffen könnte hier eine größere Zahl der Probanden bzw. die Untersuchung einer Vergleichsgruppe,

wie z. B. Patienten aus dem Schlaflabor mit definierter Schlafstörung, bei denen deutlich höhere (pathologische) PUI-Werte zu erwarten wären.

Eine weitere Erklärung für die fehlende Korrelation von PUI und MMN könnte sein, dass PUI und MMN unterschiedliche Aspekte von Vigilanz und Aufmerksamkeit abbilden. Wie bereits im einleitenden Teil ausführlich diskutiert wurde, ist Aufmerksamkeit kein eindimensionales Phänomen. Dem Konzept von Posner und Rafal (1987) folgend, unterscheidet man in eine unbewusste und bewusste Aufmerksamkeit. Der unbewusste Teil, welcher das zentralnervöse Aktivierungsniveau beschreibt, unterteilt sich in eine tonische und phasische Komponente. Die tonische Aktivierung ist mit einer allgemeinen Grundaktivierung („Grad der Wachheit“) gleichzusetzen, während die phasische Aktivierung die Fähigkeit beschreibt, das allgemeine Aktivierungsniveau auf einen bestimmten Reiz hin passager zu erhöhen. Während nun der PST bzw. der PUI die tonische Aktivierung – also den allgemeinen zentralnervösen Aktivierungsgrad – abbildet, ist die MMN ein Korrelat der phasischen Aktivierung. Die MMN wird auf einen externen Reiz hin (Reizdiskrimination) ausgelöst, das Aktivierungsniveau kurzfristig angehoben. Somit sind zwar beide Methoden zur Messung der unbewussten, zentralnervösen Aktivierung geeignet, jedoch beleuchten sie unterschiedliche Aspekte der Aktivierung, was ein mögliches Argument für die fehlende Vergleichbarkeit bzw. Korrelation der beiden Untersuchungsmethoden sein könnte [Weeß et al. 1998, Weeß et al. 2000].

Während für den PST Normierungsstudien vorliegen, gibt es keine Daten zu Normwerten für die MMN. In der Literatur finden sich vielfältige Einsatzformen für die MMN mit jeweils unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen. Die MMN wird in den Untersuchungen immer interindividuell verglichen. Es gibt keine Vergleichsmöglichkeit zu Standardwerten. Es existieren nur Einzelveröffentlichungen mit relativ kleinen Probandenkollektiven und jeweils unterschiedlichen Zielsetzungen. Speziell bei schlafbezogenen Erkrankungen gibt es keine systematisch erhobenen Kontrolldaten. Das erschwert die Interpretation der Werte und einen Vergleich zwischen den verschiedenen Untersuchungen [Segalowitz, Barnes 1993, Weeß et al. 2000].

6.2 Sekundäre Hypothese: Korrelation von MMN und Selbstbeurteilungsskalen (SSS, TSS)

Die primäre Hypothese einer Korrelation von MMN und PUI konnte nicht bestätigt werden, sodass eine sekundäre Hypothese mit Vergleich von MMN und den Selbstbeurteilungsskalen in die Auswertung mit aufgenommen wurde. Der Gedanke dahinter war, dass die Selbstbeurteilungsbögen die momentane Schläfrigkeit womöglich besser abbilden als der PUI. Die in der sekundären Hypothese vertretene Position einer Korrelation zwischen MMN und den Selbstbeurteilungsskalen wurde daraufhin geprüft. In die Auswertung gingen die Punktwerte der SSS und TSS ein. Die ESS wurde nicht in die Datenanalyse aufgenommen. Begründung hierfür ist, dass die ESS im Gegensatz zur SSS und TSS unabhängig von der aktuellen Situation eine allgemeine Einschlafneigung abfragt. Die Schläfrigkeit wird also nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt erfasst (wie hier zum Zeitpunkt der Untersuchung), sondern gibt eine Einschätzung über einen längeren Zeitraum in der Vergangenheit (s. Kap. 2.2.1.2). In dem aktuellen Untersuchungsparadigma sollte jedoch gerade die situative Schläfrigkeit erfasst werden, so dass die ESS nicht als geeignetes Messinstrument infrage kam.

6.2.1 MMN und SSS

Die in der sekundären Hypothese vertretene Annahme einer Korrelation zwischen MMN und SSS konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. 82% der Probanden lagen bei Punktwerten zwischen 2 und 4 in der SSS (Punktzahl Min-Max 1-7), also im mittleren Bereich der Skala. Extreme Punktwerte mit Maximalwert 7 gab es keine. Diese doch homogene Verteilung im mittleren Skalenbereich kann eventuell dadurch erklärt werden, dass zwischen den einzelnen Punktwerten die Übergänge fließend formuliert sind. So ist bei Punktwert 3 der Wortlaut zur Beurteilung der Schläfrigkeit „nicht vollkommen aufmerksam“. Bei Punktwert 4 heißt es „nicht auf der Höhe, nachlassend“. Es werden ähnliche Formulierungen gewählt, sodass eine Wahl zwischen den Punktwerten im Mittelfeld der Skala schwer fällt. Die Homogenität der Gruppe mit einem Mittelwert von 3,2 und einer Standardabweichung von $\pm 1,1$ erschwert analog zu den PUI Daten eine Korrelation mit der MMN. Die niedrigen SSS-Punktwerte suggerieren, dass die Probanden zum Testzeitpunkt nicht (ausreichend) schläfrig waren. Jedoch wäre gerade dies

Voraussetzung, um einen vigilanzabhängigen Effekt auf die MMN abbilden zu können. Zudem wäre eine größere Variabilität innerhalb der Gruppe notwendig, um einen Zusammenhang zwischen SSS und MMN darstellen zu können.

6.2.2 MMN und TSS

Analog zur Korrelationsanalyse von MMN und SSS wurde eine Korrelation von MMN und TSS geprüft. Auch hier konnte kein Zusammenhang demonstriert werden. Die TSS beschreibt physiologische Phänomene, welche bei Müdigkeit und nachlassender Konzentration auftreten können, und ist wie die SSS situationsspezifisch. Im Gegensatz zur SSS sind die einzelnen aufgelisteten Müdigkeitssymptome klar beschrieben, was eine Beantwortung nach dem „JA/Nein“-Prinzip erleichtert (z.B. „Gähnen“ oder „Frösteln“). In der Auswertung der Punktwerte der TSS zeigte sich im Vergleich zur SSS eine größere Variabilität mit einem Mittelwert von 3,7 und einer Standardabweichung von $\pm 2,7$. Dennoch konnte auch hier in der Korrelationsanalyse kein Zusammenhang von MMN und subjektiver Einschätzung von Schläfrigkeit festgestellt werden.

Insgesamt konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse eine Korrelation zwischen den Punktwerten der Selbstbeurteilungsskalen und der MMN nicht demonstriert werden.

6.3 Korrelation von PUI und Selbstbeurteilungsskalen (SSS, TSS)

Da, wie ausgeführt, die primäre und sekundäre Hypothese nicht bestätigt werden konnte, wurde in einer erweiterten explorativen Datenanalyse der Zusammenhang zwischen PUI und den Selbstbeurteilungsbögen untersucht. Erwartet wurde eine Korrelation zwischen den Punktwerten der Selbstbeurteilungsskalen und den PUI Werten. Eine hohe Punktzahl sollte einem ebenfalls hohen PUI-Wert entsprechen. Diese Hypothese konnte in vorliegender Arbeit nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein Zusammenhang.

In der Literatur finden sich differente Ergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhangs von subjektiver Empfindung von Schläfrigkeit und neurophysiologischen Messmethoden.

Wilhelm et al. untersuchte bei 37 Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom Therapieeffekte bzw. Einfluss auf den PUI vor und nach einer CPAP Therapie. Als objektivierbares neurophysiologisches Verfahren wurde der PST verwendet. Parallel hierzu wurden entsprechende ESS-Fragebögen erfasst. Die ESS scheint in diesem Fall ein geeignetes Messverfahren zu sein, da eine Alltagsbeeinträchtigung über einen längeren Zeitraum abgefragt wird, wie es bei Schlafapnoe-Patienten der Fall ist. Die situative Selbsteinschätzung spielt eine untergeordnete Rolle (vgl. Kap. 6.2). Die Ausgangsmessungen mittels PST waren bei Patienten mit einer stärkeren Alltagsbeeinträchtigung mit dementsprechend höheren Punktwerten in den Selbstbeurteilungsskalen (ESS >12) signifikant höher als bei denjenigen mit ESS-Werten <12 ($p=0,03$). Die ESS Werte und die Ergebnisse des PST korrelierten hier signifikant (Korrelationskoeffizient Spearman $r=0,31$) [Wilhelm B. et al. 1998a].

Danker-Hopfe et al. konnte hingegen in einer Untersuchung von zwölf gesunden Probanden zwar einen Zusammenhang zwischen den neurophysiologischen Ergebnissen vom MSLT und Pupillographie feststellen. Die subjektive Bewertung in den Selbstbeurteilungsbögen (SSS) aber zeigten keine Korrelation. In dieser Untersuchung wurden die Probanden nach normalem Nachtschlaf alle zwei Stunden einem MSLT unterzogen. Die Einschlaf latenzen wurden über einen Zeitraum von 7.00 bis 23.00 Uhr ermittelt. Dem MSLT ging jeweils eine standardisierte Pupillographie mit Messung der Pupillendiameter und des PUI voraus. Mittels SSS wurde stündlich die subjektive Schläfrigkeit erhoben. Die Ergebnisse zeigten deskriptiv einen Zusammenhang von kurzer Einschlaf latenz und hohem PUI, woraus geschlossen wurde, dass die beiden neurophysiologischen Messmethoden dieselben Aspekte von Schläfrigkeit – nämlich das zentralnervöse tonische Aktivierungsniveau – abbilden, wohingegen die subjektive Einschätzung mittels SSS keine ähnlichen Effekte zeigte konnte [Danker-Hopfe et al. 2001].

In der bereits erwähnten Normierungsstudie für den PST von Wilhelm et al. wurden ebenfalls Selbstbeurteilungsdaten erhoben und mit PUI-Daten verglichen. Es fand sich eine – wenn auch geringe – signifikante interindividuelle Korrelation zwischen PUI- und SSS-Werten mit einem Korrelationskoeffizient nach Spearman von 0,29 ($n=349$, $p=0,29$) [Wilhelm B. et al. 2001a]. Eine positive intraindividuelle Korrelation zwischen PUI und subjektiver Einschätzung durch die SSS konnte in einer weiteren Untersuchung mit jedoch deutlich weniger Probanden ($n=13$) gezeigt werden (Korrelationskoeffizient nach Spearman $p=0,49-0,89$) [Wilhelm B. et al. 2001b].

In einer weiteren Untersuchung von Wilhelm hingegen konnte bei gesunden Teilnehmern nach Schlafdeprivation kein eindeutiger Zusammenhang zwischen SSS und Pupillographiedaten festgestellt werden. Es wurden bei dreizehn gesunden Probanden nachts alle zwei Stunden ein PST durchgeführt und anschließend jeweils die subjektive Schläfrigkeit anhand der SSS erhoben. Sowohl die PUI als auch die Punktwerte nahmen im Verlauf der Nacht unter Schlafdeprivation zu. In einer Regressionsanalyse der PUI Daten und der SSS-Punktwerte konnte jedoch zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten kein genereller Zusammenhang gezeigt werden. Nur bei deutlich erhöhtem PUI fand sich eine Korrelation mit hohen Punktwerten der SSS [Wilhelm B. et al. 1998b].

Mögliche Erklärungsansätze für die unterschiedlichen Ergebnisse beim Vergleich von subjektiven und objektiven Untersuchungsmethoden werden in den oben genannten Arbeiten oft nur am Rande erwähnt. Der Fokus ist auf die neurophysiologischen Testverfahren gerichtet, die Selbstbeurteilungsbögen werden in den meisten Studien nur ergänzend durchgeführt.

Ein Argument für die fehlende Übereinstimmung der Ergebnisse der neurophysiologischen Tests und der Selbstbeurteilungsskalen besteht darin, dass in den Selbstbeurteilungsbögen unterschiedliche Aspekte der Schläfrigkeit abgefragt und somit auch unterschiedliche Qualitäten der Aufmerksamkeitsprozesse erfasst werden. Dem liegt das Konzept der Mehrdimensionalität des Phänomens Schläfrigkeit zugrunde, welche schlichtweg in einem Fragebogen nur unzureichend abgebildet ist. Nicht zu vernachlässigen sind außerdem schwer zu beeinflussende Faktoren wie die unterschiedliche Introspektionsfähigkeit des Probanden oder verfälschende „Gefälligkeitsangaben“ [Weeß et al. 2000, Wilhelm et al. 2001a].

6.4 Störanfälligkeiten

6.4.1 Fehlerquellen PUI

Das aufwändige Studiendesign und die technisch komplexe Methodik bedingen mögliche Fehlerquellen bzw. Störanfälligkeiten. Bei der Messung des PUI sind Störfaktoren die nicht vermeidbaren „Blinks“ bzw. längere Episoden mit komplettem Lidschluss, welche die Ergebnisse beeinflussen. Ebenfalls störend auf die Auswertung sind Kopf- und Augenbewegungen des Probanden. Entgegengewirkt

wird hier durch eine kontinuierliche Kontrolle der Augenbewegungen, indem der Untersucher über die gesamte Messdauer hinweg der Übertragung der Infrarotkamera am Monitor folgt und entsprechend auf Störfaktoren wie z. B. anhaltenden Lidschluss reagieren kann. Von Vorteil ist hingegen, dass auch bei inkomplett dargestellten Pupillen, z. B. bei halb geöffneten Augen, eine Messung unproblematisch ist und keine Unterbrechung der Messung notwendig ist. Auch hinsichtlich der Realibilität des Testverfahrens schneidet der PST im Vergleich zu anderen Testverfahren gut ab [Lüdtke et al. 2000, Merritt et al. 1994].

6.4.2 Fehlerquellen MMN

Die MMN gilt als robustes neurophysiologisches Korrelat eines vorbewussten, automatischen Diskriminanzprozesses im Sinne einer unwillkürlichen Aufmerksamkeitslenkung. Die MMN als elektroфизиологischer Messwert ist genau definiert und scheint hinsichtlich äußeren Einflussfaktoren resistent. Jedoch existieren Probleme bei der Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse. So gehen in manchen Studien die Amplituden der MMN in die Auswertung ein, andere Arbeitsgruppen verwenden – wie auch in der vorliegenden Arbeit – definitionskonform die Fläche unter der Differenzkurve als Maß für die MMN. Ferner sind keine Normwerte für die MMN definiert, sodass die MMN in den Studien interindividuell verglichen werden muss. Erschwert wird die Interpretation zudem, dass aufgrund des erheblichen technischen und personellen Aufwandes nur kleine Probanden- bzw. Patientenkollektive untersucht werden. Den Einzelveröffentlichungen stehen keine validen Daten einer MMN-Normierungsstudie gegenüber (vgl. Kap. 6.1) [Segalowitz, Barnes 1993, Weeß et al. 2000].

Hinderlich für eine Vergleichbarkeit bzw. eine mögliche Erklärung unterschiedlicher Studienergebnisse ist auch die hohe Variabilität an Untersuchungsparadigmen. Zwar sind die meisten Untersuchungen analog des Oddball-Paradigmas abgehalten, jedoch variieren sie hinsichtlich der Reizapplikation mit unterschiedlicher Stimulusfrequenz, Reizdarbietung und Tonintensität. Jedoch ist die Generierung und Konfiguration der MMN von eben diesen Parametern abhängig [Näätänen et al. 2007, vgl. Kap. 6.1]. Eine Interpretation bzw. ein Vergleich zwischen den einzelnen Arbeiten wird hierdurch erschwert. Eine standardisierte Methodik zur Durchführung des Oddball-Paradigmas mit vorgegebenen Reizqualitäten existiert nicht.

Einflussfaktoren auf die Generierung der MMN wie z. B. eine Alters- oder Geschlechterabhängigkeit sind ebenfalls nur wenig untersucht. In einer Arbeit von Woods wurden Probanden mittleren und höheren Alters getrennt voneinander untersucht und die MMN ermittelt. In beiden Gruppen konnte eine MMN generiert werden, wobei die MMN-Amplituden in der Gruppe der älteren Probanden im Vergleich zur Gruppe der Probanden mittleren Alters reduziert waren [Woods 1992]. Eine neuere Arbeit bestätigte diese Ergebnisse. Hier wurden ebenfalls gesunde Erwachsene zweier Altersgruppen untersucht (Durchschnittsalter 25,23 und 66,62 Jahre). Auch hier war die MMN in der Gruppe der älteren Teilnehmer amplitudenreduziert. Kontrovers wird diskutiert, welche Ursachen dieser Beobachtung zugrunde liegen. Fraglich ist, ob der Diskriminierungsmechanismus – ausgedrückt in der MMN – altersbedingt gestört ist oder ob bei an sich intaktem System nur der auditorische Input, welcher Voraussetzung für die MMN-Generierung ist, durch das Alter beeinflusst wird. Eine weitere Erklärung wäre eine altersabhängige Beeinträchtigung höherer kognitiver (Temporallappen-)Funktionen, welche für die Aufmerksamkeitslenkung bzw. automatisierte Vergleichsprozesse notwendig sind [Rimmele et al. 2012].

Eine endgültige Einschätzung, inwieweit das Alter eine relevante Einflussgröße für die Generierung und Konfiguration der MMN ist, kann an dieser Stelle nicht gegeben werden. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine bezüglich des Alters homogene Probandengruppe geachtet (Mittelwert 23,9 Jahre, SD 1,9). Drei Messungen wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da das Alter der Untersuchten mit 40, 44 und 48 Jahren deutlich außerhalb der Altersspanne der anderen Probanden lag (vgl. Kap. 4.1).

7 Zusammenfassung, Ausblick

Trotz der allgemeinen Bedeutung der Erfassung erhöhter (Tages-)Schläfrigkeit in der Schlafmedizin sind die derzeit zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren oft nicht ausreichend. Es besteht die Notwendigkeit, eine valide Methode zur Erfassung der Schläfrigkeit bzw. des Aktivierungsniveaus zu etablieren, welche zur Vereinfachung der Diagnostik und letztlich zur Therapie und Einschätzung von Risiken bzw. zur Prävention eingesetzt werden kann.

Aufgrund der Mehrdimensionalität der Thematik ist eine Reduzierung auf ein einziges diagnostisches Instrument jedoch nicht möglich. Es wäre wünschenswert, die aktuell meist rein in der wissenschaftlichen Medizin angewandten Methoden und bereits etablierte klinische Verfahren sinnvoll zu ergänzen. In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals der pupillographische Schläfrigkeitstest (PST) und die Mismatch Negativity (MMN) als ereigniskorreliertes EEG-Phänomen in einem Untersuchungsparadigma zur Beurteilung von schläfrigkeitsassoziierten Aufmerksamkeitsdefiziten angewandt. Ferner erfolgte zur Einschätzung der subjektiven Schläfrigkeit eine Befragung anhand etablierter Selbstbeurteilungsskalen. Die Hypothese einer Korrelation zwischen den einzelnen Untersuchungsmethoden konnte in der aktuellen Arbeit nicht bestätigt werden. Dennoch scheint die Bestimmung der MMN ein durchaus aussichtsreiches Verfahren darzustellen, welches als zusätzliches diagnostisches Instrument bzw. zur Therapiekontrolle in der Schlafmedizin angewandt werden kann. Eine breitere Anwendung dieser Methode zur Vigilanzmessung wäre wünschenswert. Um jedoch einen sinnvollen, standardisierten Einsatz in der Schlafmedizin und anderen angrenzenden Fachdisziplinen zu gewährleisten, sind weitere Untersuchungen und klinische Daten notwendig. Ziel ist der Einsatz kombinierter, sich sinnvoll ergänzender valider Verfahren zur Diagnose schläfrigkeitsassoziierten Aufmerksamkeitsdefizite.

8 Literaturverzeichnis

Alain C., Woods D. L., Ogawa K. H. (1994). Brain indices of automatic pattern processing. *Neuroreport*, 6(1), 140-144.

Alho K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear*, 16(1), 38-51.

Alloway C. E., Ogilvie R.D., Shapiro C.M. (1997). The alpha attenuation test: assessing excessive daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep*, 20(4), 258-266.

American Academy of Sleep Medicine (2001). *The International Classification of Sleep Disorders, Revised. Diagnostic and Coding Manual.*

American Academy of Sleep Medicine (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications.*

American Academy of Sleep Medicine (2014). *International Classification of Sleep Disorders. 3rd edition.*

Arita A., Sasanabe R., Hasegawa R. (2015). Risk factors for automobile accidents caused by falling asleep while driving in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 19(4), 1229-34.

Aserinsky E., Kleitman N. (1953). Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science*, 118 (3062), 273-274.

Aston-Jones G., Cohen J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Ann. Rev. Neurosci.*, 28, 403-450.

Bliwise D. L. (2001). Is the Measurement of Sleepiness the Holy Grail of Sleep Medicine? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(7), 1517-1519.

Bortoletto M., Tona M., Scozzari S., Sarasso S., Stegagno L. (2011). Effects of sleep deprivation on auditory change detection: a N1-mismatch negativity study. *Int J Psychophysiol*, 81(3), 312-116.

Bühl A., P. Zöfel (1994). *SPSS für Windows Version 6. Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse.* Bonn, Addison-Wesley.

Bundesanstalt für Straßenwesen. Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen, Mensch und Sicherheit. Bundesanstalt für Straßenwesen (Hrsg.), Heft M115.

Carskadon M. A., Dement W. C., Mitler M. M., Roth T., Westbrook P. R., Keenan S. (1986). Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9 (4), 419-524.

Danker-Hopfe H., Kraemer S., Dorn H., Schmidt A., Ehlert I., Herrmann W. M. (2001). Time-of-day variations in different measures of sleepiness - MSLT, pupillography, and SSS and their interrelations. *Psychophysiology*, 38, 828–835.

Dement W., Kleitman N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movement, body motility and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 9, 673-690.

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (2009). S3 Leitlinie, Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*, 13, 4-160.

Donchin E., Ritter W., McCallum W. C. (1978). Cognitive Psychophysiology: The endogenous components of the ERP. In: Callaway E., Tueting P., Koslow S. (Eds.). *Event-related brain potentials in man*. New York, Academic Press, 349-412.

Evers C., Auerbach K. (2005). Verhaltensbezogene Ursachen schwerer LKW-Unfälle. In: *Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen, Mensch und Sicherheit*. Bundesanstalt für Straßenwesen (Hrsg.), Heft M174.

Geisler P., Crönlein T., Tracik F., Zulley J. (1998). MSLT: Sleep latency in normals is age and sex related. *J Sleep Res* 7, 99.

Giard M., Perrin F., Pernier J., Bouchet P. (1990). Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*, 27(6), 627-640.

Gosselin N., Mathieu A., Mazza S., Petit D., Malo J., Montplaisir J. (2006). Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol.*, 117(10), 2228-35.

Gumenyuk V., Howard R., Roth T., Korzyukov O., Drake C. L. (2014). Sleep loss, circadian mismatch, and abnormalities in reorienting of attention in night workers with shift work disorder. *Sleep*, 37(3), 545-556.

Hildebrandt G., Moser M., Lehofer M.: *Chronobiologie und Chronomedizin - Biologische Rhythmen, Medizinische Konsequenzen*. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1998.

Hoddes E., Dement W. C., Zarcone V. (1973). The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). *Psychophysiology*, 10, 431-436.

Howard M. E. (2004). Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med.*, 170 (10)14-21.

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

Johns M. W. (1992). Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 15, 376–381.

Johns M. W. (2000). Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*, 9, 5–11.

Karimi M., Hedner J., Lombardi C.; Esada Study Group (2014). Driving habits and risk factors for traffic accidents among sleep apnea patients--a European multi-centre cohort study. *J Sleep Res*, 23(6), 689-699.

Kubicki S., Kursawe H.K., (2012). Vigilanz und Schlaf. In: *Klinische Elektrophysiologie*. Zschocke S., Hansen H.C. (Hrsg.). 3. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 113-136.

Langwieder K. (1991). Struktur der Unfälle mit Getöteten auf Autobahnen im Freistaat Bayern im Jahr 1991. HUK Verband, München.

Loomis A. L., Harvey E. N., Hobart G. (1937). Cerebral states during sleep as studied by human brain potential. *J Exp Psychol* 21, 127-144.

Lowenstein O., Loewenfeld I. (1958). Electronic pupillography - A new instrument and some clinical applications. *Arch Ophthalmol*, 59, 352–363.

Lowenstein O., Feinberg R., Loewenfeld I. (1963). Pupillary movements during acute and chronic fatigue. *Invest Ophthalmol*, 2, 138-157.

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

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

Meier U. (2004). Das Schlafverhalten der deutschen Bevölkerung – eine repräsentative Studie. *Somnologie*, 8, 87–94.

de Mello M. T., Narciso F. V., Tufik S. (2013). Sleep disorders as a cause of motor vehicle collisions. *Int J Prev Med*, 4(3), 246-57.

Merritt S. L., Keegan A. P., Mercer P. W. (1994). Artifact management in pupillometry. *Nurs Res*, 43(1), 56-59.

Mitler M. M., Miller J. C. (1996). Methods of testing for sleepiness. *Behav Med*, 21(4), 171-83.

Näätänen R., Gaillard A. W., Mantysalo S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)*, 42(4), 313-329.

- Näätänen R.**, Paavilainen P., Tiitinen H., Jiang D., Alho K. (1993). Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30(5), 436-450.
- Näätänen R.**, Winkler I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull*, 125(6), 826-859.
- Näätänen R.**, Escera C. (2000). Mismatch Negativity: clinical and other applications. *Audiol Neurootol*, 5, 105-110.
- Näätänen R.** (2003). Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int J Psychophysiol*, 48(2), 179-188.
- Näätänen R.**, Paavilainen P., Rinne T., Alho K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clin Neurophysiol*, 118, 2544-2490.
- Öhmann A.** (1992). Orienting and attention: Preferred preattentive processing of potentially phobic stimuli. In B. A. Campbell & R. Richardson & H. Hayne (Eds.), *Attention and information processing in infants and adults: Perspectives from human and animal research* (263-295). Hillsdale: Erlbaum
- Oken B. S.**, Salinsky M. C., Elsas S. M. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clinical Neurophysiology*, 117, 1885-1901.
- Opitz B.**, Rinne T., Mecklinger A., von Cramon D. Y., Schröger E. (2002). Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage*, 15(1), 167-174.
- Posner M.**, Rafal, R. (1987). Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. In: Meier, M., Benton, A., Diller, L. (eds.). *Neuropsychological rehabilitation*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Rechtschaffen A.**, Kales A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 58.
- Rimmele J.**, Sussman E., Keitel C., Jacobsen T., Schröger E. (2012). Electrophysiological evidence for age effects on sensory memory processing of tonal patterns. *Psychol Aging*, 27(2), 384-398.
- Rösler F.** (1982). *Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse*. Berlin: Springer Verlag.
- Sabri M.**, De Lugt D. R., Campbell K. B. (2000). The mismatch negativity to frequency deviants during the transition from wakefulness to sleep. *Can J Exp Psychol.*, 54(4), 230-242.
- Samuels E. R.**, Szabadi E. (2008). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II:

physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. *Curr Neuropharmacol*, 6(3), 254-85.

Sangal, R. B., Thomas L., Mitler, M. M. (1992). Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders. *Chest*, 101, 898-902.

Schmidt H. S., Fortin L. (1982). Electronic pupillography in disorders of arousal. In: Guilleminault, C., editor. *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park, CA: Addison-Wesley; p. 127-143.

Schröger E. (1997). On the detection of auditory deviations: a pre-attentive activation model. *Psychophysiology*, 34(3), 245-257.

Schuller U. (1979). Über das Zusammenwirken endogener Rhythmen im Schlaf-Wach-Verhalten eines jungen Säuglings im 1. Trimenon. Inaugural Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.

Schulz H., Volk S. (1991). Measuring tiredness by symptoms. *Sleep Research*, 20, 515.

Schwartz J., Roth T. (2008). Neurophysiology of Sleep and Wakefulness: Basic Science and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol*, 6(4), 367–378.

Segalowitz S. J., Barnes K. L. (1993). The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiology*, 30(5), 451-159.

Stampi C., Stone P., Michimori A. (1993). The alpha attenuation test: a new quantitative method for assessing sleepiness and its relationship to the MSLT. *Sleep Res*, 22,115.

Terán-Santos J., Jiménez-Gómez A., Cordero-Guevara J. (1999). The association between sleep apnea and the risk of accidents. *N Engl J Med*, 340, 847–851.

Tregear S., Reston J., Schoelles K., Phillips B. (2009). Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*, 5, 573-81.

Trepel M. (2004). Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 3. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag, 130-146.

Ward K. L., Hillman D. R., James A., Bremner A. P. (2013). Excessive daytime sleepiness increases the risk of motor vehicle crash in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 15, 9(10), 1013-21.

Weeß H. G., Lund R., Gresele C., Böhning W., Sauter C., Steinberg R. (1998). Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit. Die Messung müdigkeitsbezogener Prozesse bei Hypersomnien – Theoretische Grundlagen. *Somnologie* (2), 32-41.

- Weeß H. G.**, Sauter C., Geisler P. (2000). Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit. Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien. *Somnologie* (4), 20-38.
- Wilhelm B.**, Wilhelm H., Lüdtkke H., Streicher P., Adler M. (1996). Pupillographie zur objektiven Vigilanzprüfung: Methodische Probleme und Lösungsansätze. *Ophthalmologie* 93, 446-450.
- Wilhelm B.**, Rühle K.-H., Widmaier D., Lüdtkke H., Wilhelm H. (1998a). Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest. *Somnologie* (2), 51-57.
- Wilhelm B.**, Wilhelm H. (1998b). Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects. *Sleep*, 21, 258-265.
- Wilhelm B.**, Körner, A., Heldmaier, K., Moll, K., Wilhelm, H., & Lüdtkke, H. (2001a). Normal Values of the Pupillographic Sleepiness Test in Male and Female Subjects Aged 20 to 60 Years. *Somnologie*, 5, 115-120.
- Wilhelm B.**, Giedke, H., Lüdtkke, H., Bittner, E., Hofmann, A., & Wilhelm, H. (2001b). Daytime variations in central nervous system activation measured by a pupillographic sleepiness test. *Journal of Sleep Research*, 10, 1-7.
- Wilhelm H.**, Ludtke H., Wilhelm B. (1998). Pupillographic sleepiness testing in hypersomniacs and normals. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236(10), 725-729.
- Wittchen H. U.**, Krause P., Höfler M. (2001). NISAS-2000: Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study – Insomnien und Schlafstörungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. *Fortschr Med Orig*, 119(1), 9-19.
- Woods D. L.** (1992). Auditory selective attention in middle-aged and elderly subjects: an event-related brain potential study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 84(5), 456-68.
- Zschocke S.**, Hansen H. C. (2012). *Klinische Elektroenzephalographie*. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 17-29.
- Zou K.**, Sun Y., Tang X., Lei F., Du L., Chen Z., Yan T., Zheng Z. (2014). Early signs of cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: an event-related potential study. *Sheng*, 31(4), 870-4.

9 Abkürzungsverzeichnis

AAC	Alpha Attenuation Coefficient
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AAT	Alpha Attenuation Test
AHI	Apnoe Hypopnoe Index
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BASt	Bundesanstalt für Straßenwesen
CPAP	Continues positive airway pressure
dB	Dezibel
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
Fa.	Firma
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
LC	Locus caeruleus
Max.	Maximum
MD	Median
Min.	Minimum
MMN	Mismatch Negativity
MSLT	Multipler-Schlaf-Latenz-Test

MW	Mittelwert
MWT	Multipler-Wachbleibe-Test
NREM	Non rapid eye movement
OSAS	Obstruktives Schlaf Apnoe Syndrom
PST	Pupillographischer Schläfrigkeitstest
PUI	Pupillenunruheindex
REM	Rapid eye movement
SD	Standarddeviation
SOREM	Sleep onset REM
SPL	Sound Pressure Level, Schalldruckpegel
SSS	Stanford Sleepiness Scale
TSS	Tiredness Symptoms Scale
ZNS	Zentralnervensystem

10 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Differenzkurve (Deviant – Standard) = Mismatch Negativity (MMN)	S. 23
Abbildung 2	Box-Plots der Maße der zentralen Tendenz der Variablen Alter, PUI, SSS, TSS und MMN	S. 30
Abbildung 3	Korrelationsmatrix MMN und PUI	S. 31
Abbildung 4	Korrelationsmatrix MMN und SSS	S. 32
Abbildung 5	Korrelationsmatrix MMN und TSS	S. 33
Abbildung 6	Korrelationsmatrix PUI und SSS	S. 34
Abbildung 7	Korrelationsmatrix PUI und TSS	S. 35

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Deskriptive Datenauswertung	S. 29
Tabelle 2	Korrelationsanalyse MMN und PUI	S. 31
Tabelle 3	Korrelationsanalyse MMN und SSS	S. 32
Tabelle 4	Korrelationsanalyse MMN und TSS	S. 33
Tabelle 5	Korrelationsanalyse PUI und SSS	S. 34
Tabelle 6	Korrelationsanalyse PUI und TSS	S. 35

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum/Uhrzeit:
 Vorname:
 Nachname:
 Geburtsdatum:

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

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Stanford Sleepiness Scale)

Datum/Uhrzeit:

Vorname:

Nachname:

Geburtsdatum:

Die folgende Frage bezieht sich auf ihre momentane Situation, kreuzen sie bitte die zutreffende Aussage an:

Zur Zeit fühle ich mich:

Aktiv und munter, aufmerksam, hellwach	1
Leistungsfähig auf hohem, aber nicht auf höchstem Niveau, fähig sich zu konzentrieren	2
Entspannt, wach, nicht vollkommen aufmerksam, aufnahmefähig	3
Ein wenig matt, nicht auf der Höhe, nachlassend	4
Mattigkeit, das Interesse wach zu bleiben beginnt verloren zu gehen, verlangsamt	5
Schläfrigkeit, ziehe es vor mich hinzulegen, gegen den Schlaf ankämpfend, dösig	6
Fast schon träumend, kurz vor Schlafbeginn, Ringen ums Wachbleiben verloren	7

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Tiredness Symptoms Scale)

Datum/Uhrzeit:
Vorname:
Nachname:
Geburtsdatum:

Die folgende Frage bezieht sich auf ihre momentane Situation, bitte kreuzen Sie die zutreffenden Aussagen an:

Zur Zeit spüre ich:

Schweregefühl im Kopf	Ja / Nein
Brennen der Augen	Ja / Nein
Tränen der Augen	Ja / Nein
Schwere Augenlider	Ja / Nein
Schweregefühl in den Beinen	Ja / Nein
Allgemeine Kraftlosigkeit	Ja / Nein
Frösteln	Ja / Nein
Geräuschempfindlichkeit	Ja / Nein
Gähnen	Ja / Nein
Interesselosigkeit	Ja / Nein
Konzentrationsmangel	Ja / Nein
Reizbarkeit	Ja / Nein
Herabgesetzte Kommunikationsbereitschaft	Ja / Nein
Bewegungsdrang	Ja / Nein
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Marietta Sigrid Schuller
Geburtsdatum	18.05.1986
Geburtsort	München

Schulbildung

1992 – 1996	Grundschule Ostpreußenschule München
1996 – 2005	Wilhelmsgymnasium München
Juni 2005	Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

2005 – 2011	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
September 2007	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2011	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

seit Februar 2012	Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Regensburg
-------------------	--

14 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Bogdahn für die Übernahme der Betreuung der Dissertationsarbeit. Gleicher Dank gilt Herrn Dr. Michael Schröder für die Unterstützung, Beratung und Betreuung während der Planung und Fertigstellung der Arbeit. Herzlich danke ich auch meinen Kolleginnen und Kollegen, die mir immer eine Quelle für neue Motivation und Antrieb waren.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie, insbesondere an meine Eltern, und Freunde, die mich während der gesamten Zeit liebevoll unterstützten.