

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Vorstand:

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Florian Holsboer

Thema der Dissertation:

Untersuchung zur Heritabilität von Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit
anhand einer klassischen Zwillingsstudie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sonja Lietzenmaier

aus Starnberg

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Elisabeth Frieß

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Pollmächer

Priv. Doz. Dr. Daniela Eser-Valeri

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2012

Inhalt

1	EINFÜHRUNG.....	6
2	STAND DER FORSCHUNG	8
2.1	TAGESMÜDIGKEIT	8
2.1.1	<i>Prävalenz</i>	8
2.1.2	<i>Definition</i>	8
2.1.3	<i>Überblick über die Ursachen</i>	9
2.1.4	<i>Klinische Symptome von Tagesmüdigkeit</i>	10
2.1.5	<i>Messmethoden</i>	13
2.1.5.1	Objektive Messmethoden	13
2.1.5.2	Subjektive Messmethoden.....	17
2.2	AUFMERKSAMKEIT.....	18
2.2.1	<i>Verschiedene Aufmerksamkeitsmodelle</i>	19
2.2.2	<i>Anatomisch-physiologische Grundlagen</i>	19
2.2.3	<i>Darstellung von Aufmerksamkeit im EEG</i>	21
2.2.4	<i>Messung von Aufmerksamkeit</i>	21
2.3	SCHLAF	22
2.3.1	<i>Grundlagen</i>	22
2.3.1.1	Schlafstadien	23
2.3.1.2	Schlafzyklen	29
2.3.1.3	Mechanismen der Schlaf- und Wach-Regulation	30
2.3.2	<i>Schlafstörungen</i>	35
2.3.3	<i>Abhängigkeit von Schlaf und Tagesmüdigkeit</i>	38
2.4	HERITABILITÄT	40
2.4.1	<i>Definitionen</i>	40
2.4.2	<i>Die Rolle der Zwillingsstudie</i>	40
2.4.3	<i>Heritabilität von Schlaf und Tagesmüdigkeit</i>	41
3	ZIELSETZUNG	46
4	METHODIK.....	47
4.1	ETHISCHE UND ORGANISATORISCHE ASPEKTE	47
4.2	PROBANDEN	47
4.2.1	<i>Auswahlkriterien</i>	47
4.2.1.1	Alter.....	47
4.2.1.2	Sozialer Status	48
4.2.1.3	Gesundheitszustand	48
4.2.1.4	Ausschlusskriterien.....	49
4.2.2	<i>Bedingungen</i>	50
4.3	STUDIENDESIGN	50

4.4	PSG (SCHLAFUNTERSUCHUNG).....	50
4.5	AUSWERTUNG DER POLYSOMNOGRAPHIE	55
4.5.1	Visuell-konventionelle EEG-Analyse	55
4.5.2	Bestimmung der REM-Dichte.....	56
4.5.3	Quantitative EEG-Analyse (Spektralanalyse).....	56
4.6	MESSUNG DER TAGESMÜDIGKEIT	57
4.6.1	Multiple Sleep Latency Test (MSLT).....	57
4.6.2	Auswertung des MSLT.....	58
4.6.3	Fragebögen	60
4.6.4	Vigilanztest.....	60
4.7	GENETIK.....	61
4.8	STATISTIK	62
4.8.1	Einführung	62
4.8.1.1	Intraclass-Korrelationskoeffizient (ICC)	62
4.8.1.2	Heritabilitätsindex	63
4.8.1.3	Erblichkeitsindex.....	63
4.8.1.4	Genetische Varianz.....	64
4.8.1.5	Varianzanalyse	65
4.8.1.6	Similaritätskoeffizient	66
4.8.1.7	Pearson Product-Moment Correlation Coefficient	67
5	ERGEBNISSE	68
5.1	DESKRIPTIVE STATISTIK.....	69
5.2	INFERENTIELLE STATISTIK	77
5.2.1	Gruppenunterschiede der Paarmittelwerte	77
5.2.2	Ermittlung der genetischen Varianz.....	80
5.2.3	Berechnung des Similaritätskoeffizienten.....	81
5.2.4	Differenzierte Betrachtung des MSLT: Wachstadium (Wach) und Einschlaflatenz S2 (ELS2).....	82
5.3	ASSOZIATION ZWISCHEN DER DAUER DES WACHSTADIUMS UND DER EINSCHLAFLATENZ.....	85
6	DISKUSSION	86
6.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	86
6.2	DISKUSSION DER METHODEN	87
6.2.1	Probanden.....	87
6.2.2	Zygotität und genetische Bestimmung	88
6.2.3	Studienablauf	88
6.2.4	PSG-/MSLT-Auswertung.....	89
6.2.5	Messung Tagesmüdigkeit	90
6.2.5.1	MSLT	90
6.2.5.2	Fragebögen.....	90
6.2.5.3	Aufmerksamkeitstestung	91
6.2.6	Statistische Methoden.....	92
6.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	94

6.3.1	<i>Genetischer Einfluss auf die Einschlafbereitschaft im MSLT</i>	94
6.3.1.1	Zusammenhang zwischen den Parametern <i>Wach</i> und <i>ELS2</i>	94
6.3.2	<i>Genetischer Einfluss auf die subjektive Tagesmüdigkeit</i>	97
6.3.3	<i>Genetischer Einfluss auf Reaktion und Aufmerksamkeit</i>	98
6.3.4	<i>Einflussfaktoren auf die Tagesmüdigkeit</i>	99
6.3.5	<i>Untersuchung zum genetischen Einfluss auf den Nachtschlaf</i>	104
7	ZUSAMMENFASSUNG	106
8	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	109
8.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	109
8.2	TABELLENVERZEICHNIS	110
9	LITERATURREFERENZEN	111
10	ANHANG	126
10.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	126
10.2	FRAGEBÖGEN	129
	DANKSAGUNG	142

1 Einführung

Tagesmüdigkeit ist ein Phänomen, das in letzter Zeit zunehmend ins Bewusstsein der Bevölkerung getreten ist, das vor allem aber auch großes wissenschaftliches Interesse auf sich gezogen hat. Tagesmüdigkeit ist eine häufige Beschwerde; es finden sich Prävalenzangaben in der Literatur in früheren epidemiologischen Studien von 0,5-5% (Carskadon MA. et al., 1986; Thorpy MJ., 1992), bei aktuelleren Berichten finden sich Werte sogar bis zu 15-20% (Pallesen S. et al., 2007; Punjabi NM. et al., 2003; Kessler R. und Rodenstein DO., 2001).

Tagesmüdigkeit geht einher mit reduzierter Aufmerksamkeit, Aufnahmefähigkeit und Konzentrationsfähigkeit (Hatzinger M., 2010; Pizza F. et al., 2009; Perez-Chada D. et al., 2007; Ingre M. et al., 2006; Orth M. et al., 2003; Horstmann S., 2000; Briones B. et al., 1996; Thorpy MJ., 1992; Horne JA., 1988, 1983). Besonders hervorzuheben ist aber das dadurch erhöhte Unfallrisiko im privaten und beruflichen Umfeld. In zahlreichen Studien wird über eine enge Assoziation zwischen Tagesmüdigkeit und Unfällen im Straßenverkehr sowie am Arbeitsplatz berichtet (Pizza F. et al., 2009; Perez-Chada D. et al., 2007, 2005; Ingre M. et al., 2006; Van Dongen HPA. et al., 2005; Horstmann S. et al., 2000; Horne JA. et al., 1995, 1988; Stoohs RA. et al., 1994, Aldrich MS., 1989). Obwohl in erster Linie Alkohol oder überhöhte Geschwindigkeit am Steuer für Verkehrsunfälle verantwortlich gemacht werden, spielt Müdigkeit eine vergleichbar große Rolle (Perez-Chada D. et al., 2005). Einschlafen (13% aller Verkehrsunfälle) oder Unachtsamkeit am Steuer kann als eine schwerwiegende Ursache für unnatürliche Todesfälle in unserer Gesellschaft betrachtet werden (Aldrich MS., 1989). Bei der Schätzung, wie viele Autounfälle prozentual auf Müdigkeit zurückzuführen sind, variieren die Angaben von 0,4-30% (Horstmann S. et al., 2000).

Untersuchungen zu Großschadensereignissen haben ebenfalls eine beeindruckende tageszeitliche Verteilung, einhergehend mit den zirkadianen Schwankungen gezeigt, die darauf hinweisen, dass Mega-Schadensereignisse, wie z.B. das Reaktorunglück in Tschernobyl, andere große atomare Unfälle in den Vereinigten Staaten sowie gravierende Unfälle in Luft- und Raumfahrt in engem Zusammenhang mit menschlichem Versagen auf Grund von Müdigkeit bzw. Tagesmüdigkeit stehen (Mitler MM. et al., 1988).

Risikofaktoren für erhöhte Tagesmüdigkeit wurden bereits in zahlreichen Studien herausgearbeitet: Hauptsächlich sind hier Schlafstörungen wie obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), Narkolepsie oder Restless-Legs-Syndrom (RLS) zu nennen, aber auch psychische Erkrankungen wie Depression und weitere Faktoren wie erhöhter Body-Mass-Index (BMI), Ernährung, Alter, Schnarchen, niedrige Schulbildung und mangelnder nächtlicher Schlaf (Pallesen S. et al., 2007; Theorell-Haglöw J. et al., 2006; Kim H. und Young T., 2005; Walsleben JA. et al., 2004; Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Carmelli D. et al., 2001 a,

2001 b; Roehrs T., 2000; Harrison Y. et al., 2000; Breslau N. et al., 1997; Thorpy MJ., 1992; Levine B. et al., 1988). Männer sind objektiv häufiger betroffen als Frauen (Pallesen S. et al., 2007; Kim H. und Young T., 2005; Walsleben JA. et al., 2004), während Frauen sich subjektiv häufiger müde fühlen (Kim H. und Young T., 2005; Baldwin CM. et al., 2004).

Trotz alledem wurde gezeigt, dass es große individuelle Unterschiede in Bezug auf Müdigkeit gibt, die unabhängig von Risikofaktoren und den verwendeten Tests sind (Ingre M. et al., 2006). Hublin führt Schlafstörungen und daraus resultierende Tagesmüdigkeit zu einem Drittel auf genetische Faktoren zurück (Hublin C. et al., 2001 a). Zur Betrachtung dieser genetischen Faktoren hat sich die Methode der klassischen Zwillingsstudie bewährt.

Ein generelles Problem bei Zwillingsstudien ist jedoch, dass in der Regel lediglich eine limitierte Anzahl an Zwillingspaaren zur Verfügung steht. Deshalb ist derzeit nur eine geringe Anzahl von Studien zur Evaluation von Tagesmüdigkeit bekannt, die sich jedoch hauptsächlich auf die Auswertung von Fragebögen stützen. Untersuchungen, die sowohl objektive als auch subjektive Testmethoden kombinieren, sind bislang nicht bekannt. Aus diesem Grund soll in der vorliegenden Studie speziell der genetische Einfluss auf Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit durch verschiedene subjektive und objektive Testmethoden wie Multiple Sleep Latency Test (MSLT), Fragebögen (ESS, SSS, PSQI) und ein Test zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP-Test) untersucht werden.

Da beim Vergleich der Ähnlichkeit zwischen Zwillingsgeschwistern von mono- und dizygoten Zwillingen auf die Erbllichkeit eines Parameters geschlossen werden kann, haben wir im Schlaflabor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie im Rahmen einer klassischen Zwillingsstudie 36 monozygote und 14 dizygoten gesunde Zwillingspaare unter Ausschluss der gängigen Risikofaktoren auf ihre Tagesmüdigkeit und ihre Aufmerksamkeit hin untersucht.

2 Stand der Forschung

2.1 Tagesmüdigkeit

Exzessive Tagesmüdigkeit ist eine Beschwerde, die in der letzten Zeit zunehmend wissenschaftliches Interesse auf sich gezogen hat, da sie sowohl mit einer großen Anzahl an Krankheiten als auch mit sozialen und familiären Problemen verknüpft ist (Roehrs T. et al., 2000; D'Alessandro R. et al., 1995). Im folgenden Kapitel soll daher sowohl auf die Häufigkeit dieses Phänomens, die genaue Definition und die Ursachen, als auch auf die klinischen Symptome und die verschiedenen Möglichkeiten zur Messung genauer eingegangen werden.

2.1.1 Prävalenz

In der Allgemeinbevölkerung ist Tagesmüdigkeit ein häufiges Symptom mit unterschiedlichen Prävalenzangaben in der Literatur, die von 0,5-5% (Thorpy MJ., 1992; Carskadon MA., 1986) bis 10-20% (Pizza et al., 2009; Kessler R. und Rodenstein DO., 2001) reichen. Eine erst kürzlich durchgeführte Studie an über 2000 Erwachsenen in Norwegen zeigte eine Prävalenz übermäßiger Tagesmüdigkeit (ESS score größer 10) von 17,7% (Pallesen S. et al., 2007).

Sie ist jedoch stark abhängig von der Kultur, dem geographischen Ort, dem Alter, Gewicht und dem Geschlecht der Betroffenen, eventuellen Krankheiten und davon, welcher Test zur Messung angewendet wird (Pallesen S. et al., 2007; Kim H. und Young T., 2005; Wichniak A. et al., 2002; Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; D'Alessandro et al. 1995).

2.1.2 Definition

Erhöhte Tagesmüdigkeit bedingt ein dringendes Schlafbedürfnis zu ungewöhnlicher Zeit oder zu abnormen Bedingungen, wobei entweder der Patient das Gefühl hat, gegen den Schlaf ankämpfen zu müssen, oder Dritte nehmen wahr, dass der Patient in ungewöhnlichen Situationen einschläft (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001). Im Gegensatz dazu gibt es eine physiologische, normale Müdigkeit, die in Beziehung zum normalen Schlaf auftritt, z.B. vor dem Zubettgehen oder während Wachperioden in der Nacht. (Tages-) Müdigkeit führt zu einem Rückgang des Wachheitsgrades und einer Minderung der Leistungsfähigkeit, die sich durch die Schwierigkeit, monotone Tätigkeiten auszuführen, sich zu konzentrieren, sich zu erinnern oder durch schlechte Aufmerksamkeit bemerkbar macht (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001).

2.1.3 Überblick über die Ursachen

Beeinflusst wird (Tages-) Müdigkeit durch verschiedene Faktoren: Alter, Arbeit, Umwelteinflüsse, zirkadiane Einflüsse, Medikamente, Drogen, Gewicht sowie Schlafstörungen, die insuffizienten nächtlichen Schlaf beinhalten (Thorpy MJ., 1992). Auch verschiedene psychische, internistische und neurologische Erkrankungen, (neuro-) endokrine Störungen sowie andere, allgemeine Faktoren wie erhöhter Body-Mass-Index (BMI), Ernährung, Alter, Schnarchen, niedrige Schulbildung und mangelnder nächtlicher Schlaf können Ursache für erhöhte Müdigkeit sein (Hatzinger M., 2010; Pallesen S. et al., 2007; Theorell-Haglöw J. et al., 2006; Kim H. und Young T., 2005; Walsleben JA. et al. 2004; Carmelli D. et al., 2001 a, 2001 b; Roehrs T., 2000; Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Breslau N. et al. 1997; Levine B. et al. 1987; Thorpy MJ., 1992). Eingeteilt werden kann Müdigkeit in akute (vorübergehende) und chronische Müdigkeit (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Roehrs T., 2000).

Vorübergehend erhöhte Müdigkeit kann als eine Folge von (freiwilliger oder unfreiwilliger) Schlafreduktion oder verschlepptem Schlaf auftreten. Die Ursachen sind häufig äußere Faktoren, wie z.B. Einnahme von Medikamenten oder Drogen, die den Schlaf massiv beeinflussen und die Schlafstruktur verändern können, Schicht- oder Nachtarbeit sowie Zeitverschiebungen bei Interkontinentalflügen, wie sie in arbeitsmedizinischen Untersuchungen häufig bei Crewmitgliedern von Fluggesellschaften, Schichtarbeitern und Langstrecken-LKW-Fahrern beobachtet werden (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001). Diese Art von Müdigkeit geht normalerweise nach relativ wenig Erholungsschlaf zügig zurück (Carskadon MA. und Dement WC., 1975). Tagesschläfrigkeit kann aber auch ein chronisches Problem sein, das auf einer Schlafstörung basiert (z.B. nächtliche Hypoxie beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und beim chronisch obstruktiven Lungensyndrom (COPD) oder unruhiger Schlaf beim Restless-Legs-Syndrom) (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Thorpy MJ., 1992; Johns MW., 1991). Diese Patienten klagen meist nicht über Müdigkeit an sich, sondern über deren Folgen, wie Verlust von Energie, Lethargie, Lustlosigkeit, Gedächtnislücken und Konzentrationsschwierigkeiten (Roehrs T. 2000).

In der folgenden Tabelle werden die verschiedenen Ursachen von Tagesmüdigkeit unter dem Aspekt ihrer Genese und des zur Müdigkeit führenden Pathomechanismus veranschaulicht:

Genese	Diagnose	Mechanismus
Äußere Einflüsse	Akuter Schlafentzug	Reduktion des Gesamtschlafes und des Slow-Wave-Sleep-Anteils
	Nacht- oder Schichtarbeit	
	Jet Lag	
	Medikamente	

Schlafabhängige Atemstörungen	Schlafapnoe-Syndrom	Schlafragmentierung; Hypoxemie
	- Zentral	
	- Obstruktiv	
	Upper Airway Resistance Syndrom	
	Schnarchen	
	Chronisch obstruktives Lungensyndrom (COPD)	
	Obesity Hypoventilation	
Neurologische Krankheiten	Prader-Willi-Syndrom	
	Fibromyalgiesyndrom	
	Restless-Legs-Syndrom	Schlafragmentierung
	Narkolepsie	Abnormaler REM-Schlaf
	Ideopatische Hypersomnie	
	Chronische Insomnie	
Psychiatrische Erkrankungen	Neuromuskuläre Störungen	Schlafragmentierung
	Neurodegenerative Störungen	Schlafragmentierung
	Depression	Erhöhte Gesamtschlafzeit, SWS Defizit, abnormaler REM-Schlaf
	Kleine-Levin-Syndrom	
	Post Head and Neck Trauma	

(Kessler R. und Rodenstein DO., 2001)

Tabelle 1: Übersicht der Ursachen von Tagesmüdigkeit

Wie anhand Tabelle 1 deutlich wird, ist Tagesmüdigkeit ein Symptom, das mit verschiedenen Diagnosen assoziiert sein kann. Viele davon können durch einfache klinische Untersuchungen herausgefunden werden (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001).

Allerdings sind die unterschiedlichen Komponenten eines guten Schlafes und die Beziehung zwischen Schlafqualität und Wachheitsgrad sehr komplex und großteils noch nicht ausreichend erforscht (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Pilcher JJ. et al., 2000). Diese Forschungsarbeit soll einen Beitrag zur Klärung leisten.

2.1.4 Klinische Symptome von Tagesmüdigkeit

Ausgeprägte Tagesmüdigkeit kann die Lebensqualität stark beeinträchtigen (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Yang EH. et al., 2000; Briones B. et al., 1996; Thorpy MJ., 1992). Sie geht mit gesundheitlichen Problemen einher (Yang EH. et al., 2000; Briones B. et al., 1996)

und ist ein Hauptgrund für erhöhte Morbidität und sogar erhöhte Mortalität, da sie eng mit einem erhöhten Unfallrisiko korreliert (Thorpy MJ., 1992; Aldrich MS., 1989; Mitler M. et al., 1988; Carskadon MA. und Dement WC., 1981). Besonders häufig wird von Auto- und Arbeitsunfällen berichtet. Nach Horne und Reyner ist für 16-20% aller Autounfälle eine erhöhte Tagesmüdigkeit mitverantwortlich (Horne JA. und Reyner LA., 1995). Die Schäden, die durch Einschlafen am Steuer entstehen, betragen allein in Europa mehrere Milliarden Euro jährlich (Robert Koch Institut, 2006).

Starke Müdigkeit senkt kognitive und intellektuelle Fähigkeiten, was für die Betroffenen ernsthafte Konsequenzen nach sich zieht: beeinträchtigte zwischenmenschliche Beziehungen, erhöhte Angstneigung, Lernschwierigkeiten bei Kindern, Verlust von Arbeitsplatz und Fahrerlaubnis. Daraus ergeben sich wiederum Probleme z.B. in Ehe, Familie, Arbeit und sozialem Umfeld (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Roth T. und Roehrs T., 2000; Carskadon MA., 1993; Thorpy MJ., 1992; Beutler LE. et al., 1981). Außerdem sind Intoleranz gegenüber zentral dämpfenden Medikamenten und Alkohol zu beobachten (Carskadon et al. 1986).

Der Grad der Müdigkeit wird von der American Sleep Disorder Association (ASDA) 1992 durch die International Classification of Sleep Disorders folgendermaßen eingeteilt:

- **Geringe Müdigkeit (mild sleepiness):**

Schlafepisoden treten nur in Ruhezeiten oder in Momenten auf, in denen wenig Aufmerksamkeit nötig ist, z.B. beim Liegen in einem ruhigen Raum, beim Fernsehen oder Lesen und als Beifahrer. Die geringe Müdigkeit muss nicht jeden Tag auftreten. Die Symptome beeinflussen das soziale oder berufliche Umfeld kaum. Dieser Grad an Müdigkeit entspricht einer durchschnittlichen Schlaflatenz im Multiple Sleep Latency Test (MSLT, wird in Kapitel 2.1.5.1.1 ausführlich beschrieben) von 10-15 Minuten. Sie kommt sowohl bei der Normalbevölkerung als auch bei gesunden Probanden vor.

- **Moderate Müdigkeit (moderate sleepiness):**

Dieser Begriff umschreibt Schlafepisoden, die täglich und während Tätigkeiten mit geringer körperlicher Aktivität auftreten. Diese erfordern in der Regel einen mäßigen Grad an Aufmerksamkeit, wie z.B. als Beifahrer, beim Anhören eines Konzertes, im Theater, im Kino oder bei ähnlichen Veranstaltungen. Die Symptome beeinträchtigen das soziale oder berufliche Umfeld mäßig. Dieser Grad an Müdigkeit entspricht einer durchschnittlichen MSLT-Schlaflatenz von 5-10 Minuten, die als diagnostische Grauzone bezeichnet wird.

- **Starke Müdigkeit (severe sleepiness):**

Schlafepisoden, die täglich, bei körperlicher Aktivität und in Situation auftreten, die ein gewisses Maß an Konzentration erfordern: z.B. beim Essen, bei einem direkten Gespräch, beim Autofahren, beim Laufen und anderen körperlichen Aktivitäten. Die Symptome beeinträchtigen das soziale und berufliche Umfeld beträchtlich. Dieser Grad an Müdigkeit entspricht einer durchschnittlichen MSLT-Schlaflatenz von weniger als 5 Minuten. Diese Patienten werden als pathologisch schläfrig betrachtet und sollten ausführlich über ihre potentielle Gefahr für Berufs- oder Verkehrsunfälle aufgeklärt werden. (American Academy of Sleep Medicine, 2001; Thorpy MJ., 1992).

Die drei Gradeinteilungen werden in Tabelle 2 gegenübergestellt:

	Geringe Müdigkeit	Moderate Müdigkeit	Starke Müdigkeit
Auftreten der Schlafepisoden	- in Ruhezeiten - in Momenten, in denen wenig Aufmerksamkeit nötig ist	- täglich - während geringer körperlicher Aktivität, die i.d.R. einen mäßigen Grad an Aufmerksamkeit erfordert	- täglich - bei körperlicher Aktivität, die etwas Konzentration erfordert
Beispiel	Beim Liegen in einem ruhigen Raum, beim Fernsehen oder Lesen, als Beifahrer	Als Beifahrer, beim Anhören eines Konzertes, im Theater, im Kino oder ähnlichen Veranstaltungen	Beim Essen, bei einem direkten Gespräch, beim Autofahren, Laufen und anderen körperlichen Aktivitäten
Beeinträchtigung	Beeinträchtigt das soziale und berufliche Umfeld kaum	Beeinträchtigt das soziale und berufliche Umfeld mäßig	Beeinträchtigt das soziale und berufliche Umfeld beträchtlich
Durchschnittliche MSLT-Schlaflatenz	10-15 Minuten	5-10 Minuten	Weniger als 5 Minuten

(Thorpy MJ., 1992)

Tabelle 2: Übersicht zum Grad der Müdigkeit

Nach ASDA (1992) ist die subjektive Einschätzung der Tagesmüdigkeit unzuverlässig, da Patienten in der Regel die Ernsthaftigkeit ihrer Schläfrigkeit nicht wahrnehmen oder herun-

terspielen, eventuell auch, um Einschränkungen in ihrem Leben, wie z.B. dem Verlust des Führerscheins, zu entgehen (Engleman HM. et al., 1997; Thorpy MJ., 1992). Zusätzlich kann das Ausmaß der Müdigkeit verfälscht dargestellt werden, weil manche Betroffenen ihr Verhalten der Müdigkeit anpassen: indem sie z.B. herumlaufen, rauchen oder aufputschende Getränke, wie Kaffee oder Tee zu sich nehmen (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001). Im Gegensatz dazu beschwerten sich Patienten mit Insomnie über Müdigkeit, sind aber nicht in der Lage einzuschlafen (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001). Deshalb ist es vom klinischen Standpunkt aus wichtig, nicht nur die subjektive Komponente der Müdigkeit zu eruieren, sondern auch objektive Messungen anzustellen (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Thorpy MJ., 1992).

2.1.5 Messmethoden

Carskadon beschreibt vier Grundkategorien der Messung von Tagesmüdigkeit: Beobachtung von Verhalten, gemessene Leistung im Labor, selbstreflektorisch sowie durch physiologische Techniken (Carskadon MA., 1993).

Diese werden allgemein in objektive und subjektive Methoden eingeteilt. Während die objektiven Methoden darauf basieren, die Neigung zum Einschlafen zu messen (z.B. dadurch, wie lange man dem Einschlafen widerstehen kann oder wie sehr man sich auf eine ermüdende Aufgabe konzentrieren kann), wird die subjektive Müdigkeit über Fragebögen erfasst. Trotzdem liefern diese verschiedenen Messmethoden nicht die gleichen Informationen: Objektive Tests spiegeln eine gestörte Wach-Schlaf-Regulation wider, subjektive Tests messen den Schweregrad der Beschwerden des Betroffenen (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Carskadon MA., 1993).

2.1.5.1 Objektive Messmethoden

Objektive Tests werden bei Patienten mit starker Tagesschläfrigkeit durchgeführt, um ein abnormales Schlaf-Wach-Verhalten zu messen und zu quantifizieren (Krieger J., 2000). Die bekanntesten Methoden sind der Multiple Sleep Latency Test (MSLT) und seine Varianten: der Maintenance of Wakefulness Test (MWT) und der Oxford Sleep Resistance Test (OSLER Test) (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Johns MW, 1991; 2000; Akerstedt T. und Gillbert M., 1990; Hoddes E. et al., 1973). Bei der vorliegenden Zwillingstudie wurde als objektive Messmethode der MSLT, der allgemein als Gold-Standard bezeichnet wird, verwendet. Aus diesem Grund soll im Folgenden der MSLT genauer mit seinen Vor- und Nachteilen sowie in seiner Durchführung und Auswertung dargestellt werden; die anderen bekannten objektiven Testmethoden werden zur Vollständigkeit kurz vorgestellt.

2.1.5.1.1 Multiple Sleep Latency Test: MSLT

Der MSLT wurde zum ersten Mal 1976 verwendet, um für wissenschaftliche Studien Müdigkeit und Schläfrigkeitstendenzen zu messen (Carskadon MA. et al., 1986; Carskadon MA. und Dement WC., 1977). Der Test basiert auf der Annahme, dass ein Individuum umso schneller einschläft, je müder es ist, wenn es dazu ermutigt wird und sich in einer ruhigen Umgebung befindet (Johns MW., 1991). Entwickelt wurde der Test 1982 von Carskadon und Dement, basierend auf den Grundlagen von Rechtschaffen und Kales (1968). 1986 wurden offizielle Richtlinien zur Durchführung und Standardisierung von der Association of Professional Sleep Societies unter Vorsitz von Mary A. Carskadon herausgegeben. Der MSLT ist derzeit der verbreitetste und anerkannteste Test zur objektiven Messung von Tagesmüdigkeit geworden (Penzel T. und Peter HH., 2003; Carskadon MA., 1993), da er sich als einzig validierte und somit international anerkannte Untersuchungsmethode etabliert hat. Somit liegen viele Referenzwerte für Gesunde und Schlafgestörte (Penzel T. und Peter JH., 2003) sowie genaue Richtlinien zur Durchführung, Auswertung und Interpretation vor (Carskadon MA., 1993). Er hat eine ausgesprochen hohe Test-Retest-Reliabilität über Monate hinweg (Johns MW., 1991; Zwyghuizen-Doorenbos A. et al., 1988). Deshalb wird er allgemein als der Gold-Standard zur objektiven Messung von Schläfrigkeit gesehen (Wichniak A. et al., 2002; Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Pollak CP., 1997; Thorpy MJ. et al., 1992; Johns MW., 1991; Carskadon MA., 1993, 1986).

Der MSLT misst die Geschwindigkeit, mit der eine Person einschläft, wobei der Zielparameter die Einschlafneigung ist, die als Latenzzeit vom Aufzeichnungsbeginn (Licht aus) bis zum Einschlafen (sleep onset) gemessen wird (Penzel T. und Peter JH., 2003). Indikationen für einen MSLT sind Verdacht auf Narkolepsie, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), idiopathische Hypersomnie, Restless-Legs-Syndrom, Insomnia, Beeinträchtigung des Schlafes aufgrund einer Störung des zirkadianen Rhythmus und die Überprüfung von Behandlungsverläufen (Thorpy MJ., 1992).

Der MSLT sollte nach Carskadon (1986) unter folgenden Bedingungen durchgeführt werden:

- vor der Durchführung des Tests sollte für 1-2 Wochen ein Schlaftagebuch geführt werden
- der Test sollte im direkten Anschluss an eine Polysomnographie-Ableitungsnacht erfolgen, die nach dem gewohnten Schlafrhythmus stattfindet
- sorgfältige Medikamentenanamnese mit eventuellem Screening nach illegalen Drogen
- gut ausgebildetes Fachpersonal für Polysomnographie
- die Testperson sollte vor dem Beginn in Straßenkleidung gekleidet sein
- wenigstens sollten 4 Durchgänge stattfinden
- der Test soll 1,5-3 Stunden nach dem Aufwachen beginnen
- der Raum soll ruhig, dunkel und wohltemperiert sein

- am MSLT-Tag sollte weder Alkohol noch Koffein konsumiert werden.

Der Test wird in einer standardisierten, Schlaf förderlichen Atmosphäre durchgeführt (Wichniak A., 2002; Thorpy MJ., 1992; Carskadon MA. et al., 1986).

Gemessen wird idealerweise in 4-5 Einzeltests, die in 2-Stunden-Intervallen über den Tag verteilt stattfinden (Pollak CP., 1997; Carskadon MA. et al., 1986). Bei jedem Durchgang soll sich der Patient auf ein gemütliches Bett in einem ruhigen, dunklen Raum entspannt hinlegen, die Augen schließen und versuchen einzuschlafen.

30 Minuten vor dem Test soll die Person das Rauchen einstellen, 15 Minuten vorher mit starken Aktivitäten aufhören, die Schuhe ausziehen und die Kleidung lockern. Vor jedem Test soll eine Impedanzmessung gemacht werden, wobei die Widerstände kleiner als 10 k Ω sein sollten. 5 Minuten vor Beginn des Tests soll die Person sich ins Bett legen. Dann werden noch Eichungen vorgenommen, bei denen die Person bestimmten Instruktionen folgen soll (biologische Eichung siehe Kapitel 4.6.1). Diese Prozedur ist nicht nur nützlich für die spätere Auswertung, sie garantiert auch zusätzlich, dass die Person unmittelbar vor Beginn des Tests wach und konzentriert war.

Im Anschluss wird die Testperson gebeten, ruhig und entspannt zu liegen, die Augen zu schließen und zu versuchen einzuschlafen. Daraufhin wird das Licht ausgeschaltet und der Test beginnt (Carskadon MA. et al., 1986).

Während des Tests wird ein EEG nach dem Standard von Rechtschaffen und Kales (1968) aufgezeichnet.

Der Standard-MSLT nach Carskadon et al. 1986 wird entweder 20 Minuten nach dem Ereignis *Licht aus* beendet, wenn kein Schlaf stattgefunden hat, beziehungsweise, falls Schlaf stattfindet, nach drei aufeinanderfolgenden Epochen des Schlafstadium 1 oder nach einer Epoche eines anderen Schlafstadiums, wobei als Epoche eine 30-Sekunden-Einteilung des EEGs gilt. Für die Einteilung einer Epoche in ein Schlafstadium nach Rechtschaffen und Kales müssen in dieser Epoche die spezifischen Merkmale dieses Schlafstadiums mehrheitlich überwiegen (mehr als 50%) (siehe Tabelle 3: Übersicht der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968)).

Um das Auftreten von REM-Schlaf zu messen, sollte der Test nach dem Einschlafen für 15 Minuten fortgesetzt werden (Carskadon MA. et al., 1986).

Auf diese Art kann sowohl die Schlaflatenz (die Zeitspanne vom Ereignis *Licht aus* bis zum Beginn des Schlafes) als auch das Auftreten von Rapid Eye Movement (REM)-Episoden beim Einschlafen und die REM-Latenz (die Zeitspanne vom Ereignis *Licht aus* bis zum Beginn von REM-Epochen) bestimmt werden (Roehrs T. und Roth T., 1992; Carskadon MA. et al., 1986).

Der Bericht eines MSLTs sollte die Anfangs- (onset) und Endzeit (offset time) jedes Durchgangs beinhalten, sowie die Latenz vom Zeitpunkt *Licht aus* bis zur ersten Schlafepoche (sleep onset), die Häufigkeit jedes Schlafstadiums, die gesamte Schlafzeit (total sleep time), die durchschnittlichen Schlaflatenzen aller Durchgänge und die Anzahl von SOREM-Perioden (sleep onset REM Perioden) (Thorpy MJ., 1992). Wenn kein Schlaf stattfindet, wird eine Schlaflatenz von 20 Minuten gewertet (Thorpy MJ., 1992).

Als besonders wichtiger Parameter zur Interpretation wird dabei die durchschnittliche Schlaflatenz aller 4-5 Durchgänge betrachtet (Wichniak A. et al., 2002; Carskadon MA. et al., 1986). Diese durchschnittliche Schlaflatenz wird Multiple Sleep Latency genannt. Sie ist bei der Normalbevölkerung i.d.R. länger als 10 Minuten (Pollak CP., 1997; Carskadon MA. et al. 1986). Eine ausführliche Übersicht ist in Tabelle 2: Übersicht zum Grad der Müdigkeit dargestellt.

Nach früheren Empfehlungen waren zwei SOREM-Perioden in einem MSLT mit fünf Testdurchgängen diagnosesichernd für Narkolepsie (Thorpy MJ., 1992; Carskadon MA. et al., 1993, 1992, 1986). Pathologische Werte können allerdings auch bei Gesunden unter bestimmten Umständen beobachtet werden, z.B. nach Schlafentzug oder einer Nacht mit unzureichendem Schlaf (Carskadon MA., 1993).

Die Schlafstadien, die während der Schlafepisoden auftreten, liefern zusätzlich wertvolle Informationen, die nützlich bei der Diagnose von Narkolepsie und anderen Störungen mit ausgeprägter Somnolenz sind.

Berücksichtigt werden muss, dass bestimmte Medikamente die Schlaflatenz (z.B. Sedativa, Hypnotika, Antihistaminika, Stimulantien) oder die REM-Latenz (z.B. trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Amphetamine) beeinflussen. Daher sollten sie möglichst zwei Wochen vor der MSLT-Untersuchung abgesetzt werden (Carskadon MA. et al., 1986).

Wie auch bei allen anderen Untersuchungsmethoden muss beim MSLT die Interpretation der Messergebnisse sorgfältig im Gesamtkontext betrachtet werden (Carskadon MA. et al., 1986).

2.1.5.1.2 Maintenance of Wakefulness Test: MWT

Der MWT ist eine Variante des MSLT, bei der im Gegensatz zum MSLT die Instruktion gegeben wird, dass die Testperson wach bleiben soll. Auch sitzt der zu Untersuchende i.d.R. dabei auf einem Stuhl, anstatt entspannt in einem Bett zu liegen. Ziel ist, die Fähigkeit eines Individuums zu messen, wach zu bleiben und dem Einschlafen zu widerstehen. Der Test besteht aus vier Versuchen von je 20 Minuten (Mitler MM. et al., 1982 b).

Eine durchschnittliche MWT-Latenz von weniger als 11 Minuten spricht für eine abnormal niedrige Schlafresistenz (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001).

Allerdings konnten letztendlich keine wirklichen Verbesserungen im Ergebnis zum MSLT gefunden werden (Roehrs T. und Roth T., 1992), vielmehr wurden beim Vergleich mit dem

MSLT große Unterschiede in den Ergebnissen festgestellt, was auf die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen zurückzuführen ist (Kayumov L. et al., 2000).

Der MWT wird weniger häufig verwendet als der MSLT. Verwendung findet er hauptsächlich, um eine Verbesserung des Wachheitsgrades bei medikamentöser Therapie zu messen (Thorpy MJ., 1992).

2.1.5.1.3 Oxford Sleep Resistance Test: OSLER

Entwickelt wurde der Oxford Sleep Resistance Test von Bennet und Kollegen. Der Test ähnelt dem MWT, mit der Abweichung, dass kein EEG aufgezeichnet wird. Der Patient befindet sich in einer halb liegenden Position in einem dunklen und ruhigen Zimmer und wird aufgefordert, auf ein rotes Licht zu reagieren, das 2-3 Meter vor ihm steht, indem er einen Schalter drücken soll. Dieses Licht wird alle 3 Sekunden für 1 Sekunde angeschaltet. Wenn der Patient 21 Sekunden lang nicht mehr reagiert (das entspricht 7 aufeinanderfolgenden Lichtimpulsen), wird er als eingeschlafen eingestuft und der Test wird beendet.

Der ganze Test beinhaltet vier Durchgänge, die jeweils maximal 40 Minuten dauern, wenn die Versuchsperson nicht einschläft (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Bennet LS. et al., 1997).

Der Vorteil dieses Tests ist seine unkomplizierte Durchführbarkeit, da er nicht abhängig von EEG-Aufzeichnungen und Interpretationen ist. Außerdem grenzt er normale Personen von Patienten mit schweren Vigilanzstörungen sehr gut ab (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Bennet LS. et al. 1997).

2.1.5.2 Subjektive Messmethoden

Die subjektive Schläfrigkeit kann nur durch den Patienten selbst erhoben werden. Zur Evaluation dienen verschiedene Fragebögen oder Beurteilungsskalen.

Bei allen subjektiven Messmethoden hängt die persönliche Einschätzung des Patienten bezüglich seiner Tagesmüdigkeit sehr von seiner Beurteilung ab, was er als normal betrachtet. Diese Beurteilung kann sich jedoch intraindividuell mit der Zeit verändern (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Thorpy MJ., 1992).

Es muss beachtet werden, dass ethnische, kulturelle und soziale Faktoren sehr stark das subjektive Empfinden und die individuelle Bewertung (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001) beeinflussen.

Die am häufigsten verwendeten Fragebögen sind nach Kessler und Rodenstein (2001):

- Epworth Sleepiness Scale: ESS (siehe Anhang)

Der zur Bewertung von Tagesschläfrigkeit am meisten verwendete Fragebogen basiert auf acht verschiedenen Situationen, von denen einige als ermüdend bekannt sind, andere jedoch nicht. Die Personen sollen die Wahrscheinlichkeit einschätzen, in der jeweiligen

Situation einzuschlafen. Der ESS-Wert ist die Summe dieser acht Bewertungen und kann zwischen 0 und 24 liegen (Johns MW., 1991). Mit dieser Methode wird die durchschnittliche subjektive Einschlafwahrscheinlichkeit mit einer sehr hohen Reliabilität gemessen (Johns MW., 1991). Normale Personen haben durchschnittlich ein ESS-Ergebnis von 4,6 +/- 2,8. Im Gegensatz dazu stehen Patienten, die deutlich höhere Durchschnittsergebnisse von 11,7 +/- 4,6 (bei OSAS) bis 17,5 +/- 3,5 (bei Narkolepsie) aufweisen (Johns MW., 1991). Weitere Studien von Johns zeigten ähnliche Ergebnisse (Johns MW., 2000, 1994, 1992).

- Stanford Sleepiness Scale: SSS (siehe Anhang)

Die Skala besteht aus sieben ansteigenden Müdigkeitsstufen. Der Test bewertet relativ gut akute Tagesmüdigkeit (Hoddes E. et al., 1973), während er - nach anderen Studien - bei ausgeprägter chronischer Tagesmüdigkeit nicht so aussagekräftig ist (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Roth T. et al., 1980).

- Karolinska Sleepiness Scale: KSS

Diese Skala hat neun Bewertungsstufen, von 1 (sehr wach) bis 9 (sehr schläfrig, es ist schwierig wach zu bleiben), wobei jede zweite Stufe eine Beschreibung beinhaltet (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001; Akerstedt T. und Gillberg M., 1990).

- Visual Analog Scale: (VAS) (siehe Anhang)

Diese Skala besteht aus einem 10 cm langen Balken, bei dem von *sehr wach* bis *sehr schläfrig* bewertet werden muss (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001).

2.2 Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit entspricht einem Zustand konzentrierter Bewusstheit, begleitet von der Bereitschaft des zentralen Nervensystems, auf Stimulationen zu reagieren. Dabei handelt es sich um keine einheitliche neuropsychologische Funktion, sie ist vielmehr ein komplexer Prozess, der aus einem Zusammenspiel vieler Faktoren moduliert wird (Sturm W., 2004; Becker M. et al., 1996).

Starke Tagesmüdigkeit ist assoziiert mit zahlreichen Defiziten bei kognitiven Funktionen wie z.B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis, bei motorischen Funktionen und der Ausführung von Aufgaben (Décary A. et al., 2000). Aus diesem Grund sollen in diesem Kapitel verschiedene Aufmerksamkeitsmodelle, die anatomisch-physiologischen Grundlagen von Aufmerksamkeit und die Darstellung von Aufmerksamkeit im EEG angesprochen werden. Dabei wird auch auf den Einfluss von Tagesmüdigkeit und die möglichen Messmethoden von Aufmerksamkeit eingegangen.

2.2.1 Verschiedene Aufmerksamkeitsmodelle

Generell gibt es verschiedene Möglichkeiten und Modelle, Aufmerksamkeit zu beschreiben. Schmidt unterscheidet in seinen beiden Übersichtsarbeiten automatisierte (nicht bewusste, generelle) und kontrollierte (selektive) Aufmerksamkeit, die beide kontinuierlich ineinander übergehen. Die kontrollierte Aufmerksamkeit ist die Grundlage für bewusstes Erleben und ist an die Funktionstüchtigkeit des Kurzzeitgedächtnisses gebunden (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001, 1999).

Anhand von Patienten mit lokalisierten Hirnschädigungen und PET-Untersuchungen hat man erkannt, dass unterschiedliche Schädigungsorte zu unterschiedlichen Störungen von Aufmerksamkeitsfunktionen führen (Becker M. et al., 1996). Deshalb kann aus neurophysiologischer Sicht Aufmerksamkeit nicht mehr als ein einheitliches Konzept aufgefasst werden (Sturm W., 2004; Becker M. et al., 1996).

Becker et al. teilen den Begriff Aufmerksamkeit in verschiedene Komponenten ein:

- Die **zentralnervöse Aktivierung** (alertness) gilt als Maß für den Aktivierungszustand des Organismus und kann in phasische Alertness (Grad der Zunahme der Aktiviertheit oder Wachheit auf einen Reiz hin) und in tonische Alertness (Grad der physiologischen Wachheit) unterteilt werden. Sie wird durch das vegetative Nervensystem und zirkadiane Rhythmik reguliert. Hierbei spielen die rechte Hemisphäre und das inferiore Parietalhirn eine wichtige Rolle.
- Bei der **selektiven/fokussierten Aufmerksamkeit** (selective attention) handelt es sich um die Fähigkeit, relevante Reize zu selektieren und zu erfassen. Becker vermutet, dass viele Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit automatisiert und unbewusst ablaufen und unterscheidet deshalb automatisierte und kontrollierte Aufmerksamkeit.
Das anatomische Korrelat stellen die thalamischen Anteile der formatio reticularis dar.
- **Geteilte Aufmerksamkeit** (divided attention) bezeichnet die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf zwei oder mehr Reize gleichzeitig zu richten. Dabei sind frontale und präfrontale Cortexareale von Bedeutung.
- **Längerfristige Aufmerksamkeitsleistungen** werden unterteilt in Vigilanz (sustained attention) und Daueraufmerksamkeit. Während Vigilanz die Fähigkeit bezeichnet, über längere Zeit Aufmerksamkeitsleistungen bei niedriger Reizdichte zu erbringen und hauptsächlich in der rechten Hemisphäre lokalisiert ist, steht Daueraufmerksamkeit für die Fähigkeit, über längere Zeit bei hoher Reizdichte aufmerksam zu bleiben.

(Sturm W., 2004; Orth M. et al., 2003; Becker M. et al., 1996).

2.2.2 Anatomisch-physiologische Grundlagen

Anatomisch-physiologisch stellen aufsteigende retikuläre Aktivierungssysteme (ARAS) des Mesencephalons die Grundlage für das Wachbewusstsein dar. Das ARAS-Netzwerk wird

hauptsächlich von erregenden subkortikalen monoaminergen Systemen (Serotonin und Noradrenalin) und cholinergen Kerngruppen (siehe 2.3.1.1) moduliert. Man kann sagen, dass Wachsein und Aufmerksamkeit hauptsächlich durch aminerge Einflüsse zustande kommen (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999). Da jedoch keine direkte Verbindung zum Neokortex besteht, muss die Aktivierung des Neokortex über den Thalamus und das cholinerg-GABAerg innervierte basale Vorderhirn erfolgen. Der Nucleus reticularis des Thalamus stellt hierbei eine zentrale Verbindungsstelle dar. Steigt das Aktivitätsniveau an, wird der Thalamus rückwirkend über GABAerge Fasern des Striatums gehemmt und damit auf ein mittleres Erregungsniveau geregelt. Gleichzeitig wird die Erregung auf den stärksten Aktivierungsfluss gebündelt (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001). Somit sind Wachzustände nicht als unspezifische Erregungserhöhung des gesamten Gehirns aufzufassen, sondern als zwar relativ weit gestreute, aber doch die Selektivität von Verhalten und Denken erhaltende, spezifische Schwellensenkung neuronalen Gewebes (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001). Letztendlich wird die Gesamtwahrnehmung durch ein Zusammenspiel verschiedener Mechanismen selektiert. So greifen z.B. opioide Zell- und Fasersysteme in die subkortikale Erregungssteuerung v.a. bei schmerz- und stresshafter Reizung ein. Noradrenerge Neurone könnten eine Hervorhebung wichtiger Informationen und deren Einprägung erleichtern. Cholinerge, sowie dopaminerge Fasern, die hauptsächlich mit motivierenden Effekten einhergehen, sind ebenfalls wichtige Komponenten bei der Filterung von Relevantem aus den allgemeinen Eindrücken (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001).

An Patienten mit lokalisierten Hirnschädigungen wurde zusätzlich beobachtet, dass die rechte Hemisphäre, der Bereich des inferioren Parietallappens, die thalamischen Anteile der *Formatio reticularis* sowie der frontale und präfrontale Kortex entscheidend am Zustandekommen der verschiedenen Formen von Aufmerksamkeit beteiligt sind (siehe Punkt 2.2 - Aufmerksamkeit) (Becker M. et al., 1996; Sturm W., 2004). Teile der Basalganglien sind für die Hemmung irrelevanter Informationen, die thalamischen Anteile der *Formatio reticularis* für die Selektion der Eindrücke und die mesenzephalische Retikulärformation sowie das basale Vorderhirn für die Weckfunktion verantwortlich (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001).

Studien an Cav 2.2 Knockout-Mäusen haben gezeigt, dass der N-Typ Ca^{2+} -Kanal eine wichtige Bedeutung für das Zustandekommen von Aktivität und Vigilanz hat, am wahrscheinlichsten durch Effekte auf die Freisetzung von Neurotransmittern (Wisor JP. et al., 2005).

Paus et al. fanden bei ihrer Untersuchung zur Daueraufmerksamkeit, dass ein Nachlassen der Vigilanzleistung (gemessen an einem signifikanten Anstieg von Reaktionszeiten) mit einer abnehmenden Aktivierung in EEG- und PET-Untersuchungen zusammenhängt. Dies zeigte sich besonders in den für die Kontrolle des Wachzustandes relevanten, überwiegend rechtshemisphärischen kortikalen und subkortikalen Hirnarealen (Paus T. et al., 1997).

2.2.3 Darstellung von Aufmerksamkeit im EEG

Die EEG-Frequenzen von Delta- bis Gammawellen sind ein Abbild des Aktivitätszustandes des kortiko-thalamischen Systems; Stimulation von Teilen der mesenzephalen Retikulärformation und der unspezifischen thalamokortikalen Verbindungen führt zu Desynchronisation des langsamen EEGs (= Deltawellen), wobei die rhythmusgebenden Zellen des Thalamus erregt werden und ihre Feuerrate erhöhen. Dadurch lässt die Synchronisation dieser Zellen nach und im kortikalen EEG kommt es zu einer Amplitudenreduktion des Spontan-EEGs mit entsprechender Frequenzerhöhung (= Betawellen) (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001).

Kontrollierte Aufmerksamkeit zeigt sich im EEG durch anhaltende Negativierung und langsame Hirnpotentiale. Zustände kommt diese Negativierung durch synchronisierte Depolarisation und damit einhergehende Schwellensenkung der kortikalen Zellen (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001).

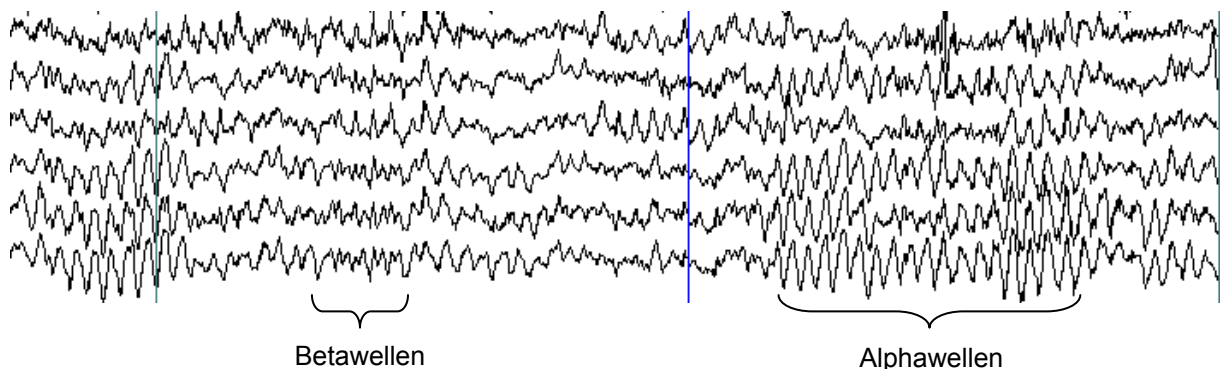


Abbildung 1: Wach-EEG einer 27-Jährigen

2.2.4 Messung von Aufmerksamkeit

Müdigkeit ist durch eine Instabilität des Wachzustandes charakterisiert, wodurch es zu einer Verminderung der Aufmerksamkeit kommt (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001), was durch verschiedene Tests gemessen werden kann.

Décary et al. schlugen eine Testbatterie vor, bestehend aus verschiedenen neuropsychologischen Tests, um die Mehrheit der kognitiven Funktionen abzudecken, die potentiell bei Patienten mit ausgeprägter Tagesmüdigkeit (besonders bei OSAS-Patienten) beeinträchtigt sein können. Diese Tests zielen darauf ab, intellektuelle Funktionen, Aufmerksamkeit, Vigilanz, Konzentration, Kurzzeitgedächtnis, motorische Funktionen und das prozedurale Gedächtnis zu testen. Der Hauptbestandteil dieser Tests ist, einfache Aufgaben auszuführen. Zur Auswertung können dann die Fehler oder Reaktionszeiten gemessen werden (Décary A. et al., 2000).

Zur Messung des Grades von Tagesmüdigkeit eignen sich vor allem Vigilanztests (Décarry A. et al., 2000) mit monotoner Aufgabenstellung, bei denen auf selten und unregelmäßig auftretende relevante Stimuli zwischen einer Vielzahl irrelevanter Reize reagiert werden soll (Becker M. et al., 1996). Diese Tests dauern i.d.R. 30 Minuten oder länger und sind daher besonders ermüdend (Décarry A. et al., 2000).

Neuro-behavioristische Tests haben signifikante Unterschiede zwischen gesunden Kontrollgruppen und Patienten (z.B. mit Narkolepsie und OSAS) gezeigt (Pizza F. et al., 2009; Risser MR. et al., 2000; Findley LJ. et al., 1999; George CF. et al., 1996). Zusätzlich konnte ihnen eine hohe Reliabilität nachgewiesen werden (Becker M. et al., 1996). Um Einflüsse von Müdigkeit und zirkadianen Faktoren möglichst gering zu halten, schlägt Décarry vor, diese Tests generell morgens durchzuführen (Décarry A. et al., 2000).

Des Weiteren wurden Tests wie *Steer Clear*, *Simulated Driving* und *Divided Attention Test* entwickelt, um die Fähigkeit einer Person zu testen, am Steuer eines Fahrzeuges wach und konzentriert zu bleiben, um ein Auto sicher lenken zu können (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001). Obwohl diese Tests sehr nützlich sind, um Minderungen der Leistungsfähigkeit zu messen, ist es nicht zulässig, Patienten aufgrund der Ergebnisse die Fahrerlaubnis zu entziehen (Kessler R. und Rodenstein DO., 2001).

2.3 Schlaf

Die Beziehung zwischen der Schlafeffizienz des Nachtschlafes, dem daraus resultierenden Schlafdruck tagsüber und folglich der Tagesmüdigkeit ist sehr eng. Daher wurden Möglichkeiten zur Messung von Tagesmüdigkeit aus Methoden zur Erfassung der Schlaftiefe und Schlafintensität entwickelt. Bei der Betrachtung von Tagesmüdigkeit ist somit ein Verständnis für das Phänomen Schlaf und dessen Regulation von großer Bedeutung. Deshalb werden im folgenden Abschnitt die Grundlagen des Schlafes mit den Schlafstadien, Schlafzyklen, der Schlafregulation, des zirkadianen Rhythmus vorgestellt. Darüber hinaus wird auf Schlafstörungen sowie die Abhängigkeit von Schlaf und Tagesmüdigkeit eingegangen.

2.3.1 Grundlagen

Schlaf ist ein lebenswichtiger Zustand: Totale Schlafdeprivation über längere Zeit führt zum Tod bei Mensch und Tier (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001). Im Tierversuch hat man nachgewiesen, dass Schlafentzug schon nach wenigen Tagen immunologische Störungen nach sich zieht, die zum Versagen einzelner Organsysteme (Haut, Lunge, Niere, Herz) und letztlich zum Tod führen (Birbaumer N. und Schmidt RF. 1999).

Beim Menschen sind besonders die ersten Slow-Wave-Sleep- (SWS) und REM-Phasen (= Kernschlaf) essentiell, die dem Schlaf der ersten vier Stunden entsprechen, wohingegen

der Schlaf der zweiten Nachthälfte (= Optionalschlaf) eher als Füllschlaf gesehen wird (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001, 1999).

2.3.1.1 Schlafstadien

Der Schlaf ist kein einheitlicher Zustand, sondern besteht aus mehreren heterogenen physiologischen Prozessen (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001).

Die einzelnen Schlafstadien beschreiben einen kontinuierlichen Vorgang und gehen fließend ineinander über.

2.3.1.1.1 Physiologische Grundlagen der Schlafstadien

Neuroendokrinologisch ist der Bewusstseinszustand ein Resultat des Verhältnisses der Aktivität zwischen cholinergen und aminergen (Serotonin, Noradrenalin) Systemen im Truncus cerebri (McCarley RW., 2007; Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999; Hobson JA. und McCarley RW., 1977; 1975; McCarley RW. und Hobson JA., 1975). Im Wachzustand sind hauptsächlich noradrenerge (Nucleus coeruleus) und serotoninerge Systeme (Nucleus raphé) aktiv, der cholinerge Einfluss ist gedämpft. Im Laufe eines Schlafzyklus nimmt mit fortschreitendem Schlafstadium die Entladungsrate der aminergen Systeme kontinuierlich ab und damit die aminerge Hemmung, bis zum völligen Stillstand im REM-Schlaf. Gleichzeitig dazu steigt – mit Abnahme der aminergen Hemmung – die cholinerge Erregung umgekehrt proportional an, bis letztlich im REM-Schlaf ungeordnete Salven gefeuert werden (McCarley RW., 2007; Stiller JW. und Postolache TT., 2005; Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999; Borbély A., 1984; Hobson JA. und McCarley RW., 1977; 1975; McCarley RW. und Hobson JA., 1975). Wird nach ca. 90-120 Minuten ein ausreichend starker Grad der Hemmung des cholinergen Systems erreicht, findet der Übergang in die nächste Non-REM-Periode statt.





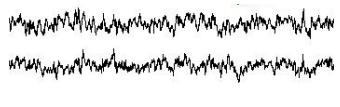

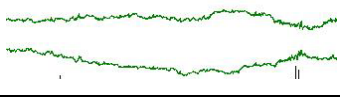
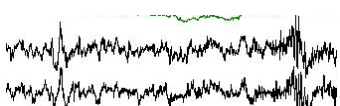

Die thalamokortikale Erregungsschleife beginnt den Zyklus des Tiefschlafs mit K-Komplexen (= anfänglich starke Depolarisation der hemmenden retikulären Thalamusneurone), die wiederum β -Spindeln (= langsame retikulär-thalamische Oszillationen) einleiten, welche zum Kortex weitergeleitet werden (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001).


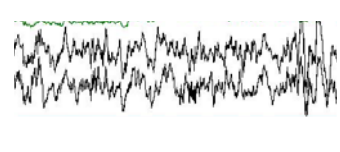

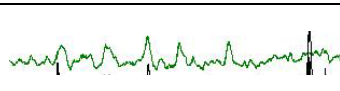
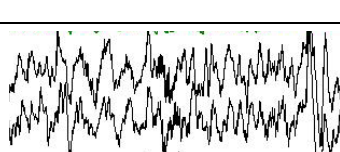
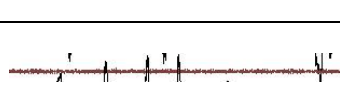
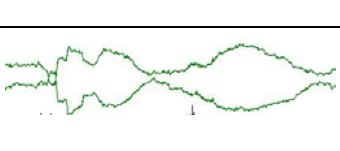
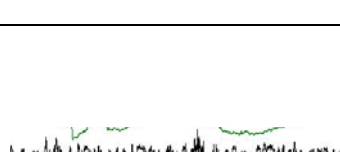
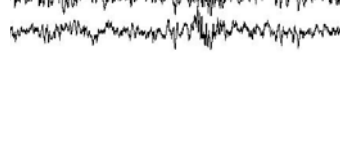
Im EEG stellt sich dies in Frequenzen von Delta bis Gamma dar, die durch charakteristische oszillatorische Entladungseigenschaften von thalamokortikalen Faser-Zell-Systemen hervorgerufen werden. Überwiegt GABAerge Hemmung, führt dies zu langsamer Delta-Theta-Aktivität und es entstehen Schlafspindeln (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001).

Zusätzlich nimmt die tonische Aktivität der spinalen Motoneurone, bedingt durch supraspinal hemmende Einflüsse (Hyperpolarisation), kontinuierlich ab, d.h. der Muskeltonus verringert sich bis zum Stadium 4 zunehmend (Borbély A., 1984). Auch die Weckschwelle wird mit Zunahme des Schlafstadiums, bis hin zum REM-Schlaf, stetig höher (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999).

2.3.1.1.2 Beschreibung der Schlafstadien

Die nachfolgende Tabelle soll eine Übersicht der einzelnen Schlafstadien mit Beschreibung der charakteristischen Merkmale im EOG, EEG und EMG und deren bildlicher Darstellung geben:

Einteilungen	Schlafstadium	Beschreibung des Signals: EOG = Elektrookkulogramm EEG = Elektroenzephalogramm EMG = Elektromyogramm	Darstellung des Signals im Zeitbereich: - EOG - EEG - EMG	
NREM = Non-REM-Schlaf	Wachzustand	EOG: - rasche (sakkadenartige) Augenbewegungen		
		EEG: - Gemischte Frequenzen - Betawellen (13-30 Hz) - Alphawellen (8-12 Hz)		
		EMG: - wechselnder Muskeltonus		
	Leichtschlaf	Schlafstadium 1	EOG: - langsame rollende Augenbewegungen	
			EEG: - Abnahme von Alphawellen < 50% Zunahme von Thetawellen (4-7 Hz) - Vertex-Zacken - Frequenz: 2-7 Hz - Spannung: gering	
		Schlafstadium 2	EMG: - leichte Tonusabnahme	
Schlafstadium 2	EOG: - keine Augenbewegungen			
	EEG: - hs. Thetawellen - K-Komplexe - Schlafspindeln			
	EMG: - weitere Abnahme des Muskeltonus			

Tiefschlaf (SWS) = Slow-Wave-Sleep	Schlafstadium 3	EOG:	
		- keine Augenbewegungen	
		EEG:	
		- 20–50% Deltawellen (Frequenz: 0-2Hz; Amplitude: > 75 µV)	
	EMG:		
		- weitere Abnahme des Muskeltonus	
Schlafstadium 4	EOG:		
	- keine Augenbewegungen		
	EEG:		
	- > 50% Deltawellen		
EMG:			
	- weitere Abnahme des Muskeltonus		
REM-Schlaf	REM-Schlaf	EOG:	
		- Episodische, schnelle Augenbewegungen	
		EEG:	
		- Wellen fast wie Stadium1 (Frequenz: i.d.R. 1-2Hz langsamer als Wachzustand)	
	- keine Vertex-Wellen evtl. Sägezahnwellen		
EMG:			
	- niedrigstes Niveau: Muskelatonie, Muskelzittern		
	Herzfrequenz, Blutdruck, Atmung: variabel		

Zwi-54A

Tabelle 3: Übersicht der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968)

Non-REM-Schlaf (NREM)

Die einzelnen Schlafstadien des Non-REM-Schlafes beschreiben einen kontinuierlichen Prozess zunehmender EEG-Synchronisation und gehen fließend ineinander über.

Leichtschlaf:**- Schlafstadium 1 = Einschlafstadium:**

Das Schlafstadium 1 ist als Übergangsstadium zwischen Wachen und Schlafen einzuordnen. Beim Einschlafen wird der Alpha-Rhythmus des Wachzustandes durch kleine, rasche, unregelmäßige Wellen abgelöst (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968; Borbély A., 1984). Von Schlaf wird erst gesprochen, wenn der Alpha-Wellen-Anteil weniger als 50% beträgt (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968). Niedrige, schnelle Beta-Aktivität und niedrige Theta-Aktivität ist zu erkennen (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999). Es treten vereinzelt Vertex-Zacken auf, die mit einer hohen Amplitude (bis zu 200 μ V) einhergehen. Im EOG werden langsame, pendelnde Augenbewegungen sichtbar (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968; Borbély A., 1984).

- Schlafstadium 2:

Mit dem Auftreten von K-Komplexen und Schlafspindeln beginnt das Schlafstadium 2 (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968). K-Komplexe zeigen sich im EEG über allen Ableitungen als gut beschreibbare, negative, scharfe Wellen, auf die unmittelbar eine positive Komponente folgt und die häufig in Spindeln ausklingen. Der Komplex sollte länger als 0,5 Sekunden andauern (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968). Schlafspindeln werden subkortikal im Thalamus generiert und an die Hirnoberfläche projiziert (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001). Sie sind gekennzeichnet durch eine Aktivität von 12-14 Hz, kombiniert mit einem charakteristischen spindelförmigen Ausschlag, der mindestens 0,5 Sekunden andauern sollte (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968). Während des Schlafstadiums 2 herrschen im EEG Theta-Wellen (Frequenz: 4-7 Hz) vor (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968). In diesem Stadium treten keine Augenbewegungen auf (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968).

Schlafstadium 2 entspricht dem insgesamt längsten Stadium und nimmt mehr als 50% des Gesamtschlafanteils ein (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999).

Tiefschlaf = Slow-Wave-Sleep (SWS):

Der SWS macht ca. 10-20% der gesamten Schlafzeit aus (Stiller JW. und Postolache TT., 2005).

- Schlafstadium 3:

Die Amplitude der EEG-Wellen wird höher ($> 75 \mu$ V) und die Frequenz langsamer: Deltawellen (Frequenz: 0-2 Hz) treten zunehmend auf und machen einen Anteil von ca. 20–50% aus (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968).

- Schlafstadium 4:

Wird der Anteil der Deltawellen größer als 50%, so spricht man von Schlafstadium 4 (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968). Der Tiefschlaf ist stark von verschiedenen Faktoren abhängig, die zusammenspielen, wie beispielsweise vorausgegangene Aktivität (Müdigkeit), Nahrungsaufnahme, Anstieg der Körper- oder Hirntemperatur z. B. bei Fieber. Auch Peptide, z. B. die der Immunabwehr, sind mit Tiefschlaf assoziiert (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001). Während des SWS sind Stoffwechsel und Durchblutung reduziert, das Immunsystem dagegen ist aktiviert; regenerierende Funktionen dominieren (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001).

Die Schlaftiefe im Non-REM-Schlaf wird auch als Delta-Power bezeichnet (Penzel T. und Peter JH., 2003).

REM-Schlaf

Der REM-Schlaf wird auch als Traumschlaf oder paradoxer Schlaf bezeichnet.

Im Übergang zum REM-Schlaf nehmen die Delta-Wellen zugunsten der Spindeln wieder ab. Im EEG treten Gruppen von Theta-Wellen (Theta-bursts) auf (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001). Vereinzelt treten in diesem Übergangsstadium schon phasische Komponenten des REM-Schlafes auf. Das Schlafstadium wird aber nach Rechtschaffen und Kales erst als REM-Stadium gewertet, wenn weder Schlafspindeln noch K-Komplexe auftreten (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968).

Das EEG im REM-Schlaf ist niederamplitudig und ähnelt dem Wach-EEG, enthält aber zusätzlich Theta-Wellen (Sägezahnwellen) (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999).

Der Muskeltonus im EMG geht gegen Null, d.h. es herrscht völlige Muskelatonie (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999). Grund dafür ist eine Hyperpolarisation und tonische Hemmung von spinalen α -Motoneuronen. Zusätzlich werden monosynaptische Reflexe – durch eine präsynaptische Inhibition – und polysynaptische Reflexe unterdrückt (Stiller JW. und Postolache TT., 2003; Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001, 1999).

Im EOG treten sekundenlange (max. 23 s) Gruppen von 1-4 Hz schnellen Augenbewegungen auf, die von unterschiedlich langen (200 ms-23 s) Pausen unterbrochen sind (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001, 1999). Aktuelle Studien zeigen mittels zentraler Bildgebung, dass die schnellen Augenbewegungen ihren Ursprung in ponto-geniculo-occipitalen Entladungen (PGO) haben (Wehrle R. et al., 2005; Peigneux P. et al., 2001). Diese PGOs werden im Hirnstamm durch cholinerge Einflüsse gesteuert.

Charakteristisch ist auch die Steigerung der Durchblutung des Gehirns sowie des intrazerebralen Blutdrucks (Franzini C., 1992), sowie eine Steigerung der meisten vegetativen Funktionen, wie Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, penile Erektion und vaginale Durchblu-

tung sowie erhöhte Magen- und Duodenalaktivität. Auch die Regulation der Körpertemperatur ist betroffen: Die vasomotorischen Änderungen werden irregulär und temperaturunabhängig (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999). Prinzipiell findet sich auch eine Steigerung der Durchblutung in Gehirn, Haut, Zunge und Nieren (Franzini C., 1992).

Neuroendokrinologisch ist das REM-Stadium durch völlige Unterdrückung der beiden aminergen Transmitter Noradrenalin und Serotonin und ihrer Produktionsstätten gekennzeichnet. Dagegen besteht eine Hyperaktivität mesenzephal-retikulärer und basaler cholinergere Strukturen, die das thalamo-kortikale System exzessiv aktivieren (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001). Wie bereits erwähnt (2.3.1.1.1 – Physiologie des Schlafes), steigt mit Abnahme der aminergen Hemmung die cholinerge Erregung umgekehrt proportional an, was im REM-Schlaf zum Feuern von ungeordneten Salven führt. Dadurch werden im visuellen System des Thalamus und Kortex die subjektiven Vorstellungsbilder der Träume verursacht (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999).

In dieser Zeit wird aktiv-handelnd und emotional geträumt, während in den übrigen Schlafphasen eher abstrakt-gedanklich geträumt wird. Die aktiven, halluzinatorischen, ich-fremden Traumphänomene, die wir eigentlich meinen, wenn wir von Träumen reden, sind während der phasischen REM-Aktivitäten gegen Ende der Nacht am stärksten (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001).

Sowohl REM- als auch Non-REM-Schlaf scheinen für die Speicherung emotionaler Gedächtnisinhalte, für prozedurales Lernen sowie für die Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalte eine wichtige Rolle zu spielen (Rauchs G. et al., 2005). Ergebnisse zeigen, dass Schlaf mit einem Anstieg der neuronalen RNS- und DNS-Synthese im Gehirn einhergeht, wodurch kortikale Netzwerke erhalten bzw. reorganisiert werden. Dabei spielen die einzelnen Schlafstadien für die Konsolidierung verschiedener Gedächtnisinhalte eine unterschiedliche Rolle (Rauchs G. et al., 2005; Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001, 1999; Kudrimoti HS. et al., 1999; Karni A. et al., 1994).

Hauptsächlich folgende Parameter des REM-Schlafes sind bei der Auswertung des Schlaf-EEGs von Interesse:

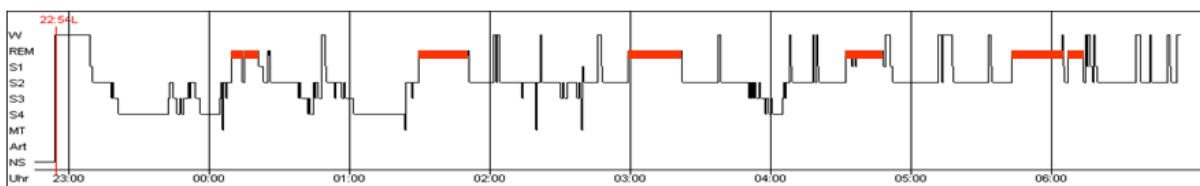
- REM-Latenz

Eine besondere Bedeutung bei verschiedenen Formen von Schlafstörungen hat die Zeitdauer bis zum ersten Auftreten von REM-Schlaf, die sogenannte REM-Latenz. Sie beträgt im Normalfall zwischen 50 und 100 Minuten; Abweichungen nach oben und unten sind charakteristisch für verschiedene Störungsbilder (siehe 2.3.2).

- SOREMP (= Sleep Onset REM-Perioden)
Beginnt das REM-Stadium unmittelbar nach dem Einschlafen (sleep onset), so spricht man von Sleep Onset REM-Perioden (SOREMP); siehe auch 2.1.5.1.1 Multiple Sleep Latency Test: MSLT.

2.3.1.2 Schlafzyklen

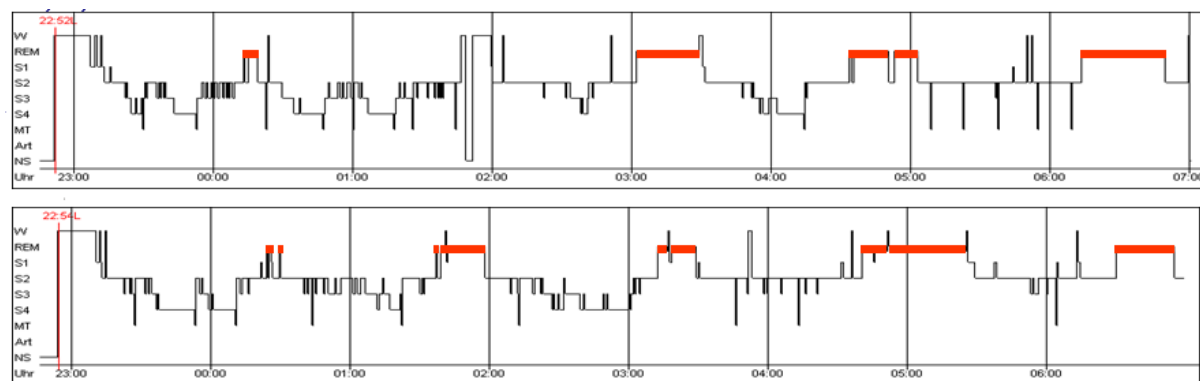
Im Laufe einer Nacht kommt es mehrfach zu einer stetigen Abfolge von Non-REM- und REM-Schlafepisoden (Schlafzyklus). Die Periodendauer eines Non-REM- und REM-Zyklus beträgt durchschnittlich ca. 90 Minuten, ist aber zu Beginn der Nacht etwas kürzer und im 2. und 3. Zyklus hingegen etwas länger (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999). Im Laufe einer Nacht von 8 Stunden werden ca. 4-6 solcher Schlafzyklen durchlaufen. Gegen Ende der Nacht enthalten die Non-REM-Episoden weniger Delta-Wellen und bestehen letztlich fast ausschließlich aus Stadium 2, d.h. die Schlaftiefe nimmt ab (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999).



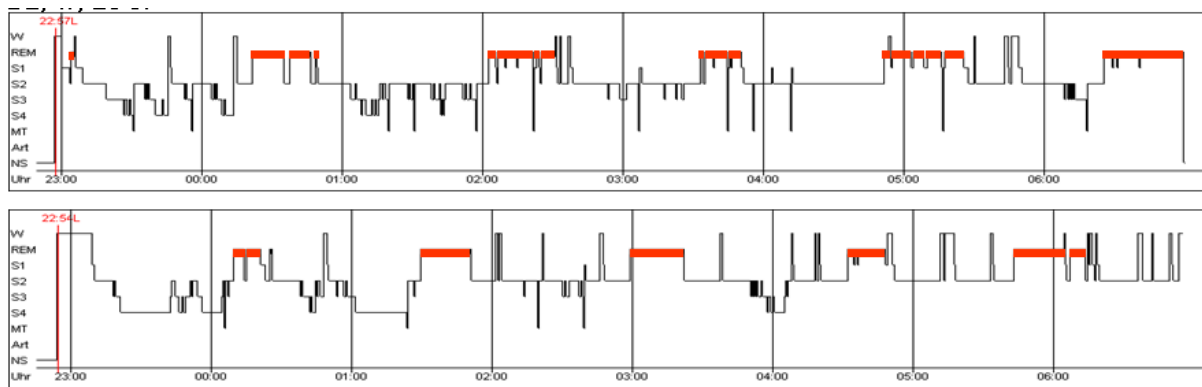
w, 26 Jahre

Abbildung 2: Schlafprofil einer Nacht (Hypnogramm)

Abbildung 2 zeigt ein klassisches Schlafprofil, hier mit fünf aufeinanderfolgenden Schlafzyklen. In der ersten Nachthälfte überwiegt der Tiefschlaf, während in der zweiten Nachthälfte eher der REM-Schlaf abwechselnd mit Schlafstadium 2 vorherrscht.



MZ, w, 32 Jahre



DZ, w, 26 Jahre

Abbildung 3: Schlafprofil einer Nacht (Hypnogramm) eines monozygoten Zwillingspaars im Vergleich mit einem dizygoten Zwillingspaar

Abbildung 3 zeigt in den oberen zwei Bildern (MZ, w, 32 Jahre) das Schlafprofil monozygoter Zwillinge. Der individuelle Schlafrhythmus läuft bei jedem Menschen jede Nacht sehr ähnlich ab. Da er hoch genetisch determiniert ist, zeigt sich diese Ähnlichkeit auch bei eineiigen Zwillingen. Dagegen sind bei zweieiigen Zwillingen im Vergleich deutliche Unterschiede zu erkennen, was bei den beiden unteren Bildern (DZ, w, 36 Jahre) ersichtlich wird.

Ein kompletter REM-/Non-REM-Zyklus wird auch als Basic Rest Activity Cycle (BRAC; Grund-Ruhe-Aktivitätszyklus) bezeichnet, da er sich möglicherweise im Wachzustand fortsetzt (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001, 1999). Nach Schmidt synchronisieren sich damit einige andere Rhythmen wie Essen, Trinken, Rauchen, Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme, Magenbewegungen, Urinproduktion und Daueraufmerksamkeit (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999).

Die spontane Schlafdauer der meisten Menschen liegt zwischen sieben und neun Stunden pro Nacht. Allerdings gibt es auch Individuen, die mit einer wesentlich kürzeren Schlafdauer auskommen (Kurzschläfer), bei denen hauptsächlich Schlafstadium 1 und 2, aber auch der REM-Schlaf prozentual eingespart werden, so dass die Person effektiv auf eine normale Tiefschlafdauer kommt. Bei Langschläfern dagegen ist häufig der REM-Schlafanteil ausge dehnt (Wiegand MH., 2008).

2.3.1.3 Mechanismen der Schlaf- und Wach-Regulation

Schlafen und Wachen sind aktive endogene Rhythmen, die im ZNS erzeugt werden und von Umgebungs- und Lernfaktoren moduliert werden können (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001). Im folgenden Kapitel wird auf verschiedene Regulationsmechanismen des Schlafes und des Schlaf- und Wach-Rhythmus eingegangen. Da es hierzu zahlreiche Ansätze und

Erklärungsmodelle gibt, soll sich im vorliegenden Rahmen lediglich auf eine Auswahl der wichtigsten Hypothesen beschränkt werden.

Als erstes ist hierbei zu erwähnen, dass der Schlaf-Wach-Rhythmus stark vom zirkadianen Rhythmus bestimmt wird, der wiederum von neuroendokrinen, molekularbiologischen und hormonellen Faktoren (z.B. der HHN-HHS-Achse) abhängt (Schibler U. und Tafti M., 1999). Ein anderes bekanntes Modell nach Borbély bezieht einen weiteren Faktor ein, den Schlafdruck, der zusätzlich durch die Dauer des vorangegangenen Wachzustands beeinflusst wird. Weitere Modelle stellen das cholinerg-aminerge Interaktionsmodell der Schlafregulation, sowie eine Regulation durch humorale und neuronale Mechanismen dar. Die verschiedenen Erklärungsmodelle werden im folgenden Abschnitt zum Überblick aufgeführt.

Zirkadiane Rhythmik

Fast alle Körperfunktionen weisen periodische Oszillationen auf. Der häufigste Fall ist dabei eine zirkadiane Periodik um 24 Stunden. Zirkadiane Rhythmen werden von endogenen Schrittmachern (Oszillatoren) im ZNS erzeugt und können vor allem durch helles Licht beeinflusst werden (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999).

Aschoff und Wever zeigten in einem Experiment, bei dem Probanden abgeschirmt von allen äußeren Einflüssen in einem Bunker lebten, dass sich ein ursprünglicher Tagesrhythmus von 25 Stunden einstellte. Daraus folgerte man, dass im Organismus selbst eine Art innere Uhr für das Zustandekommen eines Rhythmus verantwortlich sein müsse (Aschoff J. und Wever R., 1980, 1976).

Der wichtigste endogene Schrittmacher ist der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus. Der SCN enthält glutaminerge Eingänge aus der Retina und zwingt seinen Rhythmus endokrinen Strukturen auf (z.B. durch endogene Melatoninsekretion). Isolierte Zellen des SCN geben spontan einen 24-25-Stunden-Rhythmus an (Stiller JW. und Postolache TT., 2005; Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001; Borbély A., 1984). Bei Zerstörung des Nucleus suprachiasmaticus schlafen, wachen und träumen Versuchstiere in chaotischer, nicht rhythmischer Abfolge weiter (Birbaumer N. und Schmidt RF., 2001).

Durch den SCN wird unter anderem auch die VLPO-Region (ventrolaterale preoptische Region) inhibiert, die entscheidend am Zustandekommen des Wachzustands beteiligt ist (Stiller JW. und Postolache TT., 2005).

In der Morgendämmerung aktivieren die regulierenden Proteine BMAL1 und CLOCK die Transkription der per- (per1, per2) und cry- (cry1, cry2) Gene, die dafür sorgen, dass im Laufe des Tages der PER- und CRY-Proteinspiegel im Zytoplasma und im Zellkern kontinuierlich ansteigen. Abends hingegen unterdrücken die hohen PER- und CRY-Proteinspiegel die Transkription wieder und dadurch sinkt der PER- und CRY-Proteinspiegel, was wiederum die folgende Hemmung im Laufe der Nacht aufhebt. Analog dazu können die BMAL1 und

CLOCK-Proteine im Nukleolus die Transkription wieder aufnehmen und der Zyklus beginnt am Morgen von neuem (Wisor JP. et al., 2005). Durch diesen Mechanismus unterdrückt Tageslicht u.a. die Melatoninsekretion, während es in der Nacht sowie in der dunklen Jahreszeit vermehrt zur endogenen Sekretion kommt, was zu einem höheren Schlafbedürfnis führt. Vice versa unterliegen Schlafbedürfnis und zirkadianer Rhythmus deutlich einem Melatonineinfluss (Sack RL. et al., 2000; Arendt J., 2000).

Neuroendokriner Einfluss

Zusätzlich wird der Schlaf-Wach-Rhythmus durch einen neuroendokrinen Kreis reziproker Hemmung bestimmt (Stiller JW. und Postolache TT., 2005), wobei die Bahnen des VLPO von monoaminergen Zellen während des Wachzustandes inhibiert werden, was wiederum zu einer Unterdrückung der Hemmung dieser Neurone durch den VLPO führt. Dadurch wird der Wachzustand weiter stabilisiert. Wenn nun umgekehrt die Zellen des VLPO im Schlaf aktiv sind, hemmen sie Arousalregionen, die somit den VLPO nicht mehr hemmen können, was zu einer Stabilisierung des Schlafes führt (Stiller JW. und Postolache TT., 2005). Dies ist ein wichtiger Mechanismus, um einen konstanten Zustand von entweder Wachheit oder Schlaf zu erhalten und Halbschlaf zu vermeiden (Narkolepsie kann als eine Instabilität dieses Mechanismus angesehen werden) (Stiller JW. und Postolache TT., 2005).

Diese molekularbiologischen/neuroendokrinen Prozesse spiegeln sich in verschiedenen funktionalen Systemen wider. So lassen die Körperfunktionen wie Körpertemperatur, Atem- und Herzfrequenz ebenfalls diesen zirkadianen Rhythmus erkennen: Sie werden mit dem Einschlafen herabgesetzt, d.h. die Körpertemperatur sinkt, Atem- und Herzfrequenz werden langsamer und der Blutdruck niedriger.

Auch die hormonelle Regulation unterliegt diesem Zyklus. Es wird angenommen, dass die hormonellen Veränderungen nach Schlafbeginn eine Aktivierung von Aufbauvorgängen im Stoffwechsel bewirken (Borbély AA., 1984).

Schlafregulation durch die HHN- und HHS- Achse

Ein weiteres bedeutendes Hormonsystem für die Schlafregulation findet sich in der Sekretion von Cortisol und Wachstumshormon (GH), die in enger Verbindung mit dem Schlaf verläuft und ein charakteristisches Sekretionsmuster im Laufe der Nacht aufweist. Während die Sekretion von Wachstumshormon hauptsächlich in der ersten Nachthälfte erfolgt und im Verlauf der Nacht kontinuierlich abnimmt, verhält sich der Cortisolspiegel annähernd spiegelbildlich dazu. Nach dem Einschlafen werden deutlich niedrigere Cortisolwerte gemessen als im Wachzustand, die in der 2. Nachthälfte jedoch wieder zunehmend ansteigen, bis ein Höhepunkt in den frühen Morgenstunden erreicht wird (Hatzinger M., 2010; Borbély AA., 1984). Es wurde beschrieben, dass dabei das Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH) den

Slow-Wave-Sleep in der ersten Nachthälfte dominiert und stimuliert, während das Corticotropin Releasing Hormon (CRH) den Slow-Wave-Sleep-Anteil reduziert und den Anteil an leichtem Schlaf erhöht (Steiger A. und Holsboer F., 1997). Es wird angenommen, dass diese hormonellen Veränderungen nach Schlafbeginn eine Aktivierung von Aufbauvorgängen im Stoffwechsel bewirken (Borbély AA., 1984).

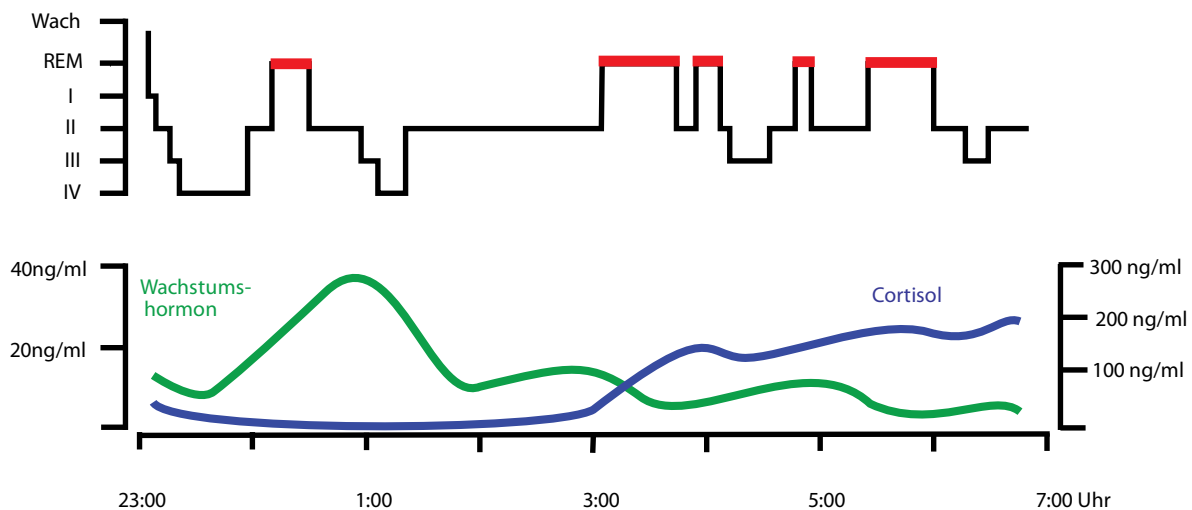


Abbildung 4: Schematische Darstellung zur schlafassoziierten Sekretion von Cortisol und Wachstumshormon

Zwei-Prozess-Theorie nach Borbély (1982)

Borbély geht davon aus, dass die Interaktion des zirkadianen Rhythmus (zirkadianer Prozess; Prozess C) mit der vorangegangenen Wachzeit (homöostatischer Prozess; Prozess S) für die Schlafregulation verantwortlich ist. Der zirkadiane Prozess C entspricht der Schlafbereitschaft und dem Körpertemperaturzyklus; er ist unabhängig von der vorausgegangenen Schlaf-Wach-Dauer, wird aber durch exogene Faktoren (wie Langeweile) beeinflusst.

Nach diesem Modell wird Müdigkeit (Tiefschlafbereitschaft/Schlafdruck) primär durch die Dauer des Wachzustandes kumulativ bestimmt (Prozess S). Diese Schlafbereitschaft ist um 4 Uhr morgens am höchsten und um 16 Uhr nachmittags am niedrigsten. Die effektive Schlafbereitschaft ergibt sich aus der Summe der Prozesse S und C (Achermann P. und Borbély AA., 1994). Das Modell erklärt auch, warum Einschlafen besser in der abfallenden Phase der Temperaturkurve gelingt und nicht in der steigenden (Stiller JW. und Postolache TT., 2005).

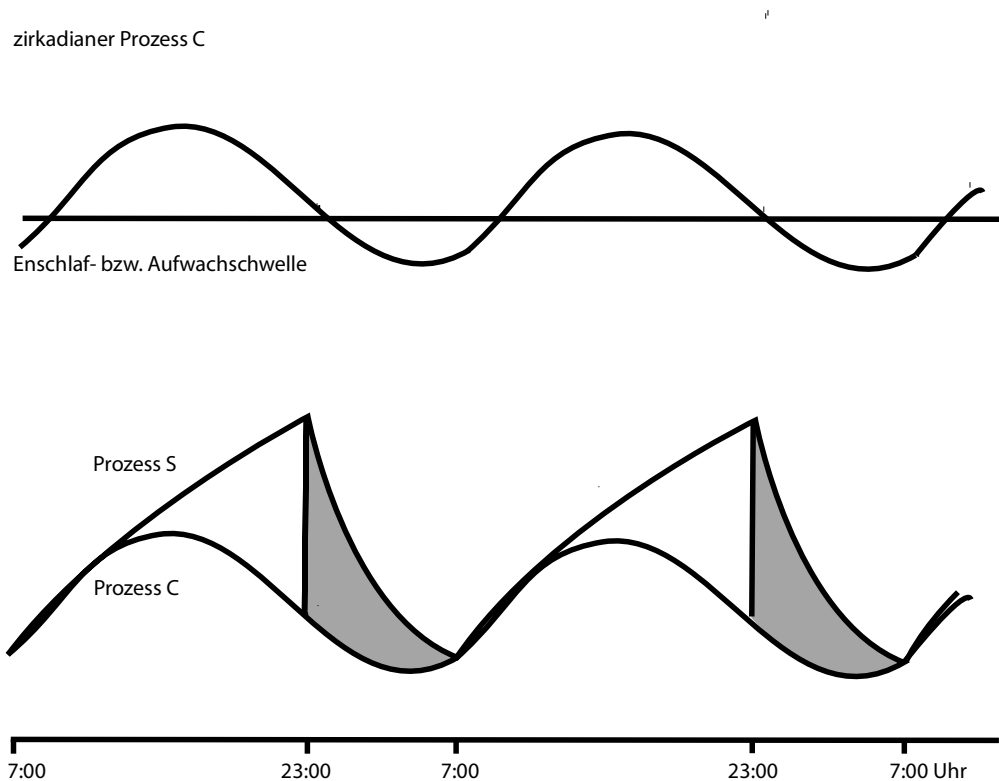


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Zwei-Prozess-Modells der Schlafregulation

Die Zwei-Prozess-Theorie nach Borbély verbindet anschaulich das bereits ausführlich erläuterte Modell zum zirkadianen Rhythmus mit seinen neuroendokrinen, humoralen und molekularbiologischen Ansätzen mit der Hypothese eines über den Tag ansteigenden Schlafdruckes, die beide Einfluss auf die Müdigkeit ausüben.

Cholinerg/aminerges Interaktionsmodell der Schlafregulation nach Hobson und McCarley

Dieses Modell der reziproken Interaktion aminerg und cholinerg Neurotransmitter, wie bereits unter Punkt 2.3.1.1.1 - Physiologische Grundlagen der Schlafstadien - genauer erläutert wurde, beschreibt die Wechselbeziehung der aminergen Botenstoffe Noradrenalin und Serotonin mit dem cholinergen Neurotransmitter Acetylcholin und deren gegenseitige Hemmung: Im Wachzustand sind hauptsächlich noradrenerge (Nucleus coeruleus) und serotonerge Systeme (Nucleus raphé) aktiv, der cholinerge Einfluss ist gedämpft. Im Laufe eines Schlafzyklus nimmt mit fortschreitendem Schlafstadium die Entladungsrates der aminergen Systeme kontinuierlich ab und damit die aminerge Hemmung, bis zum völligen Stillstand im REM-Schlaf. Gleichzeitig dazu steigt – mit Abnahme der aminergen Hemmung – die cholinerge Erregung umgekehrt proportional an, bis letztlich im REM-Schlaf ungeordnete Salven gefeuert werden. Nach ca. 90-120 Minuten wird ein ausreichend starker Grad der Hemmung

des cholinergen Systems erreicht, was zum Übergang in die nächste Non-REM-Periode führt: der nächste Zyklus beginnt (McCarley RW., 2007; Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999; Hobson JA. und McCarley RW., 1977, 1975; McCarley RW. und Hobson JA., 1975).

Humorale Regulation

Bisher sind von verschiedenen Forschungsgruppen mehr als 30 Substanzen, meist aus dem Liquor schlafdeprivierter Tiere, isoliert worden, die potentiell schlaffördernd wirken. Neben klassischen Neurotransmittern (z.B. Acetylcholin, Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin, GABA, GHRH, Melatonin) zählen dazu auch Neuropeptide (z.B. Delta-Sleep-Inducing-Peptide, Prostaglandin D2, Vasoaktive Intestinal Peptide, Neuropeptid Y, Tumor Nekrose Factor Alpha, Interferone), Hormone (Steroidhormone, Neurosteroid), Vitamine, Immunmediatoren sowie diverse Zytokine (Hatzinger M., 2010; Roehrs T., 2000; Steiger A. und Holsboer F., 1997; Borbély AA., 1984).

Effekte von Schlafdeprivation

Nach Schlafentzug (oder einer Nacht mit wenig Schlaf) erhöht sich zunächst der SWS-Anteil, erst in den Folgenächten wird dann der REM-Schlaf nachgeholt. Dies spricht für die besondere Wichtigkeit des Tiefschlafes (Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999; Borbély AA., 1984). Borbély schließt daraus, dass die Tiefschlafvermehrung ein Ausdruck einer gesteigerten Schlafintensität sein könnte (Borbély AA., 1984). Experimente, bei denen der Schlaf von Probanden über längere Zeit verkürzt wurde, haben gezeigt, dass bei diesen die Dauer des Tiefschlafstadiums prozentual zum Gesamtschlaf zunahm (Borbély AA., 1984). Wird selektiv der REM-Schlaf depriviert, kommt es in den Erholungsnächten oft zu einer Zunahme des REM-Schlafanteils (REM-Schlaf-Rebound) (Borbély AA., 1984).

2.3.2 Schlafstörungen

Störungen der Schlafqualität und/oder Schlafquantität können sich in Form eines vermehrten Schlafdruckes äußern. Deshalb ist zum besseren Verständnis sowohl für den Prozess des Schlafes als auch für das Phänomen der Tagesmüdigkeit das Wissen über Schlafstörungen eine wichtige Voraussetzung.

Schlafstörungen sind ein häufiges Symptom; 25% der Allgemeinbevölkerung klagen über Schlafstörungen und 11% erleben ihren Schlaf als häufig nicht erholsam (Robert Koch Institut, 2006).

Historisch wurden Schlafstörungen folgendermaßen eingeteilt:

- Insomnie: zuwenig Schlaf; Manifestation in Ein- und Durchschlafstörungen
- Hypersomnie: vermehrtes Schlafbedürfnis oft mit erhöhter Tagesmüdigkeit

- Parasomnie: autonome und/oder motorische Entäußerungen kommen in verschiedenen Formen vor. Schlafstadiengebundene Störungen wie z.B. Somnambulismus (Schlafwandeln), Pavor nocturnus (Alpträume), Bruxismus nocturnus (nächtliches Zähneknirschen), Somniloquie (Sprechen im Schlaf)
- Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
wie z.B. bei Zeitzoneüberschreitung, Schicht- und Nachtarbeit
(Penzel T. und Peter HJ., 2003; Birbaumer N. und Schmidt RF., 1999).

Heute werden Schlafstörungen nach der Genese eingeteilt:

- intrinsische Schlafstörungen (innere Ursache): z.B. Schlafapnoe, Narkolepsie, Depression
- extrinsische Schlafstörung (äußere Ursache): z.B. Lärm, Licht, Temperatur, Drogen
- Störungen des zirkadianen Rhythmus: z.B. bei Schichtarbeit, Transatlantikflügen
(Penzel T. und Peter HJ., 2003).

Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (anlehnend an die ICSD-R Kriterien der American Academy of Sleep Medicine, 1997, 2001)

Bezeichnung	Ursache	Beispiele
Dyssomnien	Intrinsische Schlafstörungen: - Ursprung liegt im Organismus - Weitgehend unabhängig von äußeren Faktoren	- Verschiedene Arten der Insomnie - Narkolepsie - Verschiedene Arten der Hypersomnie - Obstruktives (zentrales) Schlafapnoe-Syndrom - Zentrales Schlafapnoe-Syndrom - Zentrales alveoläres Hypoventilationssyndrom - Upper-Airway-Resistance-Syndrom - Periodische Bewegungen d. Gliedmaßen im Schlaf - Restless-Legs-Syndrom - Andere intrinsische Schlafstörungen
	Extrinsische Schlafstörungen: - Ursprung liegt in externen Faktoren (verhaltens- oder umweltgeprägt)	- Inadäquate Schlafhygiene - Umweltbedingte Schlafstörungen (Licht, Lärm, ...) - Anpassungsbedingte Schlafstörungen - Schlafmangelsyndrom - Sleep onset assoziierte Schlafstörung - Nächtliche Ess- und Trinkstörung - Schlafstörungen bei Drogen-, Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit - Andere extrinsische Schlafstörungen

	<ul style="list-style-type: none"> - Störung des zirkadianen (Schlaf-) Rhythmus 	<ul style="list-style-type: none"> - Schlafstörung bei Zeitzonewechsel - Schlafstörung bei Schichtarbeit - Unregelmäßiges Schlaf-Wach-Muster - Verzögertes/vorverlagertes Schlafphasensyndrom - Schlafstörung bei Störung des 24-Stunden-Rhythmus - Andere zirkadiane Schlafstörungen
Parasomnien	<ul style="list-style-type: none"> - Aufwachstörungen (Arousal-Störungen) 	<ul style="list-style-type: none"> - Schlaftrunkenheit - Schlafwandeln - Pavor nocturnus
	<ul style="list-style-type: none"> - Störungen des Wach-Schlaf-Übergangs 	<ul style="list-style-type: none"> - Einschlafzuckungen/rhythmische Bewegungen - Sprechen im Schlaf - Nächtliche Wadenkrämpfe
	<ul style="list-style-type: none"> - REM-Schlaf assoziierte Störungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Alpträume - Schlaf lähmung - Schmerzhaftes/gestörte Erektion im Schlaf - REM-Schlaf abhängige Asystolie (Sinus-Arrest) - Verhaltensstörungen im REM-Schlaf
	<ul style="list-style-type: none"> - Andere Parasomnien 	<ul style="list-style-type: none"> - Bruxismus (= Zähneknirschen) - Enuresis nocturna (= Bettnässen) - Schlafbezogene nächtliche Schluckstörung - Plötzliche nächtliche Dystonie - Plötzlicher nächtlicher Tod - Primäres Schnarchen - Kindliche Schlafapnoe - Angeborenes zentrales Hypoventilationssyndrom - Plötzlicher Kindstod (SIDS) - Benigner neonataler Schlafmyoclonus - Andere Parasomnien
Schlafstörungen bei körperlichen/psychiatrischen Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Schlafstörungen bei psychischen Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Psychosen - Affektive Störungen - Angststörungen - Panikstörungen - Alkoholismus
	<ul style="list-style-type: none"> - Schlafstörungen bei neurologischen Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Zerebrale degenerative Störung - Demenz - Parkinsonismus - Letale familiäre Insomnie - Schlafbezogene Epilepsie - Schlafbezogene Kopfschmerzen

	- Schlafstörungen bei anderen körperlichen Erkrankungen	- Schlafkrankheit - Nächtliche kardiale Ischämie - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) - Schlafbezogenes Asthma - Refluxkrankheit/peptischer Ulkus - Fibromyalgie
sonstige Schlafstörungen		- Kurzschläfer/Langschläfer - Myoklonien - Nächtliches Schwitzen - Menstruell/ durch Schwangerschaft bedingte Schlafstörung - Schlafbezogene neurogene Tachypnoe - Schlafbezogener Laryngospasmus - Schlafbezogene Schluckstörungen

Tabelle 4: Internationale Klassifikation der Schlafstörungen nach ICSD-R

(Anlehnend an die Kriterien der American Academy of Sleep Medicine, 1997, 2001; Übersetzung nach Schramm E. und Riemann D., 1997)

Es sollte natürlich auch beachtet werden, dass, genau wie bei Tagesmüdigkeit, subjektives Schlafempfinden nicht notwendigerweise mit objektiven Messmethoden übereinstimmen muss. Auf der einen Seite gibt es Menschen, die subjektiv das Gefühl haben, sie könnten nicht schlafen, bei denen jedoch eine objektive Überprüfung ein relativ normales Schlafmuster zeigt, während es auf der anderen Seite Menschen gibt, die ohne verminderte Lebensqualität nicht länger als 3-4 Stunden schlafen (Borbély AA., 1984).

2.3.3 Abhängigkeit von Schlaf und Tagesmüdigkeit

Die meisten Schlafstörungen gehen mit einer Einschränkung von Vigilanz und Leistungsfähigkeit tagsüber einher (Penzel T. und Peter JH., 2003; Décary A. et al., 2000).

Studien haben gezeigt, dass Messwerte zur Tagesmüdigkeit eng mit einigen Schlafparametern der vorherigen Nächte korrelieren (Anderson C. und Horne JA., 2006; Fong SY. et al., 2005; Kamdar BB. et al., 2004; Wichniak A. et al., 2003; Kayumov L. et al., 2000; Devoto A., et al. 1999; Pollak CP., 1997; Roehrs T. et al., 1983).

Bei verschiedenen Studien wurden jedoch einige, häufig sehr unterschiedliche Parameter als besonders beeinflussend herausgestellt. So fand sich in der Studie von Rosenthal et al. die Länge und Kontinuität des Nachtschlafes als direkt ausschlaggebend auf die Tagesmüdigkeit (Rosenthal L. et al., 1993). Devoto und Kollegen beschrieben, dass die Gesamtschlafdauer aussagekräftiger in Bezug auf die Tagesmüdigkeit ist, als die Dauer des Slow-Wave-Sleep (Devoto A. et al., 2005).

Andere Ergebnisse widersprechen sich: So zeigten die Probanden in der Studie von Pollak sogar eine eindeutige aber negative Korrelation zwischen der Länge des Nachtschlafes und dem Wachheitsgrad tagsüber (je länger die Probanden schliefen, desto weniger wach blieben sie tagsüber im MSLT) (Pollak CP., 1997), während die Studien von Roehrs und Kollegen darauf schließen lassen, dass längerer Nachtschlaf einen höheren Wachheitsgrad bedingt (Roehrs T. et al., 1996, 1989).

Die Studie von Kaymurov L., die die Abhängigkeit von der Qualität des Nachtschlafes mit Messungen zur Tagesmüdigkeit an Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom oder Tagesmüdigkeit vergleicht, zeigt, dass verschiedene Krankheiten, die mit hoher Müdigkeit einhergehen, vom Nachtschlaf sehr unterschiedlich beeinflusst werden: Verlängert man bei Patienten mit Schlafapnoe den Nachtschlaf, so wirkt sich dies positiv auf die Messung der Tagesmüdigkeit aus, während bei depressiven Patienten die Reduktion von Nachtschlaf zu einem höheren Wachheitsgrad führt (Kaymurov L. et al., 2000).

Eine neuere Studie an 69 Probanden zeigte, dass bei artifizieller Verlängerung des Slow-Wave-Sleeps durch Gabe von Gaboxadol eine Reduktion von Tagesmüdigkeit bei den getesteten Personen eintritt (Walsh JK. et al., 2008).

Andere Studien jedoch deuten beim Vergleich von Parametern des Nachtschlafes mit denen von Tagesmüdigkeit auf einen eher schwachen Zusammenhang hin (Babkoff H. et al., 1991; Kingshott RN. et al., 1998; Carskadon MA. und Dement WC., 1982 a).

Babkoff et al. untersuchten 1991 in ihrer Studie – vor und nach 72 Stunden Schlafentzug – sowohl die subjektive Müdigkeit der Probanden als auch die Reaktionszeit in einem Performance-Test und entdeckten, dass die Testergebnisse stärker von zirkadianen Einflüssen abhängen, als vom Grad des Schlafentzuges der vorangegangenen Nacht (Babkoff H. et al., 1991).

Viele dieser Berichte basieren jedoch auf Daten von Patienten mit Schlafstörungen (Fong SY. et al., 2005; Punjabi NM. 2002; Thorpy MJ., 1992; Stepanski E. et al. 1984) oder gesunden Probanden, die im Rahmen der Studie entweder verkürzt (Anderson C. und Horne JA., 2006; Devoto A. et al., 1999; Rosenthal et al. 1993) oder verlängert geschlafen haben (Kamdar BB. et al., 2004; Roehrs T. et al. 1996; 1989).

Zusammenfassend zeigt sich anhand der unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse, dass die Beziehung zwischen Tagesmüdigkeit und Schlafqualität sehr komplex ist und nicht nur streng linear betrachtet werden kann (Wichniak A. et al., 2003).

2.4 Heritabilität

2.4.1 Definitionen

Heritabilität

Die Verteilung der gesamten phänotypischen Vielfalt in einer charakteristischen Spezies kann auf die Summe des genetischen Zusammenspiels zurückgeführt werden.

Im weiteren Sinn beinhaltet Erblichkeit alle additiven und nicht additiven genetischen Varianzen, im engeren Sinn jedoch beinhaltet es - nach Boomsma - lediglich die additive genetische Varianz (Boomsma D. et al., 2002).

Konkordanz

Konkordanz bezeichnet das Auftreten eines gleichen Charakterzuges bei einem Zwillingspaar. Konkordanz kann sowohl für eine Krankheit als auch für bestimmte Verhaltensmerkmale auftreten, wie zum Beispiel das Rauchen (Boomsma D. et al., 2002).

Heritabilitätsindex

Ein wesentlicher Einfluss eines Erbfaktors auf ein Merkmal ist dann anzunehmen, wenn die Übereinstimmung (Konkordanz) bei eineiigen Zwillingen deutlich größer ist als bei zweieiigen; der Einfluss ist quantitativ messbar als Erblichkeits- oder Heritabilitätsindex. Er beträgt bei völliger Konkordanz 1, bei dizygoten Partnern < 1 (Roche Lexikon Medizin, 4. Auflage, 1999).

Zur genauen Bestimmung siehe Abschnitt 4.8 - Statistik.

2.4.2 Die Rolle der Zwillingsstudie

In der Grundlagenforschung stellen Zwillingsstudien eine wichtige Informationsquelle über die genetische Beschaffenheit komplexer Merkmale dar (Boomsma D. et al., 2002). Zwillingsforschung kann dazu dienen, neue Einsichten in die genetische Epidemiologie verschiedener Phänotypen und Krankheiten zu gewinnen. Dadurch kann die Interaktion des Genotyps mit Geschlecht, Alter und Umweltfaktoren sowie die Komorbidität zwischen verschiedenen Merkmalen oder Wesenszügen und bestimmten Krankheiten untersucht werden (Boomsma D. et al., 2002). Des Weiteren kann durch Zwillingsstudien die Ausprägung der individuellen Ausdrucksvielfalt durch spezifische Polymorphismen im Vergleich zur gesamten genetischen Varianz genauer betrachtet werden (Boomsma D. et al., 2002).

Beispielsweise zeigte sich in Zwillingsstudien, dass Unterschiede beim Essverhalten, Alkoholkonsum, Rauchen, bei der Neigung zur Abhängigkeit, bei der Teilnahme an sportlichen

Aktivitäten und sogar verschiedene religiöse Glaubenseinstellungen durch genetische Vielfalt beeinflusst werden (Boomsma D. et al., 2002).

Allerdings ist das Zusammenspiel von genetischer Disposition, gemeinsamen Umweltbedingungen und individuellen Erfahrungen sehr komplex und ergibt erst im Gesamten die spezifischen Eigenschaften und Merkmale eines einzelnen Individuums (Boomsma D. et al., 2002); (siehe dazu auch 4.8).

Bei klassischen Zwillingsstudien werden phänotypische Ähnlichkeiten monozygoter mit denen dizygoter Zwillinge verglichen. Da monozygote Zwillinge sich aus einer einzigen befruchteten Eizelle entwickelt haben, besitzen sie identisches genetisches Material (Boomsma D. et al., 2002).

Wenn man die Ähnlichkeit von Merkmalen oder Krankheiten monozygoter Zwillinge mit denen dizygoter Zwillinge vergleicht, bekommt man einen Eindruck, inwieweit genetische Variation die phänotypische Ausdrucksvielfalt beeinflusst. Wenn sich monozygote Zwillinge mehr ähneln als dizygoter Zwillinge, kann abgeschätzt werden, wie stark der Phänotyp durch Vererbung beeinflusst wird (Boomsma D. et al., 2002).

Jedoch muss berücksichtigt werden, dass eine gemeinsame familiäre Umgebung eine wichtige Rolle bei der Entstehung gemeinsamer Merkmale monozygoter Zwillinge spielt. Bei Kindern ist der Einfluss der familiären Umgebung so stark, dass die individuelle Variabilität und damit auch genetisch determinierte Merkmale verschleiert werden (Gedda L. und Brenci G., 1979). Bei Jugendlichen und Erwachsenen führt ein Zusammenwohnen zu einer höheren Einschätzung der Heritabilität (Partinen et al., 1983). Bei verschiedenen Lebensgewohnheiten dagegen zeigt sich ein unterschiedliches Korrelationsmuster. Der Anteil der Varianz, der von einem gemeinsamen Umfeld abhängig ist, entspricht der Differenz aller Gemeinsamkeiten der Zwillinge und dem Teil, der durch Erblichkeitsfaktoren (h) erklärt wird. Dies stellt sich folgendermaßen dar: $r_{MZ} - h^2$ bei MZ und $r_{DZ} - h^2$ bei DZ, wobei r_{MZ} der Korrelation zwischen monozygoten Zwillingen und r_{DZ} der Korrelation zwischen dizygoten Zwillingen entspricht (Boomsma D. et al., 2002).

2.4.3 Heritabilität von Schlaf und Tagesmüdigkeit

Bereits seit längerem wird vermutet, dass genetische Faktoren eine wichtige Rolle sowohl bei qualitativen und quantitativen Schlafmerkmalen, als auch bei zahlreichen Schlafstörungen spielen (Borbély A., 1984; Partinen M. et al., 1983; Davis H. und Davis P., 1936).

1936 beobachteten Davis und Davis als Erste, dass das EEG bei monozygoten Zwillingen sich in einem sehr viel ähnlicheren Muster als bei nicht verwandten Probanden präsentiert (Davis H. und Davis P., 1936). Etwas später wurden dann weitere EEG-Untersuchungen an monozygoten und dizygoten Zwillingen durchgeführt, und auch hier zeigten sich Ähnlichkeiten zwischen monozygoten Zwillingen, die dizygoter nicht aufwiesen (Zung WIC. und Wilson

WP., 1967; Vogel F., 1957; Lennox MD., Gibbs EL. und Gibbs MD., 1945). Sogar bei eineiigen Zwillingen, die getrennt voneinander aufwuchsen, fanden sich in sehr hohem Maße koncordante EEG-Merkmale (Juel-Nielsen N. und Harvald B., 1958). Daraus wurde geschlossen, dass selbst ein so komplexer Phänotyp wie das Wach-EEG weitaus stärker durch genetische Einflüsse als durch Umweltfaktoren bestimmt wird (Juel-Nielsen N. und Harvald B., 1958; Vogel F., 1957).

Erste Beobachtungen zur Erbllichkeit von Merkmalen des Schlafes beschrieb Geyer bereits 1937, dabei zeigten sich bei eineiigen Zwillingen verschiedene – unspezifische – Merkmale des Schlafes deutlich ähnlicher als bei zweieiigen (Geyer H., 1937).

Vogel schloss sogar aus seinen Beobachtungen anhand von EEG-Aufzeichnungen, dass „die Variabilität des EEG in Ruhe, im Schlaf und bei Belastung unter normalen Bedingungen bis auf seltene Ausnahmen ausschließlich durch die Erbanlage bedingt ist“ (Vogel F., 1957). Diese ersten Beobachtungen wurden im weiteren Verlauf der wissenschaftlichen Entwicklung detaillierter untersucht und so konnte die Erbllichkeit bestimmter Aspekte des Schlaf-EEGs bei einigen polysomnographischen Zwillingstudien gefunden werden, z.B. an Neugeborenen (Gould JB. et al., 1978), an einer kleinen Gruppe Jugendlicher (Hori A., 1986) sowie bei der Untersuchung einiger einzelner Nächte an mono- und dizygoten Zwillingen (Webb WB. und Campbell SS., 1983). Die Gruppe um Linkowski zeigte in diversen Zwillingstudien die größere Ähnlichkeit monozygoter Zwillinge besonders für Schlafstadium 2, 4, Deltaschlaf, sowie für das Wachstadium (Linkowski P. et al., 1999, 1991, 1989). Auch die polysomnographischen Aufzeichnungen des Schlaf-Wach-Rhythmus bei Inzuchtmauslinien lassen darauf schließen, dass einige Eigenschaften des Schlafes genetisch bestimmt werden (Franken P. et al. 2001, 1999; Valatx JL. et al., 1972).

Weitere Zwillingstudien ergaben außerdem, dass Einschlafzeiten, REM-Muster (Hori A. et al., 1986; Webb WB. und Campbell SS., 1983) und wahrscheinlich auch das Muster der Schlafspindeln (Hori A. et al., 1989) stark genetisch determiniert sein müssen.

Mittels Spektralanalyse wurde entdeckt, dass die spektrale Zusammensetzung des Wach-EEGs, mit einer geschätzten Heritabilität zwischen 75 und 90%, eines der am stärksten genetisch determinierten Merkmale des Menschen darstellt (Van Beijsterveldt CEM., 1996; Lykken DT. et al., 1974). Ein deutlicher genetischer Einfluss auch auf die Spektralkomposition des Nacht-EEGs konnte in einer neueren Studie belegt werden (Ambrosius U. et al., 2008).

Obwohl viele Ursachen von Schlafstörungen noch ungeklärt sind, lassen zwei Beobachtungen auf eine genetische Vererbbarkeit schließen: So können z.B. beim Schlafwandeln (Hublin C. et al., 2001 b, 1997), bei nächtlicher Enuresis (Hublin et al., 2001 b, 1998), bei Narcolepsie (Guilleminault C. et al., 1989), beim Restless-Legs-Syndrom (Desai AV. et al., 2004) und beim Schlafapnoe-Syndrom (Desai AV. et al., 2004, Carmelli D. et al., 2004) zum einen

familiäre Häufungen und zum anderen insbesondere Häufungen bei monozygoten Geschwisterpaaren beobachtet werden.

Aufgrund weiterentwickelter Untersuchungsmethoden rücken molekulargenetische Studien zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Tafti und Franken gelang anhand von schlafspezifischen Genexpressionsstudien der Nachweis, dass die Dauer des Non-REM-Schlafes und des REM-Schlafes bei Mäusen einem starken genetischen Einfluss unterliegt (Franken P. et al., 1999). Sie entdeckten eine signifikante Genregulation (QLT) auf Chromosom 5, die eng mit dem Vigilanzstatus in Verbindung gebracht werden kann und für einen wichtigen genetischen Einfluss auf die Schlafdauer spricht (Tafti M. et al., 1999). Zusätzlich zeigte sich, dass die Theta-Peak-Frequenz sowohl während des REM-Schlafes als auch während des Slow-Wave-Sleeps besonders hoch genetisch determiniert ist, weshalb Franken und seine Gruppe den hauptsächlichen Einfluss eines einzelnen Gens vermuteten (Franken P. et al., 1998). Auch der kompensatorische Anstieg der Delta-Power nach Schlafentzug scheint einer ausgeprägten genetischen Determination zu unterliegen (Franken P. et al., 1999, 2001).

Narkolepsie, die mit starker Tagesmüdigkeit, exzessivem Schlaf und REM-Schlaf-Veränderungen assoziiert ist, wird eng mit der Regulation von Hypocretin (= Orexin) und Human Leucocyte Antigen (HLA) DQ (Allel DQB1 *0602) in Verbindung gebracht (Wisor JP. et al., 2005; Mignot E. et al., 1999). Auch Gesunde mit diesem HLA-Allel haben gegenüber Probanden ohne dieses HLA-Allel deutliche Unterschiede in verschiedenen Schlafparametern gezeigt (Longstreth WT., 2007; Mignot E. et al., 1999).

Auch für das Restless-Legs-Syndrom gibt es Daten, die auf eine deutliche familiäre Häufung hinweisen (Winkelmann J. et al., 2000). Erst kürzlich wurden drei Genloki beschrieben, die eng mit dem Restless-Legs-Syndrom in Verbindung gebracht werden können. Dabei stellte sich insbesondere der Genlokus BTBD9 auf Chromosom 6p – auch unabhängig von familiärer Häufung - als derjenige mit dem größten Einfluss auf das Restless-Legs-Syndrom heraus (Kemlink D. et al., 2009).

Obwohl molekulargenetische Ansätze zur Klärung genetischen Einflusses zunehmend in den Vordergrund rücken, spielen Zwillingsstudien nach wie vor eine bedeutende Rolle.

Partinen und Kollegen untersuchten über 2000 eineiige und mehr als 4000 zweieiige Zwillinge um herauszufinden, wie stark genetische Faktoren gegenüber Umweltfaktoren den Schlaf beeinflussen. Es ergab sich, dass Erbfaktoren die Schlafdauer und sogar die subjektiv beurteilte Schlafqualität in statistisch signifikanter Weise mitbestimmen. Eineiige Zwillinge zeigten jedoch besonders dann ähnliche Werte, wenn sie zusammenlebten (Partinen M. et al., 1983).

Die Gruppe um Heath untersuchte in ihrer Studie 3810 Zwillingspaare verschiedensten Alters, um die Rolle genetischer Einflüsse und Umweltfaktoren auf die Schlafstruktur, die sub-

jektive Schlafqualität und Schlafstörungen genauer zu betrachten. Dabei zeigten sich höhere Korrelationen bei monozygoten Zwillingen als bei dizygoten, was darauf hindeutet, dass Unterschiede in der Schlafstruktur auf genetische Unterschiede zurückzuführen sind. Weiter ergab sich, dass 33% der Varianz von Schlafqualität und Schlafstörungen und sogar 40% der Varianz der Schlafstruktur genetisch bestimmt werden (Heath AC. et al., 1990).

Eine weitere große Studie der Gruppe von Nes an 8045 mono- und dizygoten Zwillingen stellte einen eindeutigen erblichen Einfluss auf Schlafstörungen und das daraus folgende subjektive Wohlbefinden fest (Nes RB. et al., 2005). Auch für das Schlaf-Wach-Verhalten und die Stabilität des Nachtschlafes wurde anhand von Fragebögen ein signifikanter genetischer Einfluss festgestellt (De Castro JM., 2002).

Hublin und Kollegen werteten Fragebögen zur Evaluation von insuffizientem Schlaf an 12423 finnischen Zwillingen aus. Dabei zeigten sich genetische Einflüsse zu 1/3 als verantwortlich für insuffizienten Schlaf (Hublin C. et al., 2001 a).

Weitere Zwillingstudien mit weniger Paaren, jedoch mit aufwendigeren Messmethoden wie der Polysomnographie, zeigten, dass Erbfaktoren auf die Anzahl der Körperbewegungen im Schlaf, Parameter des REM-Schlafes (Hori A., 1986), Schlafstadium 2, 3, 4 sowie Delta-Schlaf, Wachstadium und REM-Dichte (Linkowski P. et al., 1989, 1991, 1994, 1999) eine wesentliche Rolle spielen. Webb und Campbell stellten bei ihrer Studie an 14 monozygoten und 14 dizygoten Zwillingen eine signifikant höhere Ähnlichkeit bei monozygoten Zwillingen für die Einschlafzeit, die Schlafstabilität und die Anzahl der Augenbewegungen während des REM-Schlafes fest (Webb WB. und Campbell SS., 1983). Zung und Wilson beobachteten bei ihren Untersuchungen an 6 Zwillingspaaren für fast alle Nachtschlafparameter eine höhere Konkordanz für eineiige Zwillinge (Zung WWK. und Wilson WP., 1967).

Mit den erblichen Aspekten von Tagesmüdigkeit hat sich bislang eine eher überschaubare Anzahl von Zwillingstudien beschäftigt:

Einige Studien, die auf der Evaluation von Tagesmüdigkeit anhand von Fragebögen beruhen, zeigten, dass erhöhte Tagesmüdigkeit stark von genetischen Faktoren abhängig ist (Lesso-Schlaggar CN. et al., 2009; Watson NF et al., 2006; Desai AV. et al., 2004; Carmelli D. et al., 2001 a, 2001 b). Die Studie der Gruppe von Lessov-Schlaggar an über 5000 älteren männlichen Zwillingen fand anhand von Fragebögen eine mittelgradige Heritabilität von Tagesmüdigkeit sowie von Depression. Es zeigte sich eine starke Korrelation mit Depression, woraus Lessov-Schlaggar et al. folgerten, dass Tagesmüdigkeit und Depression einige gemeinsame Gene haben (Lesso-Schlaggar CN. et al., 2008). Die Gruppe um Carmelli hat Umfragen an einer große Anzahl von männlichen Kriegsveteranen-Zwillingen zur Tagesmüdigkeit ausgewertet und beschrieb einen deutlichen erblichen Einfluss auf Tagesmüdigkeit und auch auf die Neigung zu Übergewicht sowie eine signifikant genetisch beeinflusste Kor-

relation zwischen Übergewicht und Tagesmüdigkeit (Carmelli D. et al., 2001 a, b). Eine andere Untersuchung belegte eine höhere Korrelation bei eineiigen Zwillingen im Vergleich zu zweieiigen für Insomnie, Übergewicht und Tagesmüdigkeit, wobei fast 2000 Zwillingspaare mit Fragebögen getestet wurden (Watson NF. et al., 2006).

Andere Studien an eineiigen Zwillingen, die diskordant für eine pathologische Form der Tagesmüdigkeit waren, wurden durchgeführt, um auf den Einfluss bestimmter Erbanlagen, den genetischen Einfluss und den Einfluss von Umweltfaktoren zu schliessen. Die Gruppe um Pollmächer untersuchte zwei monozygote Zwillingspaare, die diskordant für Narkolepsie waren, mittels Polysomnographie und MSLT. Die Ergebnisse unterstreichen die wichtige Rolle exogener Faktoren bei der Pathogenese von Narkolepsie (Pollmächer T. et al., 1990). Watson und Kollegen untersuchten in ihren Studien 20 monozygote Zwillingspaare, die diskordant für das Chronic Fatigue Syndrom (CFS) waren, und benützten sowohl subjektive Testverfahren (SSS, ESS) als auch objektive Messmethoden wie die Polysomnographie und den MSLT. Als Ergebnis zeigte sich bei der Auswertung des Nachtschlafes lediglich ein Unterschied in den prozentualen Anteilen des REM-Stadiums, wobei die CFS-Zwillinge einen höheren REM-Schlaf-Anteil aufwiesen. Bei den Testungen zur Tagesmüdigkeit fand sich ein subjektiv viel größerer Unterschied zwischen dem Zwilling mit CFS und seinem gesunden Geschwister, während die objektiven Messwerte sich deutlich weniger unterschieden (Watson NF. et al., 2004, 2003). Bei weiteren Untersuchungen zeigte sich nach Schlafentzug ein höherer Slow-Wave-Sleep-Anteil im Erholungsschlaf bei den gesunden Geschwisterpaaren im Vergleich zu denen mit CFS (Amitage R., et al., 2007).

Bisher sind keine Studien bekannt, die nur an gesunden Zwillingspaaren die Erbllichkeit von Tagesmüdigkeit mittels objektiver und subjektiver Testmethoden betrachten.

Ein generelles Problem bei Zwillingstudien ist, dass in der Regel lediglich eine limitierte Anzahl an Zwillingspaaren zur Verfügung steht. Die bisherigen Zwillingstudien zur Heritabilität von Schlafparametern sowie zur Heritabilität von Tagesmüdigkeit beziehen sich entweder auf eine größere Anzahl von Zwillingspaaren, wobei dabei jedoch lediglich Fragebögen zur Evaluation verwendet wurden, andere Studien wiederum, die mit aufwendigeren, aber objektiven Messmethoden wie PSG, MSLT oder Aufmerksamkeitstestungen durchgeführt wurden, beruhen hauptsächlich auf einer relativ kleinen Anzahl von Probanden.

Zur Evaluation der Heritabilität von Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit ist derzeit nur eine geringe Anzahl von Studien bekannt, die sich jedoch hauptsächlich auf die Auswertung von Fragebögen stützen; Untersuchungen, die sowohl objektive als auch subjektive Testmethoden kombinieren, sind bislang nicht bekannt.

3 Zielsetzung

Wie in der Einführung erwähnt, ist Tagesmüdigkeit ein klinisch relevantes Symptombild mit hoher Prävalenz. Sie wird für eine große Anzahl an Unfällen im privaten und beruflichen Umfeld sowie Straßenverkehr verantwortlich gemacht – es wird vermutet, dass bis zu 30% der Unfälle im Straßenverkehr auf Müdigkeit zurückzuführen sind. Darüber hinaus gilt sie als mutmaßlicher Verursacher für einige Großschadensereignissen in der Vergangenheit. Es gibt bereits zahlreiche Studien, die sich mit dem Thema Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit befassen, jedoch zielen die meisten dieser Studien auf die generelle Durchführung der Messung von Tagesmüdigkeit, die Effektivität verschiedener Messmethoden und die Definition pathologischer Werte ab. Andere Studien befassen sich wiederum mit den klinischen Aspekten von Tagesmüdigkeit sowie mit Erkrankungen, die Tagesmüdigkeit beeinflussen wie z.B. Narkolepsie, Restless-Legs-Syndrom, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Depression und Insomnie.

Es ist aber bekannt, dass verschiedene Aspekte des Schlafes nicht nur zustandsabhängigen oder exogenen Einflüssen (Schlafverhalten, Krankheiten, Psyche, Medikamenten) unterliegen, sondern stark genetisch determiniert sind. Für Tagesmüdigkeit jedoch liegen bislang nur wenige Daten vor, in wieweit genetische Faktoren auch hier ausschlaggebend sind.

Das Ziel der vorliegenden Zwillingsstudie ist es, die Heritabilität von Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit unter Anwendung objektiver und subjektiver Messmethoden (wie MSLT, Fragebögen, Aufmerksamkeitstest) zu untersuchen. Dazu wurde eine klassische Zwillingsstudie an 36 monozygoten und 14 dizygoten Paaren durchgeführt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollen einen Beitrag zur Klärung der Bedeutung des genetischen Einflusses auf Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit leisten.

4 Methodik

4.1 Ethische und organisatorische Aspekte

Der Ethikantrag für die Untersuchung wurde 2001, vor Beginn der Studie, durch die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer in München geprüft und genehmigt.

Vor Beginn der einzelnen Tests wurden alle Probanden über den Ablauf der Untersuchungen und das Ziel mündlich und schriftlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis sowohl für die Schlafuntersuchung als auch für die genetische Analyse einer Blutprobe zur Zygotenbestimmung. Ein Widerruf des Einverständnisses war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich.

Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von je 200 Euro.

Die Finanzierung erfolgte durch Hausmittel des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie. Externe Mittel wurden nicht in Anspruch genommen.

4.2 Probanden

Es wurden 50 gesunde Zwillingspaare, davon 36 monozygote und 14 dizygote Paare untersucht, wovon bei den monozygoten 18 weibliche und 18 männliche Zwillingspaare teilnahmen, bei den dizygoten 7 weibliche und 7 männliche.

4.2.1 Auswahlkriterien

4.2.1.1 Alter

Die Probanden waren im Alter von 17-43 Jahren (Mittelwert: 23,70; Standardabweichung: 4,90)

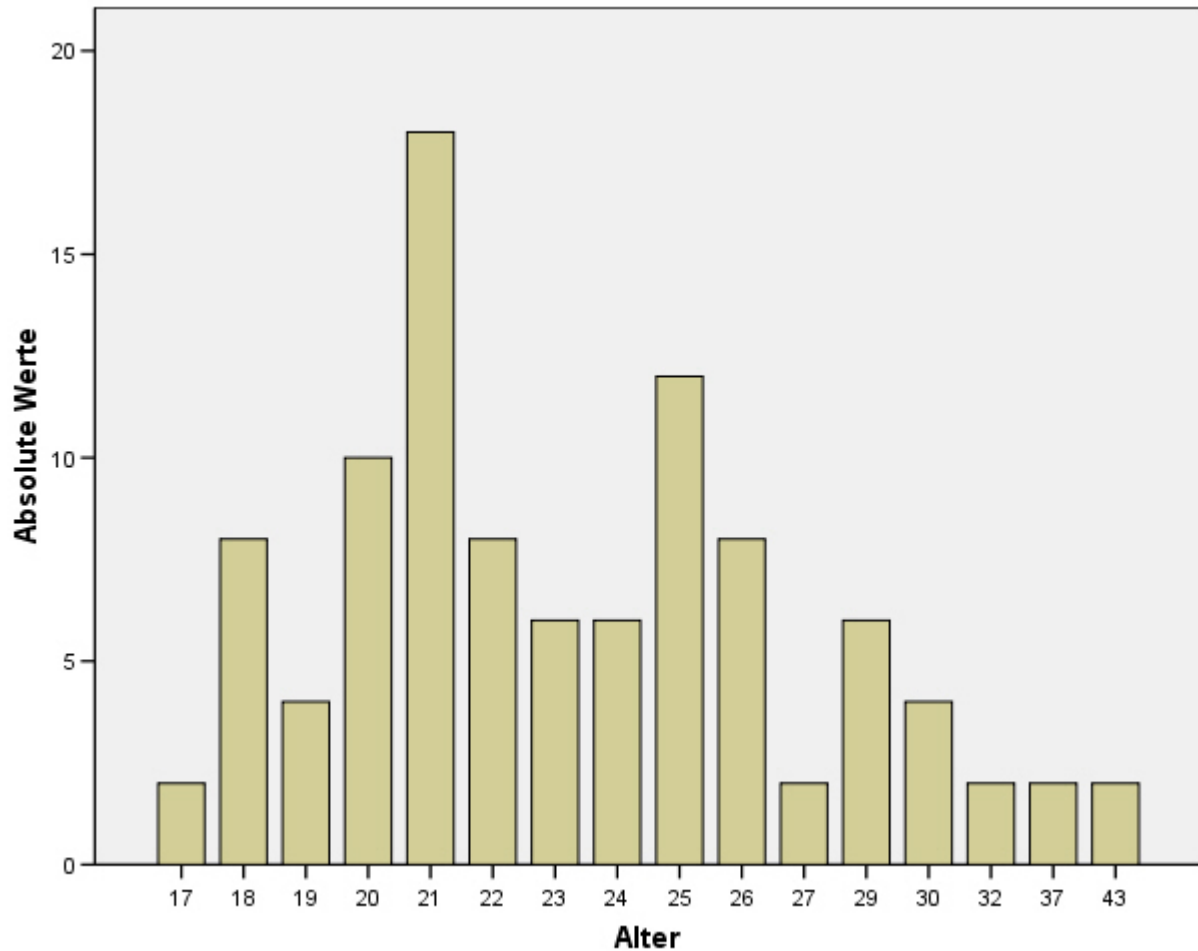


Abbildung 6: Altersverteilung der Probanden

4.2.1.2 Sozialer Status

Es wurden hauptsächlich Probanden mit höherer (Schul-) Bildung ausgewählt, um möglichst ähnliche Ausgangsbedingungen zu garantieren.

4.2.1.3 Gesundheitszustand

Es wurden lediglich körperlich, neurologisch und psychiatrisch gesunde Probanden in die Studie aufgenommen.

Um zu gewährleisten, dass alle Probanden diese Voraussetzung erfüllen, wurde eine Voruntersuchung durchgeführt.

Bei der Voruntersuchung wurden folgende Parameter getestet:

1. Somatischer Status:

- EKG-Untersuchung
- Blutabnahme: Das abgenommene Blut wurde auf die Parameter Creatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, GOT, GPT, AP, γ -GT, Gesamteiweiß, Bilirubin ge-

samt, Glucose venös, α -Amylase, CRP, TSH und BKS untersucht. Außerdem wurde ein Blutbild gemacht.

- Ausführliche körperliche Untersuchung

2. Neurologischer Status:

- EEG-Untersuchung
- Neurologische Untersuchung

3. Psychiatrischer Status

Die Probanden wurden in Bezug auf ihre psychiatrische Eigen- und Familienanamnese befragt. Ein aktueller psychiatrischer Eindruck wurde durch ein persönliches Gespräch sowie mit folgenden Fragebögen festgestellt:

- BDI (Beck Depression Inventory): Depressionsfragebogen zum Ausschluss einer Depression (Ausschlusskriterium war eine Punktzahl von 18); (Beck AT., 1961)
- STAI (Spielberger Trait Anxiety Inventory) (Spielberger, CD. et al., 1970) zum Ausschluss psychischer Erkrankungen
- EPQ-RK (Eysenck Personality Questionnaire)(Eysenck SB. und Eysenck HJE., 1970; Ruch W., 1999) zum Ausschluss psychischer Erkrankungen

4. Weitere Fragebögen sollten von den Probanden ausgefüllt werden:

- Händigkeitstest: zur Erkennung der dominanten Gehirnhemisphäre
- PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) (Buysse DJ. et al., 1989) = Schlafqualitätsfragebogen: zur Dokumentation des durchschnittlichen Schlafs des Probanden in den letzten vier Wochen, als Ersatz eines Schlaftagebuchs
- ESS (Epworth Sleepiness Scale) (Johns MW., 1991): zur subjektiven Einschätzung der eigenen Tagesmüdigkeit durch den Probanden
- SSS (Stanford Sleepiness Scale) (Hoddes E. et al., 1972, 1973): zur subjektiven Einschätzung der eigenen Tagesmüdigkeit durch den Probanden

Ein Muster aller verwendeten Fragebögen befindet sich im Anhang.

4.2.1.4 Ausschlusskriterien

- chronische Schlafstörungen
- akute Erkrankung (bei Erkältung oder anderen vorübergehenden Störungen des Gesundheitszustandes wurde der Termin zur Schlafuntersuchung verschoben)
- endokrinologische Störungen
- chronische neurologische, psychiatrische oder internistische Erkrankungen
- neurologische, psychiatrische oder schwere internistische Erkrankungen in der Vorgeschichte
- schwere EEG-Auffälligkeiten
- regelmäßige Einnahme von Medikamenten

- Drogenkonsum oder regelmäßiger Alkoholkonsum
- Schichtarbeit oder anderweitig bedingte Abweichungen im Tagesrhythmus
- Reisen mit Zeitverschiebung, die weniger als zwei Wochen zurücklagen
- aktuelle Diät mit starkem Gewichtsverlust
- Adipositas
- Schwangerschaft

4.2.2 Bedingungen

Die Probanden durften an den Untersuchungstagen den ganzen Tag über nicht schlafen, keinen Alkohol trinken, keine aufputschenden oder sedierenden Medikamente einnehmen und ab mittags keinen Kaffee oder schwarzen Tee trinken. Rauchen sollte jeweils mindestens 30 Minuten vor den Untersuchungen gemieden werden.

Am Tag des Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) durften zusätzlich den ganzen Tag kein Kaffee, Tee oder andere aufputschende oder sedierende Substanzen eingenommen werden, da diese Substanzen einen nachweisbaren Einfluss auf die Tagesmüdigkeit haben (Lumley M. et al., 1987).

4.3 Studiendesign

Ein Schlaf-EEG wurde in drei aufeinanderfolgenden Nächten von 23:00 Uhr bis 7:00 Uhr aufgezeichnet. Im direkten Anschluss daran folgte ein Tag mit einem Multiple Sleep Latency Test (MSLT) von 9:00 Uhr bis 17:00 Uhr, einem Vigilanztest und der subjektiven Testung anhand von Fragebögen.

Im Folgenden sollen die einzelnen Untersuchungen näher beschrieben werden.

4.4 PSG (Schlafuntersuchung)

Das Schlaf-EEG wurde an drei aufeinanderfolgenden Nächten von 23:00 Uhr (+/- 30 min) bis 7:00 Uhr (+/- 30 min) im Schlaflabor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie aufgezeichnet. Die Ausstattung des Schlaflabors entsprach dem Standard der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).

Das Schlaflabor bestand aus vier voneinander getrennten, schallisolierten und völlig verdunkelbaren Zimmern mit jeweils einem Bett, einer Headbox (Brause), einer Minibrause und einer Infrarotkamera. Die Räume waren mit einem Arbeitsraum verbunden, in dem geschultes Personal die Aufzeichnungen durchführte und kontinuierlich die ganze Nacht bzw. den ganzen MSLT-Tag überwachte. Weiter befanden sich im Arbeitsraum die Monitore zur

Überwachung des EEGs und die Monitore der Infrarotkamera zur visuellen Überwachung der Probanden im Schlafraum, wobei keine Aufzeichnungen gespeichert wurden.

Für alle Ableitungen wurden ausschließlich Messgeräte und Zubehör aus dem Jahr 1999 der Firma Schwarzer GmbH, München, verwendet.

Die Aufzeichnungsdaten wurden digitalisiert und auf einen PC übertragen, der mit BrainlaB-Software ausgestattet war. Die Aufnahmen wurden mit dem Programm BrainlaB der Firma Schwarzer GmbH, München, Deutschland aufgezeichnet. Die verwendeten Computer wurden alle aus verschiedenen Komponenten von der Firma Schwarzer 1999-2000 zusammengestellt. Sie liefen auf 700MHz Taktfrequenz mit 128 MB RAM. Das Betriebssystem war Windows NT 4.0. Eine Schlafnacht wurde mit einem Datenumfang von ca. 200 MB, ein MSLT mit 50 MB aufgezeichnet und gespeichert. Nach den jeweiligen Nächten/MSLTs wurden die Rohdaten auf CD gebrannt und archiviert.

Die Probanden wurden um 20:00 Uhr an der Pforte abgeholt.

Bis 23:00 Uhr wurden die Probanden am Kopf mit Sinter-Klebeelektroden (Ag/AgCl-Elektroden), am Gesicht mit Napfelektroden mit Reinsilberplättchen (alle Schwarzer GmbH, München, Deutschland) beklebt.

Die Position der Elektroden wurde nach dem internationalen 10-20-Elektrodensystem (Jasper HH., 1958) ausgewählt und nach der Anleitung von Pastellak-Price (1983) ausgeführt. Es wurden 10 Kanäle abgeleitet, wobei alle Elektroden mit dem der Elektrode des kontralateralen Ohrs verglichen wurden (siehe auch: Tabelle 5: Aufnahmebelegung nach Pastellak-Price (1983); Abbildung 7: Aufnahmebelegung, Tabelle 6: Verschaltung der Elektroden).

Die EOG-/EMG-Elektroden entsprachen den Vorgaben von Rechtschaffen und Kales (1968). Lokalisation der Elektroden:

Bezeichnung	Lokalisation
Kopfelektroden	
N	Neutralelektrode; Zentralregion
Fp1, Fp2	Frontalregion
F3, F4	Frontalregion
C3, C4	Zentralregion
P3, P4	Parietookzipitalregion
O1, O2	Parietookzipitalregion

Gesichtselektroden	
T1, T2	Elektrooculogramm = EOG
A1, A2	Temporalregion
F7, F8, T3	Elektromyelogramm = EMG

Tabelle 5: Aufnahmebelegung nach Pastellak-Price (1983)

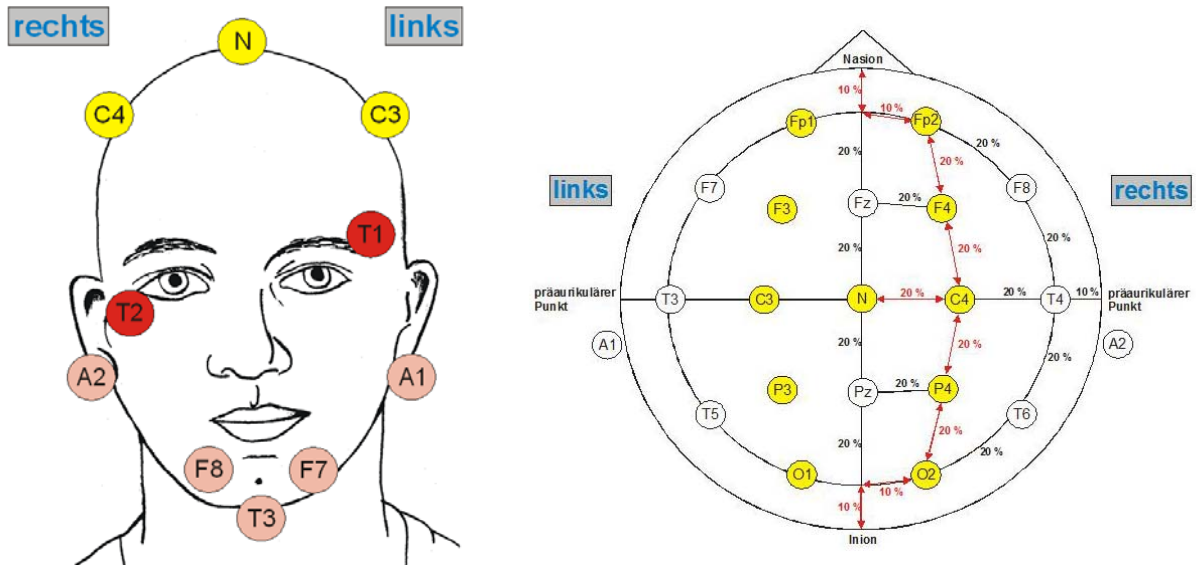


Abbildung 7: Aufnahmebelegung von frontal und von kranial

Der Schaltplan wurde nach den Grundlagen von Rechtschaffen und Kales (1968) erstellt.

Die Elektroden im Bereich der rechten Kopfhälfte wurden mit geraden, die der linken Kopfhälfte mit ungeraden Zahlen benannt.

Verschaltung:

Kanal	Bezeichnung	Verschaltung	Abtast-rate (Hz)	Maßeinheit	Empfindlichkeit	untere Grenzfrequenz (Hz)	obere Grenzfrequenz (Hz)	AC/DC
1	EOG rechts	T2/A1	250	μV	200	0,095	30	AC
2	EOG links	T1/A1	250	μV	200	0,095	30	AC
3	EEG C3	C3/A2	250	μV	70	0,53	70	AC
4	EEG C4	C4/A1	250	μV	70	0,53	70	AC
5	EEG C3/4	C3/C4	250	μV	70	0,53	70	AC

6	EMG links/rechts	F7/F8	250	μV	50	16	300	AC
7	EMG links/mitte	F7/T3	250	μV	50	16	300	AC
8	EKG	Ecg	250	μV	1000	0,26	30	AC
9	Fp1-A2	Fp1/A2	250	μV	70	0,53	70	AC
10	Fp2-A1	Fp2/A1	250	μV	70	0,53	70	AC
11	F3-A2	F3/A2	250	μV	70	0,53	70	AC
12	F4-A1	F4/A1	250	μV	70	0,53	70	AC
13	P3-A2	P3/A2	250	μV	70	0,53	70	AC
14	P4-A1	P4/A1	250	μV	70	0,53	70	AC
15	O1-A2	O1/A2	250	μV	70	0,53	70	AC
16	O2-A1	O2/A1	250	μV	70	0,53	70	AC
17	Atmung Mund/Nase	Flow	25	μV	30	0,095	15	AC
18	Atmung Brust	Thorax	25	μV	100	0,095	15	AC
19	Atmung Bauch	Abdomen	25	μV	100	0,095	15	AC
20	Schnarchen	Schnarch- Mikrofon	250	μV	30	16	300	AC
21	EMG Tibialis rechts	Pg1/ Pg2	250	μV	50	16	300	AC
22	EMG Tibialis links	Cb1/ Cb2	250	μV	50	16	300	AC
23	Oximetrie	Oximetrie	25	%	500	Aus	15	AC
24	Lage	Pos	25	-	500	Aus	15	AC

Tabelle 6: Verschaltung der Elektroden

Die Abtastrate betrug 250 Hz, die Verstärkung $70\mu\text{V}$, die Zeitkonstante 0,3s, low und high pass Filter bei 0,53 Hz (3dB/octave) und 70 Hz (12dB, octave).

In der ersten Nacht wurden zusätzlich nasale Atmung (Flowsensor, 3-fach), thorakale und abdominelle Atemexkursionen (Abdomenaufnehmerset mit Effort-Aufnehmer und Bauchgurt, Thorax-Abdomenaufnehmer und Brustgurt), Schnarchen (Larynxmikrofon), Pulsoxymetrie (Finger-Flexsensor für Polybox), eine Ein-Kanal-EKG-Ableitung (EKG-Kabel für Polybox; 2-polig; Klebeelektroden: Simonsson & Wheel, Albertslund, Dänemark), Elektromyogramm (EMG) der Mm. tibiales beider Beine durch Beinelektroden, sowie die Körperlage der Probanden (durch Polygraphieadaptereinheit mit Polybox) beobachtet.

Dadurch konnten Schlafstörungen bzw. -auffälligkeiten erkannt und von der Studie ausgeschlossen werden.

Diese erste Screening-Nacht führte in drei Fällen (bei drei Paaren) zum Ausschluss aus der Studie, da beispielsweise ein Proband Anzeichen für ein Restless-Legs-Syndrom zeigte und andere alkoholisiert im Schlaflabor eintrafen.

Es wurde darauf geachtet, dass alle Nächte eines Probanden im gleichen Zimmer mit den gleichen Geräten durchgeführt wurden.

Um 22:30 wurden die jeweiligen Fragebögen vollständig ausgefüllt.

Fragebogen	Nacht 1	Nacht 2	Nacht 3
Epworth Sleepiness Scale (ESS)	X		
Stanford Sleepiness Scale (SSS)	X	X	X
Visuelle Analogskala (VAS)	X	X	X

Tabelle 7: Fragebögen zu Nacht 1-3

Ein Muster aller verwendeten Fragebögen befindet sich im Anhang.

Um ca. 22:40 Uhr wurde eine Geräteeichung zur Sicherstellung der technischen Funktionen und darauf folgend eine biologische Eichung durchgeführt.

Die biologische Eichung wurde zur Überprüfung der korrekten Funktion aller Parameter und als Hilfe bei der Auswertung durchgeführt. Sie beinhaltete:

- 1 Minute entspannt auf dem Rücken liegen mit offenen Augen
- 1 Minute entspannt auf dem Rücken liegen mit geschlossenen Augen
- mit den Augen nach rechts blicken und wieder zur Mitte blicken
- mit den Augen nach links blicken und wieder zur Mitte blicken
- mit den Augen nach oben blicken und wieder zur Mitte blicken
- mit den Augen nach unten blicken und wieder zur Mitte blicken
- mit den Augen rollen
- Kopf anheben und wieder fallen lassen
- Becken anheben und wieder fallen lassen
- Zähneknirschen

In der ersten Nacht wurden zusätzlich folgende Funktionen überprüft:

- Schnarchen
- 5 mal den rechten Fuß nach oben anziehen
- 5 mal den linken Fuß nach oben anziehen

nach Max-Planck-Institut: Anleitung für Schlaflabor (2002).

Um 23:00 Uhr (+/- 30 min) wurde bei allen drei Untersuchungs Nächten das Licht ausgeschaltet (Licht aus). Aufgeweckt wurden die Probanden acht Stunden nach dem Ereignis *Licht aus*: um 7:00 Uhr (+/- 30 min) (Licht an).

4.5 Auswertung der Polysomnographie

Für die Analyse des Schlaf-EEGs wurden in der Regel die Aufzeichnungen der dritten Ableitungsnacht ausgewertet.

Bei zwei Testpersonen wurde die Ableitung der 2. Nacht verwendet. Dies erfolgte, wenn die Aufzeichnungen der 3. Ableitungsnacht nicht zu verwerten waren. Bei dem entsprechenden Zwillingsgeschwister wurde analog dazu dann auch die 2. Ableitungsnacht ausgewertet.

Bei allen Rechtshändern wurde die linke Hemisphäre ausgewertet. Bei Zwillingspaaren, bei denen ein Proband Rechtshänder und der andere Linkshänder war (dies war bei 10 Probanden der Fall; davon 5 MZ und 5 DZ), wurde bei beiden die linke Hemisphäre ausgewertet. Der Fall, dass beide Zwillinge Linkshänder waren, trat nicht auf.

4.5.1 Visuell-konventionelle EEG-Analyse

Für die visuell-konventionelle EEG-Analyse wurde die PSG-Aufzeichnung einer Nacht nach Rechtschaffen und Kales (1968) in 30-Sekunden-Epochen eingeteilt. Jede dieser Epochen wurde rein qualitativ nach Frequenz, Amplitude und Morphologie von speziell geschultem und erfahrenem Personal des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie einem Schlafstadium nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) zugeordnet. Siehe dazu 2.3.1.1.2 - Beschreibung der Schlafstadien. Für die vorliegenden Auswertungen wurden EEG-Daten von der zentralen Ableitung C3/A2 der 3. Nacht bzw. aller MSLT-Durchgänge verwendet, nachdem eine sorgfältige Artefaktelimination stattgefunden hatte.

Es wurde Wert darauf gelegt, dass je ein Zwillingsspaar komplett von derselben Person ausgewertet wurde. Die Reliabilität zwischen den auswertenden Personen lag bei 85-95%.

Für die Analyse der Frequenzbänder wurden Frequenzen zwischen 0,75-4,5 Hz dem Delta-Bereich, 4,75-7,75 Hz dem Theta-Bereich, 8,0-11,75 Hz dem Alpha-Bereich, 12,0-15,75 Hz dem Sigma-Bereich 16,0-25,0 Hz dem Beta1-Bereich, 25,25-35,0 Hz dem Beta2-Bereich und 35,25-45,0 Hz dem Gamma-Bereich zugeordnet. Dabei wurde zusätzlich noch eine Un-

terteilung des Sigma-Bereichs in Alpha/Sigma (10,0-11,75 Hz), low Sigma (12,0-13,75 Hz) und high Sigma (14,0-15,75 Hz) vorgenommen.

4.5.2 Bestimmung der REM-Dichte

Um die REM-Dichte zu bestimmen, wurde zunächst das REM-Schlaf-EEG in 3-Sekunden-Miniepochen (3s-Mini-Epochen) untergliedert. Dabei wurde die REM-Aktivität in Werte zwischen 0 und 10 eingeteilt. Zur Bestimmung der REM-Dichte in einem gewissen Zeitabschnitt wurde das arithmetische Mittel des Verhältnisses von 3s-Mini-Epochen mit REMs zu der Gesamtzahl der 3s-Mini-Epochen REM-Schlaf im entsprechenden Zeitabschnitt errechnet.

4.5.3 Quantitative EEG-Analyse (Spektralanalyse)

Die Spektralanalyse ist eine Methode, um ein Signal, wie z.B. das EEG, in einzelne Frequenzkomponenten zu zerlegen. Aus dem Spektrum lässt sich dann entnehmen, wie groß der Anteil rascher oder langsamer Schwingungen am Gesamtanteil ist (Borbély A., 1984).

Die Veränderungen, die in der Spektralanalyse dargestellt werden, entsprechen weitgehend der Schlafarchitektur/dem Schlafprofil der Schlafstadien. Allerdings werden EMG und EOG nicht berücksichtigt.

Da die konventionelle Auswertung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales auf willkürlich festgelegten Regeln beruht, gibt die Spektralanalyse durch ihre beschreibende Funktion die kontinuierlichen Veränderungen im Schlaf viel exakter wieder (Borbély A., 1984; Zschocke S., 2002).

Die quantitative EEG-Analyse wurde mit Hilfe der Fast Fourier Transformation (FFT) durchgeführt. Die FFT ist die digitale und schnellere Version der Fourier Transformation, mit der eine bestimmte EEG-Epoche, unabhängig von der momentanen Auslenkung, in ihre Frequenzkomponenten zerlegt werden kann (Zschocke S., 2002). Diese Analyse wurde für die Regionen F3-P3 (F3-A2/P3-A2) der linken Hemisphäre (siehe 4.5 – Auswertung der Polysomnographie) durchgeführt. Da die EEG-Abschnitte zur Berechnung artefaktfrei sein müssen (Zschocke S., 2002), wurden vor der Analyse EEG-Artefakte und Arousals visuell, nach den Kriterien der American Sleep Disorder Association (Thorpy MJ., 1992), eliminiert.

Die Spektralanalyse wurde in 1-Sekunden-Intervallen ($\Delta t = 1$), d.h. mit einer Frequenzauflösung von 0,25 Hz ($\Delta f = 0,25$), unter Verwendung eines 4-Sekunden-Fensters durchgeführt. Um eine Analyse der fortlaufenden EEG-Registrierung zu ermöglichen, wurde das EEG mit einer gewählten Zeitbasis von 30 Sekunden in aneinandergereihte Epochen zerlegt und für jede dieser Epochen das Leistungsspektrum errechnet (Zschocke S., 2002; Ambrosius U., 2008).

4.6 Messung der Tagesmüdigkeit

4.6.1 Multiple Sleep Latency Test (MSLT)

Im direkten Anschluss an die drei aufeinanderfolgenden Ableitungsnächte fand der Multiple Sleep Latency Test (MSLT) statt.

Durchgeführt wurde der Test nach den Richtlinien von Carskadon (1986) sowie der American Sleep Disorders Association (ASDA) (Thorpy MJ., 1992), siehe Kapitel 2.1.5.1.1, mit der Modifikation, dass jeder Einzeltest 30 Minuten dauerte (MSLT 30), egal, ob Schlaf stattfand oder nicht.

Diese Variante des MSLT nach Geißler (1998) wurde verwendet, um Probleme zu vermeiden, die bei der Echtzeit-Einteilung der EEG-Aufnahme in Schlafstadien auftreten, bei der das Schlaflaborpersonal live das Ende des Tests festlegt (Geißler P. et al., 1998). Die verwendete Variante des MSLT ist weniger anfällig für Fehler bei der Aufzeichnung und Auswertung des MSLT. Außerdem kann auf diese Weise eine Einteilung in Schlafstadien inklusive des REM-Schlafstadiums vorgenommen und die Ergebnisse zur weiteren Analyse verwendet werden.

Die Aufzeichnungen wurden in 30s-Epochen unterteilt und nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) ausgewertet.

Durch den zeitlich direkten Anschluss an die drei Polysomnographienächte kann garantiert werden, dass die Probanden mindestens in den drei Nächten davor einen geregelten Schlaf von acht Stunden hatten. Zu verschiedenen Fragestellungen oder Unklarheiten kann also praktischerweise der vorhergehende Nachtschlaf analysiert und zu Rate gezogen werden.

Für den MSLT wurden die Elektroden der Nachtableitung morgens am Kopf belassen, weshalb die Ableitung, Lageposition und auch Verschaltung der Elektroden der 3. Nacht entsprach (siehe 4.4).

Der Test umfasste fünf Einzelableitungen von jeweils 30 Minuten, die alle zwei Stunden stattfanden (9:00 Uhr +/- 30 min; 11:00 Uhr +/- 30 min; 13:00 Uhr +/- 30 min; 15:00 Uhr +/- 30 min; 17:00 Uhr +/- 30 min).

Die Probanden sollten sich dabei in ihr Bett im Schlaflabor legen, die Augen schließen und sich ganz entspannt und ruhig hinlegen.

Zu Beginn jedes einzelnen Tests wurden die Widerstände überprüft und die Elektroden ggf. ausgebessert, danach wurde vor allen Durchgängen eine biologische Eichung, vor dem 1. Durchgang zusätzlich eine Geräteeichung (siehe 4.4) durchgeführt. Im Anschluss wurde das Licht ausgeschaltet und die Tür geschlossen, so dass der Proband von sämtlichen äußeren Faktoren abgeschirmt war.

Danach wurde das EEG mit 60 Seiten à 30 Sekunden, d.h. insgesamt 30 Minuten, aufgezeichnet.

Nach Ende des Tests wurde wieder das Licht angeschaltet, der Endzeitpunkt vermerkt und darauf geachtet, dass der Proband in der Zeit bis zum nächsten Durchgang auf keinen Fall schläft.

Die Probanden erhielten vor dem ersten MSLT (7:30-8:00 Uhr) ein Frühstück und nach dem zweiten Durchgang (11:30-12:30) ein Mittagessen.

4.6.2 Auswertung des MSLT

Für die visuell-konventionelle Analyse wurden die PSG-Aufzeichnungen eines MSLT-Durchgangs (à 30 Minuten) in 30s-Epochen (= 60 Seiten) eingeteilt. Jede dieser Epochen wurde wie bei der visuell-konventionellen Analyse des Schlaf-EEGs (siehe 4.5.1) nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) einem Schlafstadium zugeordnet. Dabei waren 16 Sekunden Schlaf pro Epoche genug, um den Probanden als eingeschlafen zu bewerten, d.h. die spezifischen Eigenschaften eines Schlafstadiums mussten mehrheitlich überwiegen (über 50%) (Roehrs T. und Roth T., 1992).

Folgende Parameter wurden dabei beachtet:

Parameter (in Minuten)	Beschreibung
Sleep Onset	Zeitpunkt des Einschlafens
Sleep Latency (Einschlaflatenz EL; Sleep Onset Latency SOL)	Zeit von <i>Licht aus</i> bis zur ersten 30s-Epoche, die als Schlaf gewertet wird
Einschlaflatenz S1 (ELS1)	Zeit von <i>Licht aus</i> bis zur ersten 30s-Epoche, die als Schlafstadium 1 gewertet wird
Mittlere Einschlaflatenz S1 (MELS1)	Mittlere Einschlaflatenz S1 aller 5 Durchgänge
Einschlaflatenz S2 (ELS2)	Zeit von <i>Licht aus</i> bis zur ersten 30s-Epoche, die als Schlafstadium 2 bezeichnet wird
Mittlere Einschlaflatenz S2 (MELS2)	Mittlere Einschlaflatenz S2 aller 5 Durchgänge
REM-Latenz (REM Sleep Latency REML)	Zeit vom Sleep Onset bis zur ersten Epoche, die als REM-Schlaf gewertet wird
Mittlere REM-Latenz (MREML)	Mittlere REM-Latenz aller 5 Durchgänge

Sleep Onset REM Period (SOREMP)	Auftreten von REM-Schlaf innerhalb von 15 Minuten nach Sleep Onset
Schlaflatenz nach klassischer MSLT-Auswertung (SL20)	Wertung der ersten 20 Minuten des MSLT
Stadium Wach	Gesamtzeit im Wachstadium pro MSLT-Durchgang
Mittelwert Wachstadium (MWach)	Mittlere Zeit im Wachstadium aller 5 Durchgänge
Stadium 1 (S1)	Gesamtzeit im Schlafstadium 1 eines Durchgangs
Mittelwert S1 (MS1)	Mittlere Zeit im Stadium S1 aller 5 Durchgänge
Stadium 2 (S2)	Gesamtzeit im Schlafstadium 2 eines Durchgangs
Mittelwert S2 (MS2)	Mittlere Zeit im Stadium S2 aller 5 Durchgänge
Stadium 3 (S3)	Gesamtzeit im Schlafstadium 3 eines Durchgangs
Mittelwert S3 (MS3)	Mittlere Zeit im Stadium S3 aller 5 Durchgänge
Stadium 4 (S4)	Gesamtzeit im Schlafstadium 4 eines Durchgangs
Mittelwert S4 (MS4)	Mittlere Zeit im Stadium S4 aller 5 Durchgänge
Stadium REM (REM)	Gesamtzeit im REM-Stadium eines Durchgangs
Mittelwert REM (MREM)	Mittlere Zeit im REM-Stadium aller 5 Durchgänge
Movement Time (MT)	Körperbewegungen und Movement Arousal

Tabelle 8: Parameter zur Interpretation des MSLT – (Roehrs T. und Roth T., 1992)

Bei der Auswertung wurde zunächst die Anzahl der Durchgänge gezählt, in denen Schlaf stattfand. Trat kein Schlaf auf, wurde als Schlaflatenz 30 Minuten gewertet.

Bei der weiteren Auswertung wurden nach ASDA (Thorpy MJ., 1992) für jeden MSLT-Durchgang (Test 1-5) die folgenden Parameter berechnet: Die Einschlaflatenz (in Minuten) vom Ereignis *Licht aus* bis zum Beginn der ersten Epoche des Schlafstadium 1 (SL1), des Schlafstadium 2 (SL2) sowie die effektive Wachzeit (WE = Wach). Weiter wurde darauf geachtet, ob REM-Schlaf stattfand oder nicht. Beim Auftreten von REM-Schlaf wurde die REM-Latenz (in Minuten) vom Ereignis *Licht aus* bis zum Beginn der ersten Epoche REM-Schlaf berechnet; wenn kein REM-Schlaf stattfand, betrug dieser Wert 30 Minuten. Für die be-

schriebenen Werte wurde zusätzlich der Mittelwert aller Durchgänge berechnet. Ferner wurde das Auftreten von SOREMP (Sleep Onset REM-Periods) registriert.

Bei der weiteren Auswertung wurde - anlehnend an die Kriterien von Pollak und der ASDA - die gesamte Schlafzeit berechnet, sowie die Zeit, die jeweils im Wachstadium, Schlafstadium 1, 2 und REM pro Durchgang in Minuten verbracht wurde. Außerdem wurde für alle Schlafstadien sowohl die Durchschnittszeit aller Durchgänge (in Minuten) als auch die Summe der verbrachten Zeit im jeweiligen Schlafstadium für alle Durchgänge, inklusive Schlafstadium 3 und 4, bestimmt (Thorpy MJ., 1992; Pollak CP., 1997).

4.6.3 Fragebögen

Vor Beginn der MSLT-Untersuchung sollten die Probanden den Fragebogen Epworth Sleepiness Scale (ESS) ausfüllen, außerdem jeweils eine halbe Stunde vor Beginn eines jeden MSLT-Durchgangs zusätzlich u.a. folgende Fragebögen:

	MSLT 1	MSLT 2	MSLT 3	MSLT 4	MSLT 5
Epworth Sleepiness Scale (ESS)	X				
Stanford Sleepiness Scale (SSS)	X	X	X	X	X
Visuelle Analogskala (VAS)	X	X	X	X	X

Tabelle 9: Fragebögen zum MSLT

Ein Muster aller verwendeten Fragebögen befindet sich im Anhang.

Bei den Fragebögen Epworth Sleepiness Scale (ESS), Stanford Sleepiness Scale (SSS) und den Schläfrigkeitsskalen (Beschreibung siehe 2.1.5.2) wurden die Probanden dazu aufgefordert, ihr subjektives Müdigkeitsgefühl vor jedem Durchgang selbst einzuschätzen.

4.6.4 Vigilanztest

Am MSLT-Tag wurde zusätzlich zwischen zwei MSLT-Durchgängen ein Vigilanztest durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein standardisiertes, computergestütztes Verfahren, bei dem sowohl die Reizdarbietung als auch die Auswertung mittels PC erfolgen: TAP-Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Version 1.6, entwickelt von P. Zimmermann & B. Fimm; © 1992-2001 Vera Fimm Psychologische Testsysteme. Aus dieser Testbatterie, mit der mehrere Bereiche der Aufmerksamkeit geprüft werden können, wurde ein Test speziell

zur Messung der Vigilanz verwendet. Hierbei sollte gemessen werden, inwiefern bei den Probanden der Grad der Tagesmüdigkeit mit der Konzentrationsfähigkeit, der Aufmerksamkeit und der Reaktionsfähigkeit bei einem monotonen, reizarmen, ermüdenden Test korreliert.

Die Probanden sollten bei diesem Test ein stetig von oben nach unten hin und her springendes Quadrat als Reiz visuell verfolgen und bei dem Ereignis *Quadrat erscheint zweimal oben* bzw. *Quadrat erscheint zweimal unten* möglichst zeitnah eine Taste drücken, die vor ihnen aufgebaut lag. Insgesamt traten 20 kritische Ereignisse über einen Zeitraum von 25 Minuten (geringe Reizdichte) auf. Der Test fand in einem ruhigen, von der Außenwelt abgeschirmten Raum statt. Jedem Test ging eine ausführliche mündliche Instruktion voraus. Vor Beginn des Hauptversuches hatte jeder Proband die Möglichkeit, sich bei einem kurzen Vorversuch mit den Testbedingungen vertraut zu machen, wobei sich der Versuchsleiter vergewissern konnte, dass die Instruktionen verstanden wurden.

Gemessen wurde bei dem Test die Reaktionsgeschwindigkeit bei jedem einzelnen Ereignis, die Reaktionsgeschwindigkeit im Mittel, Fehlreaktionen (bei keinem Ereignis) sowie Auslöser. Zusätzlich wurden Standardabweichung und Median berechnet.

4.7 Genetik

Für die vorliegende Studie erfolgte eine vollautomatisierte Zygotenbestimmung anhand von Mikrosatelliten nach den Kriterien von Becker (1997). Bei dieser Methode wurde aus einer Blutprobe DNA aus Leukozyten extrahiert. Bei allen Individuen wurden, wie bei Becker et al. beschrieben, fünf hochpolymorphe Mikrosatelliten (= short tandem repeats) (F13A1, D13S317, D5S818, D16S539, D21S11) untersucht sowie zusätzlich drei Marker des CODIS Profiling Set (D16S538, D18S51, D7S820). Genotypische Übereinstimmung dieser Marker innerhalb eines Zwillingspaares bedeutet, dass das Zwillingspaar zu 99% monozygot ist (Becker A. et al., 1997).

Die Mikrosatelliten wurden mittels PCR unter Einsatz fluoreszenzmarkierter Primer amplifiziert und auf einem ABI3730-Sequenzierer (Applied Biosystems, Darmstadt) der Größe nach aufgetrennt. Die Analyse erfolgte automatisch mit dem Programm Genemapper Version 3.5 (Applied Biosystems, Darmstadt), wobei jeder Genotyp von einer erfahrenen Person kontrolliert wurde.

Bei Zwillingen, bei denen mit dieser Methode Diskordanz festgestellt wird, handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um dizygoten Zwillinge, diese wurden als dizygot gewertet. Zwillinge, bei denen mit dieser Methode für alle fünf Mikrosatelliten Konkordanz festgestellt wird, sind mit 99%iger Wahrscheinlichkeit monozygot, diese wurden als monozygot gewertet.

4.8 Statistik

4.8.1 Einführung

Bei der statistischen Analyse soll die Ähnlichkeit der verschiedenen gemessenen Variablen bei monozygoten Zwillingen mit denen dizygoter Zwillinge verglichen werden. Um einerseits den statistischen Fehler möglichst klein zu halten und andererseits den interessierenden Aspekten Rechnung zu tragen, wurden zur Prüfung der Ähnlichkeit verschiedene Analyseverfahren verwendet. Nachfolgend werden sie in Kürze dargestellt.

4.8.1.1 Intraclass-Korrelationskoeffizient (ICC)

Ein Verfahren, mit dem die Ähnlichkeit zwischen mono- und dizygoten Zwillingen berechnet werden kann, ist der Intraclass-Korrelationskoeffizient. Dieser ist ein statistisches Maß dafür, wie sehr sich die Mitglieder von Gruppen (hier: die beiden Geschwister eines Zwillingspaars) untereinander im Hinblick auf eine Variable ähneln. Es gibt verschiedene Formeln zur Ermittlung des ICC, die jeweils vom zugrundeliegenden Versuchsplan und Ziel der Studie abhängen. ICCs, die nur die Intensität der Ähnlichkeit wiedergeben, nehmen dabei Werte zwischen 0 und 1 (0 für minimale, 1 für maximale Ähnlichkeit) an, während solche, die auch auf die Richtung der Beziehung hinweisen, Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Der Intraclass-Korrelationskoeffizient wird im Prinzip von der Varianzanalyse (= ANOVA) abgeleitet (Boomsma D., 2002), was auch verständlich macht, weshalb die Berechnung vom jeweils genutzten Versuchsplan abhängt. Die hier angewendete Formel für den ICC ist:

$$ICC = \frac{S_A^2}{S_A^2 + s_e^2}$$

Dabei sind S_A^2 und s_e^2 Schätzer für die Varianzanteile zwischen den Gruppen (d.h. zwischen den einzelnen Zwillingspaaren) bzw. innerhalb der Gruppen (d.h. zwischen den zwei Geschwistern eines Zwillingspaars). Sie werden mit Hilfe der mittleren Quadratsummen MSA und MSE errechnet.

$$S_A^2 = \frac{q}{q+1} MSA \quad \text{und} \quad s_e^2 = MSE,$$

wobei q die Anzahl der Gruppen (hier: $q = 2$) ist.

4.8.1.2 Heritabilitätsindex

Der Heritabilitätsindex ist ein Maß für die Erbllichkeit von einzelnen Eigenschaften, bei deren phänotypischer Ausbildung sowohl die Gene als auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen. Er ist zwar grundsätzlich auf sämtliche genetische Eigenschaften anwendbar, seine Verwendung ist aber vor allem bei kontinuierlicher Phänotyp-Ausprägung sinnvoll. Die Formel zur Bestimmung des Heritabilitätsindex (Bezeichnung: h^2) basiert auf den ICCs (r_{MZ} und r_{DZ}) in den zwei Zwillingsgruppen:

$$h^2 = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$$

r_{MZ} = Intraclass-Korrelation der Messwerte für ein Merkmal M bei monozygoten Zwillingen

r_{DZ} = Intraclass-Korrelation der Messwerte für ein Merkmal M bei dizygoten Zwillingen

(Falconer DS., 1960; Fisher RA., 1918).

Der Heritabilitätsindex wurde bei der vorliegenden Studie zur Veranschaulichung der Gruppenunterschiede MZ versus DZ berechnet.

4.8.1.3 Erblchkeitsindex

Neben dem Heritabilitätsindex existieren auch andere Maße für Intensität und Umfang der genetischen Disposition. Ein solches Maß ist z.B. der Erblchkeitsindex, der angibt, wie groß der Anteil der genotypisch bedingten Varianz ($Var(G)$) an der phänotypischen Varianz ($Var(X)$) ist:

$$E = \frac{Var(G)}{Var(X)}$$

Nimmt man an, dass sich die phänotypische Varianz ($Var(X)$) aus der genetischen Varianz ($Var(G)$) und der umweltbedingten Varianz ($Var(U)$) zusammensetzt, d.h.

$Var(X) = Var(G) + Var(U)$, dann ist:

$$E = \frac{Var(X) - Var(U)}{Var(X)}$$

$$E = 1 - \frac{Var(U)}{Var(X)}$$

In der vorliegenden Arbeit wird jedoch zur Schätzung der genetischen Disposition ausschließlich der Heritabilitätskoeffizient angewendet, weil er mit den ICCs in direktem Zusammenhang steht und somit leichter zu verstehen und interpretieren ist als der Erblchkeitsindex.

4.8.1.4 Genetische Varianz

Bei der Analyse von Zwillingsdaten will man sowohl Aussagen über das Maß der Ähnlichkeit und Erblichkeit als auch über die Signifikanz eines genetischen Einflusses machen (inferentielle Statistik). Dies geschieht mit Modellen zur Schätzung der genetischen Varianz, wobei man davon ausgeht, dass die Ähnlichkeit zwischen den Zwillingspaaren von folgenden vier Einflussgrößen abhängt:

VA (= additive genetische Varianz; bedingt durch das Zusammenspiel verschiedener Allele)

VD (= dominante Varianz)

EC (= gemeinsame familiäre/umgebungsbedingte Einflüsse)

ES (= individuelle Faktoren). ES erklärt dabei jene Varianz im Phänotyp, die von den anderen Faktoren nicht erklärt werden kann (Heath AC. et al., 1990).

Die Effekte genetischer Dominanz und gemeinsamer Umwelteinflüsse korrelieren negativ miteinander: Die dominante Varianz führt dazu, dass sich dizygote Zwillinge untereinander unähnlicher sind als monozygote Zwillinge, wodurch ihre Korrelation gegenüber den monozygoten Zwillingen reduziert wird. Umgekehrt führen gemeinsame Einflüsse dazu, dass sich auch dizygote Zwillinge stärker ähneln, was ihre Korrelation gegenüber der von monozygoten Zwillingen anhebt (Heath AC. et al., 1990).

Nach Heath ist es möglich, von der Intraclass-Korrelation mono- und dizygoter Zwillinge auf Erb- und Umweltfaktoren zurückzuschließen:

Beobachtung	Rückschluss
$r_{mz} = r_{dz} = 0$	ES
$r_{mz} = r_{dz} > 0$	ES + EC
$r_{mz} = 2 r_{dz} > 0$	ES + VA
$r_{mz} > 2 r_{dz} > 0$	ES + VA + VD
$r_{mz} < 2 r_{dz} > 0$	ES + VA + EC

Tabelle 10: Beobachtung und Rückschluss zur genetischen Varianz (Heath AC. et al., 1990)

Bei der genetischen Varianzanalyse der vorliegenden Daten wurde - wie in den Studien von Linkowski - das Modell von Christian verwendet (Linkowski P., 1999, 1994, 1991, 1989; Christian JC. et al., 1974, 1987). Danach wird die beobachtete Gesamtvarianz einer Variablen (eines Merkmals) in der Stichprobenpopulation (DZ und MZ werden zunächst gemeinsam betrachtet) in drei Komponenten (d.h. Teilvarianzen) zerlegt: Die eine Komponente (Teilvarianz) beruht auf dem Einfluss der Umwelt, die zweite ist allein auf genetische Effekte zurückzuführen und die dritte stellt eine Kovarianz zwischen genetischen und Umwelteffekten dar. Es wird davon ausgegangen, dass der genetische Effekt für einen Zwilling nicht unbedingt

als unabhängig vom Umwelteffekt gesehen werden kann. Für verschiedene beobachtete Merkmale machen die Teilkomponenten jeweils einen unterschiedlichen Anteil der Gesamtvarianz aus. Die für die vorliegende Arbeit relevante Frage ist dabei nun, inwieweit die beobachtete Varianz in der Stichprobe überhaupt auf eine genetische Varianz zurückgeführt werden kann, d.h. ob diese ungleich 0 ist.

Um zu prüfen, ob die genetische Varianz signifikant von 0 verschieden ist, sind drei Schritte notwendig:

1. Wie bei Linkowski wird zuerst bei dizygoten und monozygoten Zwillingen zusammen geprüft, ob sich große Unterschiede in den Mittelwerten der Variablen zeigen (Linkowski P., 1999, 1994, 1991, 1989; Christian JC. et al., 1974, 1987). Die Berechnung der genetischen Varianz impliziert eine Homogenität der Gruppen in den zu untersuchenden Parametern, ohne welche die genetische Varianz schwer zu rechtfertigen und zu interpretieren ist. Wird keine Homogenität festgestellt, kann deshalb die weitere genetische Varianzanalyse nicht durchgeführt werden, da sie zu verzerrten Ergebnissen führen würde. Sind die Unterschiede dagegen nicht signifikant, kann mit der Berechnung fortgefahren werden.
2. Im zweiten Schritt sind zwei unterschiedliche Schätzer (Statistiken) der genetischen Varianz zu ermitteln, die dann auf Signifikanz mittels F-Tests geprüft werden sollen: Der G_{WT} -Schätzer (within-twin pair estimate) und der G_{CT} -Schätzer (among-twin pair component estimate).
3. Im dritten und letzten Schritt wird zuerst ein Test über die Gleichheit der Varianzen zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen durchgeführt. Je nach Ausgang dieses Tests ist dann die Aussage über Signifikanz oder Nicht-Signifikanz der genetischen Varianz nach folgenden Kriterien zu treffen:
 - Fällt der Test zur Gleichheit der Varianzen nicht signifikant aus, der F-Test zur Prüfung der Signifikanz der G_{WT} -Statistik zeigt dagegen ein signifikantes Ergebnis, ist die genetische Varianz als signifikant zum Signifikanzniveau von 0,05 zu bezeichnen.
 - Fallen sowohl der Test zur Gleichheit der Varianzen als auch der F-Test zur Prüfung der Signifikanz der G_{CT} -Statistik signifikant aus, dann ist die genetische Varianz ebenfalls als signifikant zum Signifikanzniveau von 0,05 zu erklären.
 - In allen anderen Fällen ist die genetische Varianz als nicht signifikant zu deklarieren.

4.8.1.5 Varianzanalyse

Die Varianzanalyse ist eine statistische Methode, mit der Unterschiede zwischen zwei oder mehreren Gruppen in den Mittelwerten metrischer Variablen mit Hilfe ihrer Varianzen auf

Signifikanz getestet werden können. Basierend auf dem F-Test wird i.d.R. geprüft, ob die Varianz zwischen den Gruppen größer ist als die Varianz innerhalb der Gruppen. Das Besondere an der Varianzanalyse ist, dass bei der Prüfung der Gruppenunterschiede in einer oder mehreren Variablen der unerwünschte Effekt von Nebeneinflüssen (in dieser Studie: Alter, Geschlecht, zusammen- oder getrenntlebend) bereinigt werden kann, indem diese Variablen als Kovariate in die Analyse einbezogen werden. Bei der vorliegenden Arbeit wird mittels Varianzanalyse geprüft, inwieweit für eine bestimmte Variable die Paarmittelwerte für monozygote und dizygote Zwillinge signifikant voneinander verschieden sind. Diese Prüfung ist – wie oben schon erwähnt wurde - eine notwendige Voraussetzung bei der Untersuchung der Signifikanz der genetischen Varianz. Neben dieser Prüfung wird die Varianzanalyse in der vorliegenden Arbeit auch eingesetzt, um inferentielle Aussagen darüber treffen zu können, ob sich – ebenfalls unter Berücksichtigung von Kovariaten – bei einer der zu untersuchenden Variablen die Geschwister monozygoter Zwillingspaare ähnlicher sind als die Geschwister dizygoter Zwillingspaare. Dazu ist aber noch eine zusätzliche Variable notwendig, die für jede betrachtete Größe ausdrückt, wie ähnlich sich zwei Geschwister eines Zwillingspaars im Hinblick auf dieses Merkmal sind. Dies wird mit Hilfe eines Similaritätskoeffizienten erreicht, der im Folgenden vorgestellt wird.

4.8.1.6 Similaritätskoeffizient

Wenn mehrere Einfluss- oder Störfaktoren hinter dem zu untersuchenden Merkmal vermutet werden, wird die statistische Prüfung der genetischen Varianz zunehmend aufwendiger. Um eine adäquate statistische Aussage machen zu können, sollte eine sehr große Anzahl von Probanden zur Verfügung stehen. Ansonsten müssen andere (statistische) Methoden zum Ausgleich angewandt werden.

Unter dem Anspruch der oben erwähnten Zielsetzung der Varianzanalyse haben wir unsere Daten mit Hilfe eines weiteren, für diesen Zweck entwickelten Ähnlichkeitsmaßes analysiert, dem Similaritätskoeffizienten. Dieser ermöglicht uns, die interessierenden Parameter bei monozygoten und dizygoten Zwillingen in ihrer *within twin similarity* zu vergleichen und gleichzeitig Störvariablen (Alter, Geschlecht, zusammen- oder getrenntlebend) zu berücksichtigen. Die Definition des Similaritätskoeffizienten lautet wie folgt:

Für eine Variable X mit den Werten X_1 und X_2 für die Einheiten eines Zwillingspaars definieren wir als Similaritätskoeffizient (Similarity Coefficient; Bezeichnung: S_c) folgende Größe:

$$S_c = 1 - \sqrt{\frac{|X_1 - X_2|}{X_1 + X_2}}$$

Diese Definition zeigt, dass S_C im Gegensatz zum ICC nicht als Ähnlichkeitsmaß einer ganzen Gruppe (z.B. alle monozygoten oder alle dizygoten Zwillinge), sondern als Ähnlichkeitsmaß der einzelnen Gruppenmitglieder (hier: einzelne Zwillingspaare) bestimmt wird. Die Werte des S_C liegen zwischen 0 und 1. Der Wert 1 bedeutet völlige Übereinstimmung und wird nur dann erreicht, wenn die Zwillinge exakt gleiche Werte aufweisen ($x_1 = x_2$). Mit wachsender Differenz der Zwillingspartner nähert sich das Ergebnis hingegen dem Wert 0 an. Vergleicht man also monozygote und dizygoten Zwillinge mit diesem Maß, kann man folglich eine statistische Aussage darüber machen, bei welchem Genotyp die beiden Partner größere Ähnlichkeit aufweisen. Der Similaritätskoeffizient ist ein kontinuierliches Maß und kann daher für parametrische statistische Verfahren wie die Varianzanalyse verwendet werden, die gegen Abweichungen der Normalitäts- und Homogenitätsbedingungen besonders stabil ist. Insofern kann man mit Hilfe des Similaritätskoeffizienten und der Varianzanalyse nicht nur auf sehr schnelle und einfache Weise deskriptive Aussagen bezüglich der Stärke der Ähnlichkeit zwischen den Zwillingmitgliedern einer Zygotität machen, sondern auch, ob und wie diese Ähnlichkeit durch demographische Variablen, wie z.B. Alter, Geschlecht, Zusammenleben etc. beeinflusst wird.

4.8.1.7 Pearson Product-Moment Correlation Coefficient

Bei der Untersuchung der Assoziationen zwischen den hier betrachteten Variablen verwendeten wir je nach Datenstruktur dieser Variablen auch die bekannten Pearson'schen oder Spearman'schen Korrelationskoeffizienten. Diese Koeffizienten zeigen nicht nur die Stärke der Abhängigkeit auf, sondern es lässt sich hierbei jeweils auch ein Signifikanzniveau (bzw. ein p-Wert) angeben, das anzeigt, mit welcher Wahrscheinlichkeit die gemessene Assoziation rein zufällig von Null verschieden ist.

Zum Schluss des methodischen Teils ist anzumerken, dass die Haupt- und Interaktionseffekte der Einflussfaktoren bei allen statistischen Verfahren, die hier angewendet wurden, anhand des konventionellen Signifikanzniveaus $\alpha=0.05$ getestet wurden. Alle posteriori Tests zur Prüfung der einfachen Effekte wurden anhand eines nach Bonferroni korrigierten Niveaus geprüft. Somit wurde der Fehler 1. Art kleiner oder gleich von 0.05 gehalten.

5 Ergebnisse

Die Tagesparameter (Variablen) der Zwillingsstudie ergeben sich aus den oben erwähnten subjektiven Schlaf-Fragebögen, den Ergebnissen des MSLT sowie denen des TAP-Tests für die nachstehenden Variablen (siehe Tabelle unten).

Variable	Beschreibung
NSD	Durchschnittliche normale Schlafdauer
bed ons / BOT	Durchschnittliche normale Bettzeit
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
ESS ges	Epworth Sleepiness Scale, addierter Gesamtwert
BDI	Beck Depression Inventory
EZ	Schlafereignis
MELS1	Mittlere Einschlaf latenz Schlafstadium 1
MELS2	Mittlere Einschlaf latenz Schlafstadium 2
MREML	Mittlere Latenz zum REM-Stadium
Mscore	Mittelwert-Score nach Roth
SL20	Schlaf latenz nach 20 Minuten
MWach	Mittlere Wachzeit
MS1	Mittlere Zeit im Schlafstadium 1
MS2	Mittlere Zeit im Schlafstadium 2
MS3	Mittlere Zeit im Schlafstadium 3
MS4	Mittlere Zeit im Schlafstadium 4
MREM	Mittlere REM-Zeit
SSS ges	Stanford Sleepiness Scale, addierter Gesamtwert
TAP mean	Mean TAP-Test
TAP stand abw	Standardabweichung TAP-Test
TAP median	Median TAP-Test
Richtig	Anzahl der richtigen Reaktionen TAP-Test

Tabelle 11: Legende der verwendeten Variablen

Es waren aus statistischer Sicht folgende Untersuchungen von Bedeutung:

- Ermittlung der Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) für die einzelnen Gruppen und des Heritabilitätskoeffizienten (h^2) nach Falconer (1960)

- Prüfung der Unterschiede in den über Paare ermittelten Mittelwerten der o.g. Variablen zwischen DZ und MZ
- Genetische Varianzanalyse
- Prüfung der Ähnlichkeit der Zwillingspaare in den zwei Zygositätsarten durch den Similitätskoeffizienten und deren Abhängigkeit von demographischen Variablen (Störfaktoren)
- Assoziationsuntersuchungen zu den Schlafparametern der vorangegangenen Nacht.

5.1 Deskriptive Statistik

Zuerst werden die Paarmittelwerte der einzelnen Zwillingspaare für monozygote und dizygoten Zwillinge getrennt als Gruppenmittelwerte inkl. Standardfehler (SEM) und Fallzahl (N) gegenübergestellt:

Variable	MZ			DZ		
	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N
NSD	7,38	0,18	36	7,17	0,20	14
bed ons	28,96	8,25	36	51,96	11,78	14
PSQI	4,18	0,28	36	3,32	0,32	14
ESS ges	7,40	0,39	36	7,68	0,46	14
BDI	2,42	0,48	36	1,36	0,48	14
EZ	4,40	0,14	36	4,11	0,23	14
MELS1	13,53	1,02	36	13,92	1,25	14
MELS2	18,70	0,97	36	18,81	1,20	14
MREML	27,30	0,55	36	25,66	1,18	14
Mscore	116,30	15,62	36	149,92	29,16	14
SL20	11,86	0,75	36	11,90	0,83	14
MWach	16,53	0,98	36	16,18	1,27	14
MS1	4,13	0,30	36	4,14	0,41	14
MS2	8,06	0,70	36	7,80	0,90	14
MS3	0,27	0,08	36	0,37	0,08	14
MS4	0,06	0,04	36	0,08	0,05	14
MREM	0,94	0,24	36	1,43	0,48	14
SSS ges	9,96	0,34	36	9,96	0,62	14
TAP mean	548,55	17,72	33	588,28	22,77	13

TAP stand abw	96,77	7,60	33	107,22	11,29	13
TAP median	534,30	16,34	33	574,58	22,33	13
Richtig	28,84	0,20	35	28,89	0,25	14

Tabelle 12: Gruppenmittelwerte und Standardfehler für DZ und MZ (Paarmittelwert)

Tabelle 12 ist für sich allein genommen nur eingeschränkt interpretierbar, weil hierbei lediglich die Mittelwerte über die einzelnen Paare (bzw. äquivalent die Mittelwerte über alle Individuen der beiden Gruppen) dargestellt werden. Es kann also noch keine genaue Aussage über die Unterschiedlichkeit innerhalb der Zwillingspaare gemacht werden. Sind jedoch die Mittelwerte zwischen monozygoten Zwillingen und dizygoten Zwillingen ähnlich, verhalten sich beide Gruppen als Ganzes vergleichbar. Dies ist für den Großteil der Variablen gegeben, die wenigen bestehenden Abweichungen zwischen den Gruppenmittelwerten könnten auf die unterschiedliche Fallzahl zurückgeführt werden. Da nicht davon ausgegangen werden kann, dass allein die Zugehörigkeit zu einem mono- bzw. dizygoten Zwillingpaar einen Einfluss auf die Ausprägung eines Merkmals hat, liefert die Aufteilung in beide Gruppen keine Hinweise auf eine diesbezüglich problematische Ausgangsbasis für weitere Vergleiche. Um die Ähnlichkeit zwischen beiden Geschwistern innerhalb der Zwillingspaare genauer zu betrachten, wurde im Folgenden für jedes Paar der Similaritätskoeffizient berechnet. Dessen Mittelwert (mean) über die Zygotitätsgruppe zusammen mit dem Standardfehler (SEM) und der Anzahl der Paare (N) wird in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Similaritätskoeffizient der Variablen						
Variable	MZ			DZ		
	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N
NSD	0,79	0,03	36	0,77	0,04	14
bed ons	0,46	0,10	29	0,53	0,12	13
PSQI	0,61	0,04	35	0,55	0,07	14
ESS ges	0,63	0,04	36	0,64	0,06	14
BDI	0,54	0,07	36	0,67	0,12	14
EZ	0,83	0,04	36	0,74	0,06	14
MELS1	0,64	0,03	36	0,59	0,06	14
MELS2	0,73	0,02	36	0,65	0,05	14
MREML	0,81	0,03	36	0,75	0,07	14
Mscore	0,47	0,04	36	0,54	0,07	14
SL20	0,67	0,03	36	0,65	0,06	14
MWach	0,70	0,02	36	0,62	0,05	14

MS1	0,53	0,03	36	0,54	0,06	14
MS2	0,56	0,05	36	0,53	0,06	14
MS3	0,57	0,07	36	0,37	0,12	14
MS4	0,90	0,05	36	0,83	0,10	14
MREM	0,54	0,08	36	0,48	0,11	14
SSS ges	0,67	0,03	36	0,67	0,04	13
TAP mean	0,77	0,02	33	0,75	0,03	12
TAP stand abw	0,95	0,03	33	0,57	0,05	12
TAP median	0,75	0,02	33	0,78	0,04	12
Richtig	0,89	0,02	33	0,86	0,03	12

Tabelle 13: Gruppenmittelwerte und SEM der Similaritätskoeffizienten

Einige der Variablen in Tabelle 13 zeigen für den mittleren Similaritätskoeffizienten deutliche Abweichungen zwischen den beiden Zygositätsklassen. So sind sich die monozygoten Zwillingspaare im MSLT im Hinblick auf die mittleren Einschlafzeiten (MELS1 und MELS2), die *REM-Latenz* und *MWach*, *MS3* und *MS4* deutlich ähnlicher als die dizygoten Zwillingspaare. Eine weitere Ähnlichkeit zeigt sich in den Reaktionstests: Hier sind monozygote und dizygoten Zwillingspaare hinsichtlich ihrer durchschnittlichen Reaktionszeit (Mittelwert und Median) zwar relativ ähnlich, eine deutliche Abweichung zeigt sich jedoch bei der Streuung um diesen Mittelwert: Monozygote Zwillinge weisen fast die gleiche Streuung (TAP stand abw) auf, während dizygoten Paare sich deutlich unterscheiden.

Die naheliegende Frage, ob die Unterschiede zwischen den Zygositätsklassen signifikant sind, wird im nächsten Abschnitt behandelt. Zum besseren Überblick der Ähnlichkeitsstärke der einzelnen Zygositätsgruppen werden zuvor noch in der nachstehenden Tabelle 14 auch die ICCs nebst Heritabilitätsindex für jede der zu untersuchenden Variablen angegeben.

Variable	ICC MZ	ICC DZ	Heritabilitäts- index
NSD	0,441	0,373	0,136
bed ons	0,619	0,415	0,408
PSQI	0,413	0,296	0,234
ESS ges	0,509	0,261	0,496
BDI	0,716	0,654	0,124
EZ	0,413	0,524	-0,222
MELS1	0,720	0,350	0,740

MELS2	0,746	0,367	0,758
MREML	0,348	0,306	0,084
Mscore	0,506	0,280	0,452
SL20	0,752	0,304	0,896
MWach	0,771	0,387	0,768
MS1	0,489	0,335	0,308
MS2	0,713	0,501	0,424
MS3	0,799	0,250	1,098
MS4	0,672	0,317	0,710
MREM	0,396	0,313	0,166
SSS ges	0,384	0,533	-0,298
TAP mean	0,583	0,399	0,368
TAP stand abw	0,440	0,253	0,374
TAP median	0,531	0,405	0,252
Richtig	0,492	0,232	0,520

Tabelle 14: ICC und Heritabilitätsindex

Bei den Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) sieht man, dass die monozygoten Zwillingspaare speziell in den Tests *ESS ges*, *MELS1*, *MELS2*, *SL20*, *MWach*, *MS3*, *MS4* (rote Markierungen) viel höhere Korrelationen erreichen als die dizygoten Probanden und auch in den weiteren Tests - mit Ausnahme von *EZ* und *SSS ges* - höhere Korrelationen als die dizygoten Zwillinge aufweisen. *EZ* beschreibt lediglich, ob ein Schlafereignis stattgefunden hat, *SSS ges* bezieht sich auf die aktuelle, subjektiv empfundene Müdigkeit.

Der Heritabilitätsindex (h^2) von Falconer deutet auf große Unterschiede zwischen den ICCs bei *MELS1*, *MELS2*, *SL20*, *MWach* und *MS3* (rote Markierung) hin, was auch aus den Similaritätskoeffizienten (siehe 5.2.3) abgelesen werden kann.

Abbildung 8 stellt im Folgenden die ICCs monozygoter und dizygoter Zwillinge graphisch dar. Besonders hervorzuheben sind hierbei die Unterschiede der Messwerte *ESS ges*, *MELS1*, *MELS2*, *SL20*, *MWach*, *MS3*, *MS4*, was in Abbildung 9 durch die Darstellung des Heritabilitätsindex nach Falconer verdeutlicht wird.

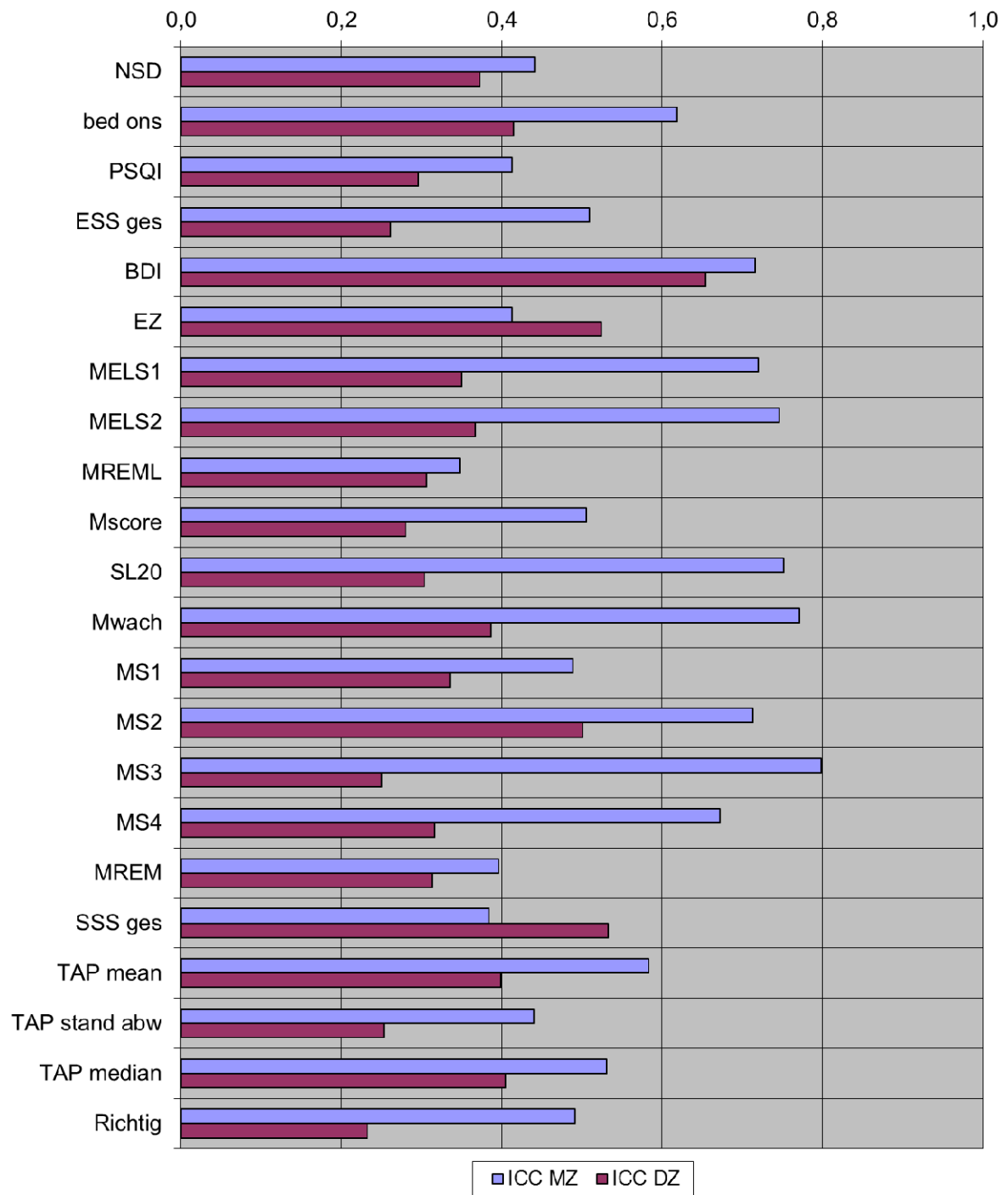


Abbildung 8: Darstellung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten MZ vs. DZ

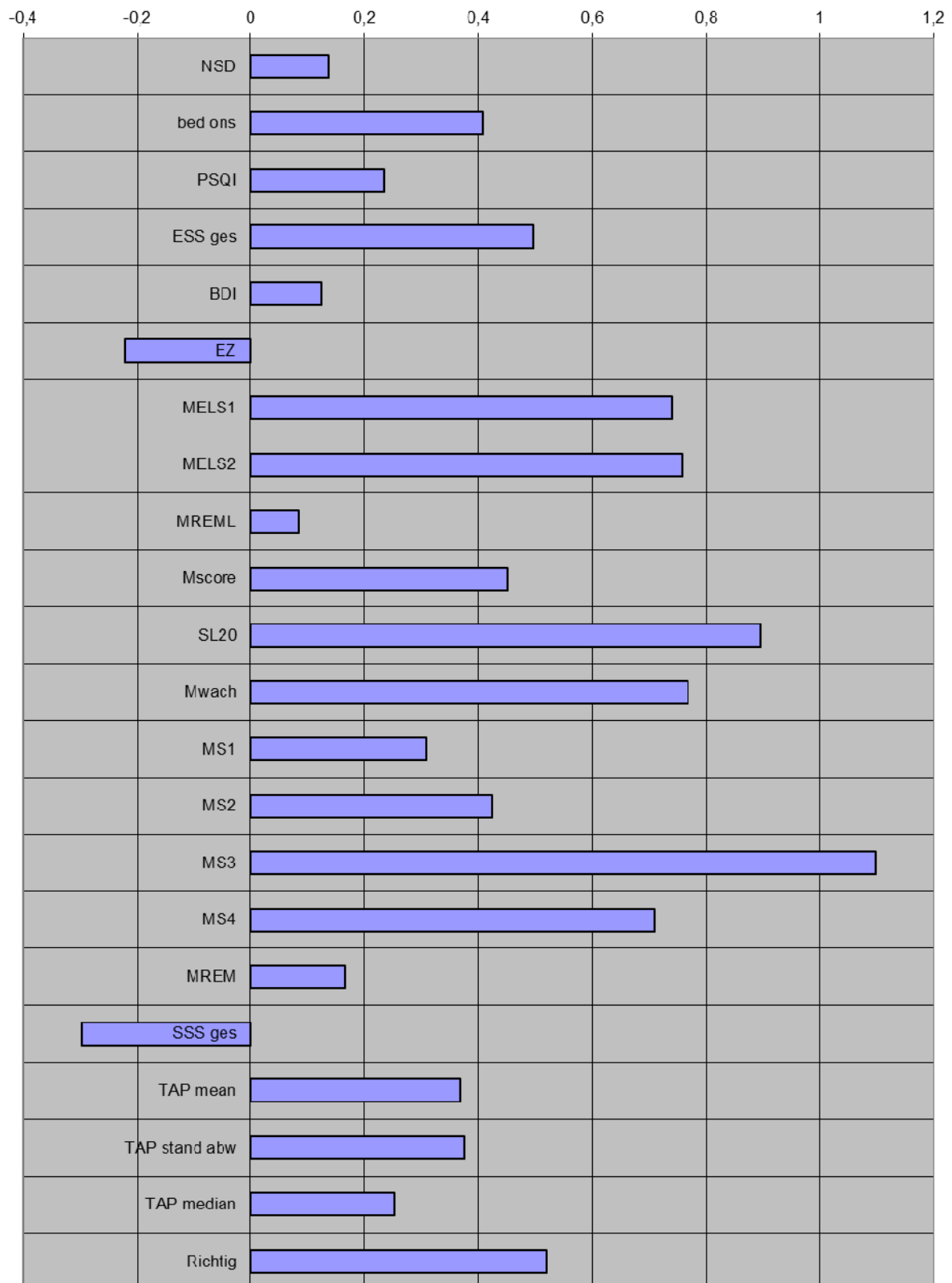


Abbildung 9: Darstellung des Heritabilitätsindex nach Falconer

Abbildung 9 veranschaulicht die Ausprägung der Heritabilität: Besonders stark fällt hier der Index für die Werte *MELS2*, *SL20*, *MWach* und *MS3* auf. Die negativen Indizes für *EZ* und den Gesamtscore des subjektiven Fragebogens *SSS ges* weisen auf eine geringe genetische Ausprägung hin.

Die Ähnlichkeit der Zwillingspaare kann auch alternativ durch Streudiagramme veranschaulicht werden. Hierzu wurden für die Variablen mit der größten Ähnlichkeit die Werte für jedes einzelne Zwillingspaar (Zwilling A und Zwilling B) auf der x- bzw. der y-Achse eingetragen, sodass ein Paar als Punkt in der kartesischen Ebene erscheint. Zugleich wurde die Winkelhalbierende (die Gerade $y = x$; in Blau dargestellt) eingezeichnet. Man kann sich leicht klar machen, dass die Ähnlichkeit zwischen den beiden Geschwistern umso größer ist, je dichter sich die Punkte um die halbierende Gerade verteilen. Da bei dieser Darstellung kein Zuweisungsschema entscheidet, welcher der Zwillinge welcher Achse zugeordnet wird, spielt die Lage der Punkte – d.h. ob sie sich über oder unter der Gerade befinden – keine Rolle. Wichtig bei dieser Darstellung ist allein der Abstand des Punkts von der halbierenden Gerade.

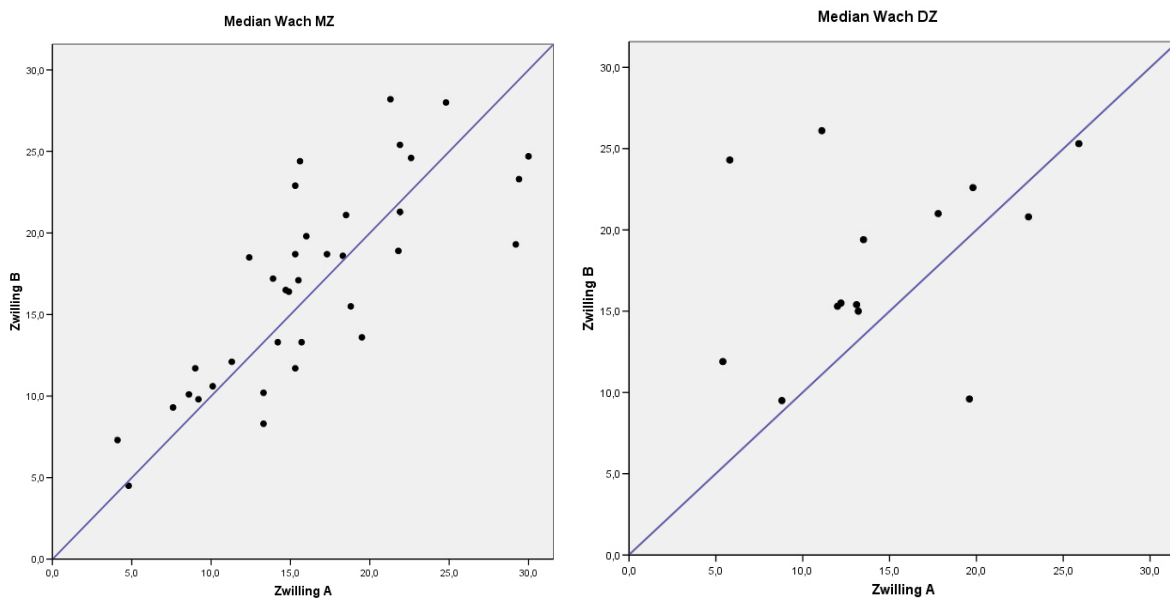


Abbildung 10: MWach MZ vs. DZ

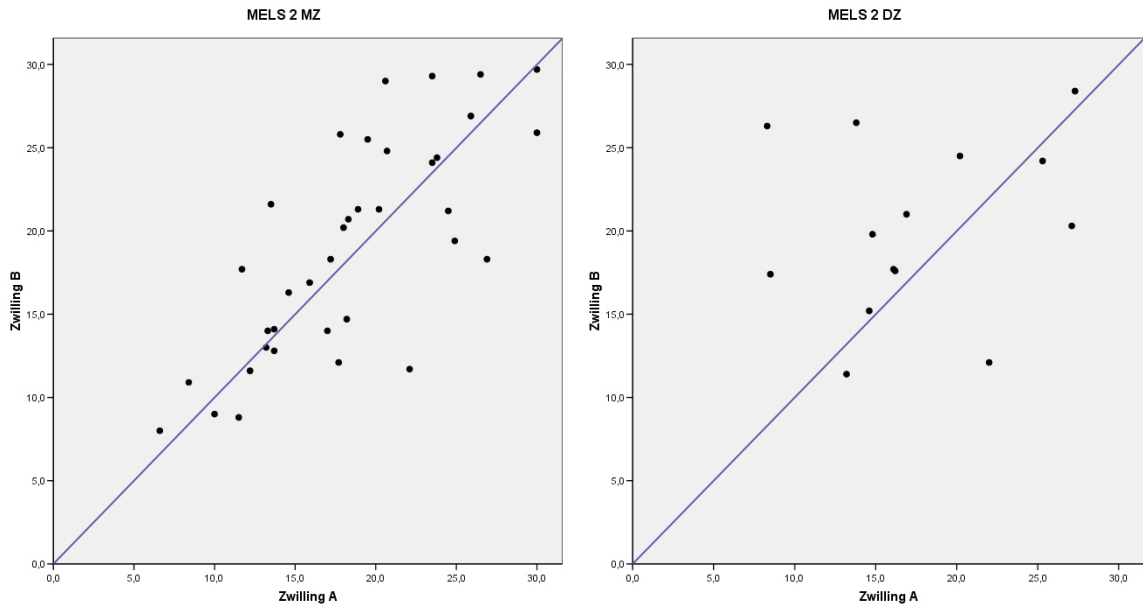


Abbildung 11: Mittlere Einschlaflatenz *MELS2* MZ vs. DZ

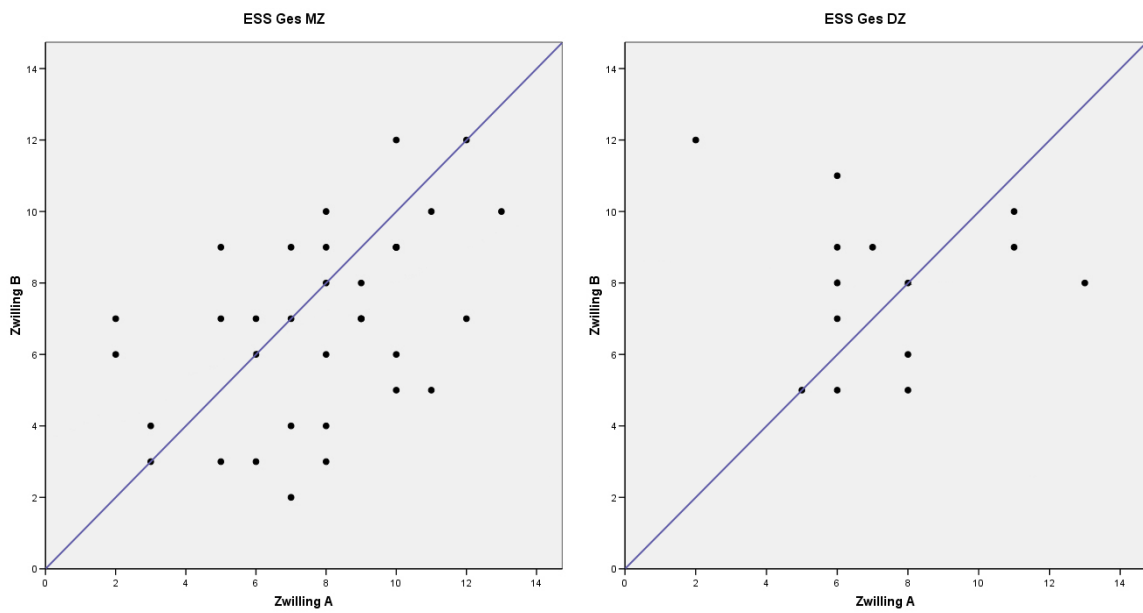


Abbildung 12: ESS Gesamtergebnis MZ vs. DZ

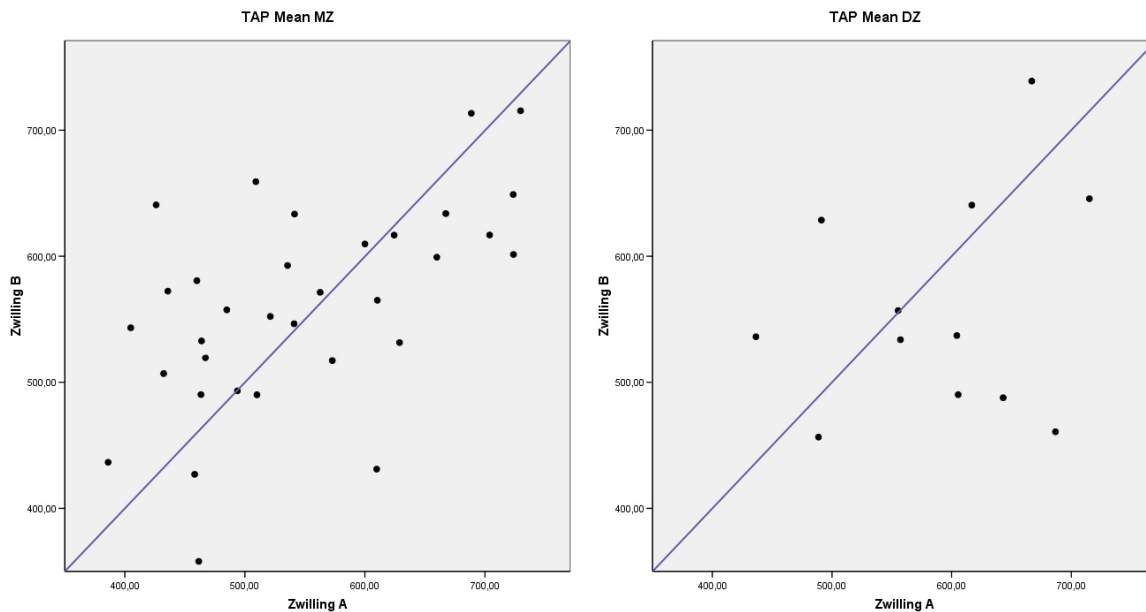


Abbildung 13: Mittelwert TAP-Test MZ vs. DZ

In Abbildung 10 und Abbildung 11 zeigt sich bei den monozygoten Zwillingen im Vergleich zu den dizygoten - bei den objektiven Parametern *Wach* und *MELS2* - eine deutlich größere Annäherung der Punkte an die Gerade $y = x$. Dies spiegelt die Ergebnisse der ICCs und deren graphischen Darstellungen in Bezug auf diese zwei Parameter wider. Zu erkennen ist auch eine fast ähnliche, aber große Streuung um die Diagonale zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen bei den subjektiven Messungen in Form von Fragebögen (ESS, Abbildung 12) sowie bei den Messwerten zur Aufmerksamkeit (TAP, Abbildung 13).

5.2 Inferentielle Statistik

5.2.1 Gruppenunterschiede der Paarmittelwerte

Die Kovarianzanalyse mit *Alter*, *Geschlecht* und *zusammenlebend* weist keine signifikanten Unterschiede zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen in den Paarmittelwerten der zu untersuchenden Variablen auf (Wilks Multivariate Signifikanztests; Gruppeneffekt: $F(21,25)=0,842$, sig von $F = 0,653$).

Es zeigt sich aber ein signifikanter Effekt der Kovariaten [$F(63,75)= 1.627$, sig of $F=0.022$], der sich vor allem bei den Variablen *BDI*, *EZ*, *MELS1*, *MELS2*, *SL20*, *MWach*, *MS1*, *MS2* und *MS3* bemerkbar macht (univariate F-tests, $p < 0.05$).

Variable	F- Verteilung	Sig. von F
NSD	0,539	0,658
bed onset	1,356	0,268
PSQI	0,073	0,974
ESS ges	0,335	0,800
BDI	3,818	0,016
EZ	4,340	0,009
MELS1	4,262	0,010
MELS2	2,820	0,050
MREML	1,209	0,317
Mscore	1,597	0,203
SL20	3,278	0,029
MWach	3,648	0,019
MS1	4,325	0,009
MS2	1,935	0,138
MS3	3,121	0,035
MS4	1,276	0,294
MREM	1,269	0,297
SSS ges	1,865	0,149
TAP mean	2,854	0,048
TAP stand abw	0,830	0,484
Richtig	1,376	0,262

Tabelle 15: Einfluss der Kovariaten auf die Paarmittelwerte

Bei den signifikanten Werten (rote Markierung) wurde der Einfluss der einzelnen Kovariaten genauer berechnet, dabei war vorwiegend *Alter* (siehe Tabelle 16) die Variable mit dem stärksten beobachteten Zusammenhang.

Test	Kovariaten	T- Wert	Sig. von T
BDI	Alter	-3,168	0,003
	Geschlecht	0,891	0,377
	Zusammenlebend	-2,360	0,023
EZ	Alter	-3,433	0,001
	Geschlecht	-1,223	0,228
	Zusammenlebend	-2,010	0,050
MELS 1	Alter	3,139	0,003
	Geschlecht	1,826	0,074
	Zusammenlebend	2,044	0,047
MELS 2	Alter	2,211	0,032
	Geschlecht	1,859	0,070
	Zusammenlebend	0,955	0,345
SL20	Alter	2,566	0,014
	Geschlecht	1,893	0,065
	Zusammenlebend	1,766	0,084
MWach	Alter	2,990	0,005
	Geschlecht	1,381	0,174
	Zusammenlebend	1,408	0,166
MS1	Alter	-3270	0,002
	Geschlecht	-1,565	0,125
	Zusammenlebend	-2,427	0,019
MS2	Alter	-2,367	0,022
	Geschlecht	-0,305	0,762
	Zusammenlebend	1,141	0,260
MS3	Alter	0,151	0,881
	Geschlecht	-2,263	0,029
	Zusammenlebend	1,563	0,125

Tabelle 16: Einfluss der einzelnen Kovariaten auf die Paarmittelwerte

Fazit: Es haben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen in den Paarmittelwerten der untersuchten Variablen herausgestellt. Allerdings zeichnet sich ein Einfluss der Kovariaten vor allem auf die Variablen *BDI*, *EZ*, *MELS1*, *SL20*, *MWach* und *MS1* ab. Somit ist bei der Prüfung des Effekts der genetischen Komponente (genetische Varianz) auf diese Variablen Vorsicht geboten.

5.2.2 Ermittlung der genetischen Varianz

Variable	Among MZ	Within MZ	Among DZ	Within DZ	GWT or GCT	P	Test
NSD	2,35	1,19	1,18	0,79	0,39	0,20	GCT
bed ons	4991,97	1231,07	3884,69	2193,75	962,68	0,08	GWT
PSQI	5,70	3,24	2,82	2,68	1,16	0,15	GCT
ESS ges	10,71	4,13	5,89	6,68	2,55	0,12	GWT
BDI	16,30	2,58	6,42	1,36	4,33	0,04	GCT
EZ	1,39	0,79	1,48	0,54	-0,26	0,78	GWT
MELS1	74,83	11,64	44,08	32,81	21,16	0,01	GWT
MELS2	68,04	9,26	40,34	27,84	18,58	0,00	GWT
MREML	22,04	16,52	39,08	35,38	0,91	0,47	GCT
Mscore	17572,75	6871,33	23811,09	24461,59	5675,96	0,23	GCT
SL20	40,47	5,34	19,34	17,71	12,37	0,00	GWT
MWach	69,81	8,28	45,04	28,51	20,23	0,00	GWT
MS1	6,41	2,68	4,77	3,79	1,11	0,20	GWT
MS2	35,35	5,70	22,82	9,10	3,40	0,13	GWT
MS3	0,41	0,04	0,20	0,24	0,20	0,00	GWT
MS4	0,11	0,02	0,07	0,06	0,04	0,01	GWT
MREM	4,31	2,63	6,56	5,77	0,45	0,41	GCT
SSS ges	8,65	5,56	11,83	4,15	-1,40	0,71	GWT
TAP mean	13119,43	3754,93	9275,50	5584,90	1829,97	0,18	GWT
TAP stand abw	2178,17	1110,55	1671,41	1974,58	864,03	0,09	GWT
TAP medi- an	10938,98	3865,27	7894,43	4633,40	768,13	0,32	GWT
Richtig	2,90	1,20	1,68	2,46	1,26	0,05	GWT

Tabelle 17: Innerhalb (Within) und zwischen (Among) den Zwillingspaaren betrachtete Varianzanteile für die zwei Gruppen und p-Werte über die Signifikanz der genetischen Varianz

(die rote Markierung weist auf statistische Signifikanz bei einem nach Bonferroni korrigierten Signifikanzniveau hin)

Aus den in Tabelle 17 aufgeführten p-Werten der Tests zur Prüfung des signifikanten Einflusses der genetischen Komponente auf die Varianz der einzelnen Variablen geht hervor, dass bei den Variablen *MELS1*, *MELS2*, *SL20*, *MWach* und *MS4* der genetische Einfluss signifikant von Null verschieden ist. Da jedoch vor allem das Kovariat *Alter* – wie bereits er-

wähnt – auf *MELS1*, *SL20* und *MWach* einen signifikanten Einfluss hat, können Aussagen zum genetischen Einfluss auf diese Variablen nur sehr zurückhaltend formuliert werden.

5.2.3 Berechnung des Similaritätskoeffizienten

Die Durchführung der Varianzanalyse mit *Alter*, *Geschlecht* und *zusammenlebend* als Kovariate hat bei den Similaritätskoeffizienten der untersuchten Variablen nur auf der univariaten Ebene signifikante Gruppenunterschiede gezeigt. Diese Gruppenunterschiede machen sich vor allem auf die Variablen *MELS2* und *MWach* (siehe Tabelle 18) signifikant bemerkbar (univariate F-tests, $p < 0.05$).

Variable	F- Verteilung	Sig. von F
NSD	0,069	0,793
bed onset	0,000	0,999
PSQI	0,611	0,439
ESS ges	0,083	0,774
BDI	0,099	0,755
EZ	0,415	0,523
MELS1	1,952	0,169
MELS2	5,037	0,030
MREML	0,733	0,397
Mscore	0,039	0,859
SL20	0,585	0,448
MWach	6,253	0,016
MS1	0,193	0,662
MS2	0,174	0,679
MS3	1,460	0,233
MS4	0,207	0,651
MREM	0,000	0,986
SSS ges	0,304	0,584
TAP mean	0,457	0,502
TAP stand abw	0,436	0,513
Richtig	3,168	0,082

Tabelle 18: Unterschiede der Gruppen MZ vs. DZ

Fazit: Bei den Similaritätskoeffizienten der untersuchten Variablen zeigen sich in den Variablen *MELS2* und *MWach* signifikante Unterschiede (rot markiert) zwischen den zwei Gruppen. Diese zwei Variablen haben sich ebenfalls bei der Berechnung der Intraclass-Korrelation als sehr ähnlich herausgestellt. Die Kovariaten scheinen indes keinen Einfluss auf sie zu haben. Aus den Ergebnissen der Varianzanalyse und mit Hilfe von Tabelle 18 kann insofern geschlossen werden, dass die monozygoten Zwillingspaare in den Merkmalen *MELS2* und *MWach* signifikant ähnlicher sind die dizygoten Paare.

5.2.4 Differenzierte Betrachtung des MSLT: Wachstadium (Wach) und Einschlaf latenz S2 (ELS2)

Im Folgenden werden die ICCs der zwei Variablen *Wach* und *ELS2* über den Verlauf der Untersuchung eingehender betrachtet. Für beide Variablen wurden oben signifikante Unterschiede zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen nachgewiesen. Tabelle 19 und Tabelle 20 geben die Werte der ICCs dieser Variablen wieder, während Abbildung 14 und Abbildung 15 die Heritabilitätsindizes beider Variablen graphisch veranschaulichen.

MSLT Wach	ICC MZ	ICC DZ	Heritabilitätsindex
1. Durchgang	0,485	0,539	-0,108
2. Durchgang	0,577	0,363	0,428
3. Durchgang	0,504	0,313	0,382
4. Durchgang	0,546	0,353	0,386
5. Durchgang	0,603	0,454	0,298

Tabelle 19: ICC MSLT *Wach*

MSLT Einschlaf latenz ELS	ICC MZ	ICC DZ	Heritabilitätsindex
1. Durchgang	0,498	0,607	-0,218
2. Durchgang	0,582	0,355	0,454
3. Durchgang	0,466	0,392	0,148
4. Durchgang	0,531	0,292	0,478
5. Durchgang	0,579	0,360	0,438

Tabelle 20: ICC MSLT *ELS*

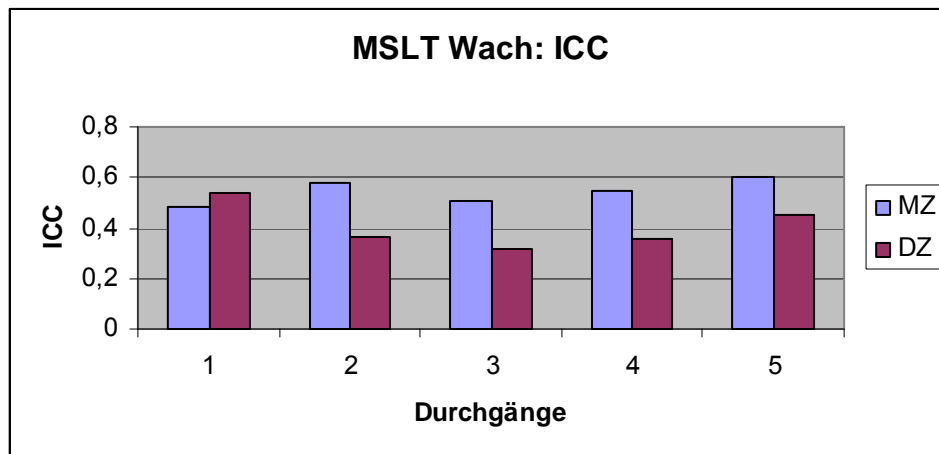


Abbildung 14: ICC von *Wach* bei den 5 Durchgängen des MSLT

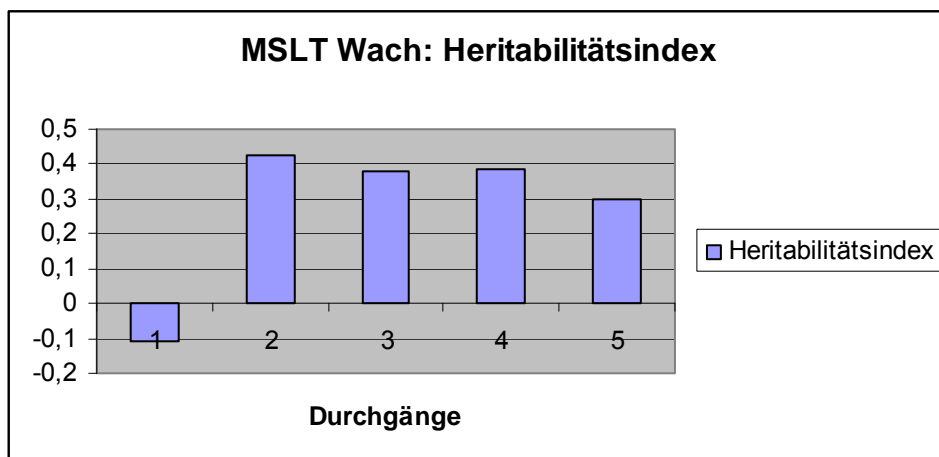


Abbildung 15: Heritabilitätsindex von *Wach* bei den 5 Durchgängen des MSLT

Betrachtet man die graphische Darstellung der ICCs und des Heritabilitätsindex für die Größe *Wach*, so wird die Stärke des genetischen Einflusses über die verschiedenen Durchgänge deutlich. Es zeigt sich, dass der genetische Einfluss beim ersten Durchgang um 9:00 Uhr morgens eine relativ geringe Rolle spielt.

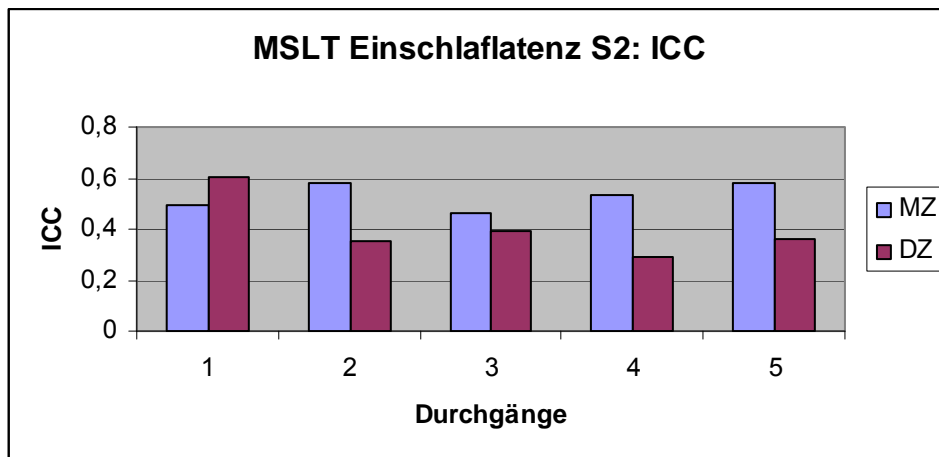


Abbildung 16: ICC von *ELS2* bei den 5 Durchgängen des MSLT

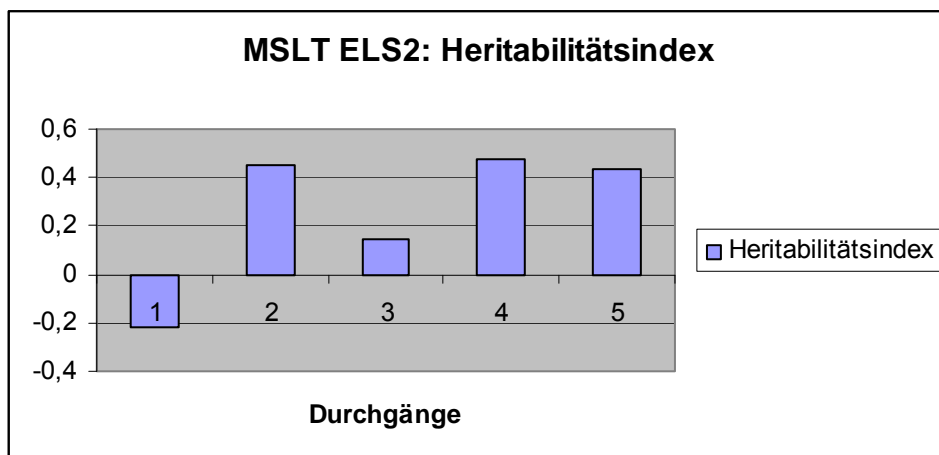


Abbildung 17: Heritabilitätsindex von *ELS2* bei den 5 Durchgängen des MSLT

Auch bei der Darstellung der ICCs und des Heritabilitätsindex für die Größe *ELS2* zeigt sich die Stärke des genetischen Einflusses über die verschiedenen Durchgänge – auch hier spielt der genetische Einfluss beim ersten Durchgang um 9:00 Uhr morgens wieder eine relativ geringe Rolle. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist ein bestehender Einfluss des vorangegangenen Nachtschlafes als Störfaktor im ersten Durchgang, der im Laufe des MSLT an Einfluss verliert.

5.3 Assoziation zwischen der Dauer des Wachstadiums und der Einschlaflatenz

Im Folgenden soll die Abhängigkeit zwischen der Zeit im Wachstadium (*Wach*) und der Einschlaflatenz zu Schlafstadium 2 (*ELS2*) näher betrachtet werden.

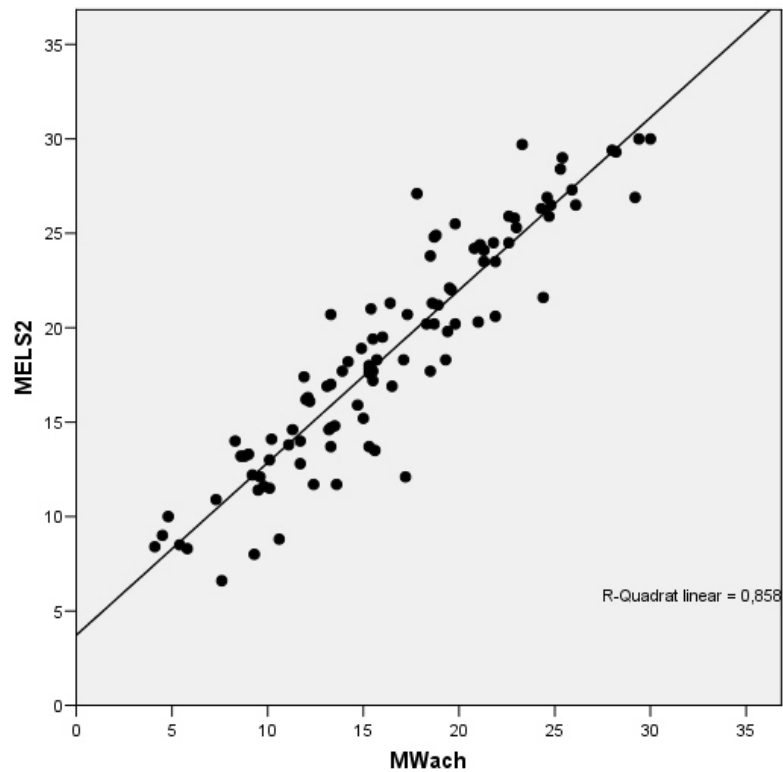


Abbildung 18: Darstellung der linearen Korrelation der beiden Größen *MWach* und *MELS2*

Fazit: In Abbildung 18 zeigt sich klar erkennbar eine starke, positive Korrelation zwischen den Größen *MWach* und *MELS2*. Das R-Quadrat von 0,858 zeigt dabei an, dass über 85% der Varianz in *MELS2* auf *MWach* zurückgeführt werden können. Angesichts dieser starken linearen Beziehung scheint es sinnvoll, weniger von zwei unabhängigen, getrennten Größen als von einem gemeinsamen Wert der Einschlafneigung auszugehen.

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Um den genetischen Einfluss auf Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit zu untersuchen, wurden verschiedene subjektive und objektive Parameter zur Messung von Tagesschläfrigkeit bei 36 monozygoten und 14 dizygoten, gleichgeschlechtlichen Zwillingspaaren verglichen. Dazu wurden Methoden wie subjektive Fragebögen (ESS, SSS), Reaktionstestung (TAP-Test) und Multiple Sleep Latency Test (MSLT) verwendet. Um statistische Fehler zu vermeiden, wurden unterschiedliche statistische Analyseverfahren verwendet, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden:

Bei der Berechnung der Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) sieht man, dass die monozygoten Zwillingspaare speziell in einem subjektiven Test, dem Ergebnis des Epworth Sleepiness Scale (ESS ges), bestimmten Bereichen des objektiven Multiple Sleep Latency Tests (MELS1, MELS2, Mscore, SL20, MWach, MS2, MS3, MS4) sowie Ergebnissen beim Reaktionstest (TAP mean, TAP richtige) deutlich höhere Korrelationen als dizygoten Zwillingspaare aufweisen.

Bei der Berechnung des Heritabilitätsindex (h^2) nach Falconer zeigen sich bei monozygoten Zwillingen signifikante Unterschiede zwischen den ICCs für die mittlere Einschlafzeit (MELS1, MELS2, SL20), die mittlere Zeit im Wachstadium (MWach) sowie die mittlere Zeit im Schlafstadium 3 (MS3) des MSLT.

Bei der Kovarianzanalyse zeigt sich ein Einfluss der Kovariaten, hier besonders der Einflussgröße *Alter (age)*, die sich vor allem auf folgende Variablen auswirkt: Beck Depression Inventory Wert (BDI), Länge der mittleren Einschlaflatenz im MSLT (MELS1, SL20), mittlere Zeit im Wachstadium (MWach) und mittlere Zeit im Schlafstadium 1 (MS1).

Aus der Analyse der genetischen Varianz der einzelnen Variablen geht hervor, dass bei den Variablen für die mittlere Einschlaflatenz im MSLT (MELS1, MELS2 SL20), für die Gesamtzeit im Wachstadium (MWach) und Schlafstadium 4 (MS4) der genetische Einfluss signifikant ist. Da jedoch die Kovariate *Alter* – wie bereits erwähnt wurde – auf *MELS1*, *SL20* und *MWach* einen bedeutenden Einfluss hat, müssen wir mit der Aussage des genetischen Einflusses auf diese Variablen zurückhaltend sein.

Bei den Similaritätskoeffizienten der untersuchten Variablen gibt es signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen, welche sich vor allem bei den Variablen der mittleren Einschlaflatenz (MELS2) und der mittleren Zeit im Wachstadium (MWach) deutlich bemerkbar machen. Die Kovariaten scheinen hier keinen Einfluss zu haben.

Nach Eliminierung von Störfaktoren zeigen sich in allen verwendeten Analyseverfahren insbesondere die Einschlafzeit und die mittlere Wachzeit im MSLT innerhalb der Gruppe der monozygoten Zwillinge signifikant ähnlicher. Diese beiden Parameter werden anscheinend

nicht durch Störvariablen beeinflusst. Daraus kann geschlossen werden, dass speziell für die Einschlafzeit sowie für die mittlere Wachzeit im MSLT ein deutlicher genetischer Einfluss besteht.

Ein Vergleich der beiden Parameter zeigt eine eindeutige lineare Abhängigkeit der beiden Parameter voneinander. Angesichts dieser starken linearen Beziehung scheint es sinnvoll, von einem gemeinsamen Wert der Einschlafneigung auszugehen. Dieser wird stark genetisch beeinflusst.

6.2 Diskussion der Methoden

Trotz umfangreicher Studien, die sich mit der Heritabilität von Schlaf bzw. Tagesmüdigkeit beschäftigen, wurde bisher keine Zwillingsstudie zur Untersuchung von Tagesmüdigkeit durchgeführt, die in diesem Umfang Fragebögen, Reaktionstest, MSLT und PSG-Untersuchung der vorangegangenen Nächte vereint.

6.2.1 Probanden

Für die vorliegende Studie wurden 36 monozygote und 14 dizygote, gleichgeschlechtliche Zwillingspaare sorgfältig ausgesucht. Dabei wurden potentielle Störfaktoren durch ausführliche physische und psychische Untersuchungen sowie durch genaue Analyse der Lebensumstände und des Lebensstils möglichst ausgeschlossen.

Bevorzugt wurden Probanden innerhalb einer bestimmten Altersspanne ausgewählt. Wegen der ungleichen Verteilung zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen wurden jedoch wenige Abweichungen von der Altersspanne toleriert (siehe Abbildung 6: Altersverteilung der Probanden). Die mittlere Altersverteilung war vergleichbar mit den Studien von Linkowsky et al. (1991,1989), Webb und Campbell (1983) sowie Nes (2005). Es zeigte sich, dass das Alter der Probanden durchgängig einen deutlichen Einfluss auf die genetische Varianzanalyse hatte. Auch bei der Analyse unserer Daten zur Schlafableitung der vorherigen Nächte spielte, wie von Heath et al. (1990) und Partinen et al. (1983) in ihren Studien bereits beschrieben, das Alter als Kofaktor eine wichtige Rolle.

Körpergewicht als gravierender Kofaktor, wie in den Studien von Pallesen, Theorell-Haglöw, Kim und Carmelli gezeigt, wurde durch sorgfältiges Screening ausgeschlossen, da die Probanden einen sehr ähnlichen BMI aufwiesen (Pallesen S. et al., 2007; Theorell-Haglöw J. et al., 2006; Kim H. und Young T., 2005; Carmelli D. et al., 2004).

Bei weiblichen Zwillingspaaren konnte aus organisatorischen Gründen bei den Untersuchungen keine Rücksicht auf den Monatszyklus genommen werden, obwohl gezeigt wurde, dass der monatliche Zyklus bei der Frau Einfluss auf Schlaf und Tagesmüdigkeit hat (Lee KA. et al., 1990).

Heath et al. führen eine höhere Ausprägung bestimmter Merkmale bei monozygoten Zwillingen unter anderem auch darauf zurück, dass diese in der Regel eine engere Bindung und häufigeren Kontakt zueinander haben (Heath AC. et al., 1990). Daher wäre es interessant, in einer weiteren Studie dieses Phänomen bei zusammen und getrennt aufgewachsenen Zwillingspaaren genauer zu betrachten.

6.2.2 Zygotität und genetische Bestimmung

Die Zygotenbestimmung ist eine Voraussetzung für jede Zwillingsstudie (Becker A. et al., 1997). Für die vorliegende Studie erfolgte eine Zygotenbestimmung anhand von Mikrosatelliten nach Becker et al.. Bei einer genotypischen Übereinstimmung der verwendeten Marker innerhalb eines Zwillingspaares kann mit einer 99%igen Sicherheit gesagt werden, dass das Zwillingspaar monozygot ist (Becker A. et al., 1997).

Eine unserer Beobachtungen war, dass vier Zwillingspaare, die sich selbst als dizygot einstufen, später in der Bestimmung als monozygote Zwillinge eingeordnet wurden. Diese Zwillinge sahen sich im Phänotyp nicht so ähnlich, wie man es von eineiigen Zwillingen allgemein erwarten würde, hatten leicht unterschiedliche Augenfarben, bei einem Paar fand sich sogar ein Zungenroller- und ein nicht Zungenroller-Geschwister. Auch fünf als monozygot bestimmte Paare zeigten sich diskordant in ihrer Händigkeit. Umgekehrt fand sich kein Zwillingspaar, das glaubte, monozygot zu sein, und später als dizygot getestet wurde.

Neue Studien an Zellen ein- und zweieiiger Zwillinge zeigen, dass epigenetische Profile, wie die Methylierungsmuster der Zellen mitunter weitaus wichtiger für die Ausprägung von Merkmalen sind als ausschließlich die DNA-Frequenzen (Kaminsky ZA. et al., 2009).

Interessant wäre es für weitere Studien, auch hier die epigenetischen Profile zu untersuchen und in die Analyse mit einzubeziehen.

6.2.3 Studienablauf

Bei der vorliegenden Studie wurde auf eine gleich ablaufende Studienabfolge streng geachtet: Einer Eingewöhnungsnacht, die auch zur Erkennung potentieller Schlafstörungen diene, folgten zwei weitere Nächte einer polysomnographischen Ableitung (PSG). Die letzte (3. Nacht) wurde für unsere Studie ausgewertet. Im direkten Anschluss an die 3. PSG-Nacht folgte der MSLT mit fünf Durchgängen. Zwischen dem 2. und 3. Durchgang wurde der TAP-Test durchgeführt.

Keine uns bekannte bisherige Studie hat in so umfangreichem Maße Untersuchungen zur Heritabilität von Nachtschlaf, Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit kombiniert.

Der Vorteil der drei dem MSLT vorausgehenden Nächte ist, dass durch strenge und objektivierbare Parameter die Qualität und Dauer des Schlafes der vorausgegangenen Nächte

normiert und objektiviert wurde und somit die Zwillinge für den MSLT besser vergleichbar wurden.

Da diese Studie die bisher einzige dieser Größe ist, die sowohl Nachtschlaf als auch die Tagesmüdigkeit von ein- und zweieiigen Zwillingen untersucht, wäre es besonders interessant, in weiteren Analysen auch die beiden vorangegangenen Nächte miteinander und mit dem MSLT zu vergleichen, um so weitere Zusammenhänge zwischen Nachtschlaf und darauffolgender Tagesmüdigkeit festzustellen. Dabei könnten sowohl Aspekte zur Heritabilität als auch allgemeine Einflüsse zwischen Tag- und Nachtschlaf betrachtet werden.

6.2.4 PSG-/MSLT-Auswertung

Für die vorliegende Studie wurden EEG-Daten von der zentralen Ableitung C3/A2 der 3. Nacht bzw. aller MSLT-Durchgänge verwendet.

Diese Positionen entsprechen den Standardlokalisationen für die EEG-Ableitung, wie sie bereits 1968 von Rechtschaffen und Kales eingeführt und später auch von Carskadon zur Durchführung des MSLT beschrieben wurden (Rechtschaffen A. und Kales A., 1968; Carskadon MA. et al., 1986).

Frühere Studien zeigten, dass speziell der frontale Kortex eine besondere Rolle bei der Schlafregulation und Tagesmüdigkeit spielt (Werth E. et al., 1997): Personen mit hoher Tagesmüdigkeit, z.B. nach Schlafdeprivation, zeigten eine Zunahme der Slow-Wave-Aktivität speziell in der Frontalregion (Cajochen C. et al., 1999). Krueger und Obal nahmen an, dass die Abnahme der EEG-Frequenzen des Nachtschlafes nicht einem einheitlichen Prozess unterliegt, sondern regionale Unterschiede aufweist und eng mit den plastischen Veränderungen des neuronalen Netzwerkes in Zusammenhang steht (Krueger JM. und Obal F., 1993). Dieses Phänomen könnte erklären, warum die frontalen Hirnregionen, die während des Wachzustandes das höchste Aktivitätsniveau zeigen, auch die höchste relative Steigerung an Slow-Wave-Activity (SWA) während des Non-REM-Schlafes aufweisen (Wichniak A. et al., 2003; Cajochen C. et al., 1999; Werth E. et al., 1997).

Es wäre sehr interessant, ähnlich wie in der Studie von der Gruppe um Wichniak, auch bei den hier vorliegenden Daten die antero-posteriore Achse zu untersuchen und diese wiederum, wie bereits oben genannt, im Zusammenhang mit dem Nachtschlaf der drei Ableitungsnächte sowie der Tagesmüdigkeit zu analysieren.

6.2.5 Messung Tagesmüdigkeit

6.2.5.1 MSLT

Durchgeführt wurde der Test nach den allgemein gültigen Richtlinien nach Carskadon et al. (1986) sowie Thorpy (1992) siehe Kapitel 2.1.5.1.1, mit der Modifikation, dass jeder Einzeltest 30 Minuten dauerte (MSLT 30), egal, ob Schlaf stattfand oder nicht.

Diese Variante des MSLT nach Geißler (1998) wurde verwendet, da sie einfacher durchzuführen ist, denn bei der MSLT 30-Variante muss keine Echtzeit-Einteilung in Schlafstadien live durchgeführt werden, um wie bisher nach den alten Standardkriterien den Test nach 10 Minuten Schlaf abzubrechen. Deshalb ist die verwendete Alternative weniger fehleranfällig. Da bei der vorliegenden Studie die Messzeit des MSLT exakt 30 Minuten betrug, sind die Zwillingspaare hier auch besser untereinander vergleichbar.

Nach den Guidelines für den MSLT von Carskadon sollte 1-2 Wochen vor der MSLT-Untersuchung ein Schlaftagebuch geführt werden, um das Schlaf-Wach-Verhalten zu dokumentieren und in die Auswertungen mit einfließen lassen zu können (Carskadon MA. et al., 1986). Bei dieser Studie konnte wegen der drei vorausgehenden PSG-Ableitungen sowie eines ausführlichen Fragebogens zum Schlafverhalten, des Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse DJ. et al., 1989), darauf verzichtet werden. Jedoch wäre eine längere Beobachtungsphase vor der Schlafableitung, z.B. durch ein Aktimeter - das über einen längeren Zeitraum (wie eine Woche) das Schlaf-Wach-Verhalten aufzeichnet - optimal gewesen.

Laut Zwyghuizen-Doorenbos et al. kann eine Änderung des gewohnten Umfeldes (vorausgegangene PSG-Ableitung, Schlaflabor, Elektroden auf dem Kopf, eventuelle Verschiebung der Schlafzeiten) einen Einfluss auf die Schlafqualität und einen MSLT haben (Zwyghuizen-Doorenbos A. et al., 1988). Kingshott und Douglas sowie Wichniak dagegen konnten in ihren Studien zeigen, dass eine vorausgegangene PSG-Nacht im Schlaflabor keinen Einfluss auf einen nachfolgenden MSLT hat (Wichniak A. et al., 2002; Kingshott RN. und Douglas NJ., 2000). Dennoch sollte durch drei vorausgehende Nächte zur Adaption bei dieser Studie die Möglichkeit einer Störung weitgehend ausgeschlossen werden.

Die jeweiligen Zwillinge wurden aufgrund der Tatsache, dass die Geschwister meist zeitgleich an der Studie teilnahmen, nicht mit identischen Polysomnographiegeräten aufgezeichnet. Jedoch waren alle Geräte von der gleichen Marke und Ausstattungsserie. Die Auswertung der Daten wurde für jedes Zwillingspaar durch dieselbe Person durchgeführt.

6.2.5.2 Fragebögen

Die für die Studie verwendeten Fragebögen waren bereits umfangreich validierte und standardisierte Fragebögen, die sich international bewährt haben.

Viele Studien haben gezeigt, dass Fragebögen zur Messung von Tagesmüdigkeit eine zuverlässige und stabile Methode sind, auch wenn damit nicht immer Vorhersagen über Testergebnisse objektiver Messmethoden getroffen werden können (Knutson KL. et al., 2006; Johns MW., 2000; 1992; Buysse DJ. et al., 1989; Herscovitch J. und Broughton R., 1981; Hoddes E. et al., 1972, 1973). Andere Untersuchungen dagegen kritisieren Fragebögen zur Tagesmüdigkeit als zu subjektiv und häufig durch objektive Messmethoden nicht validierbar (Geißler et al., 2006; Fong SY. et al., 2005; Mignot E. et al., 1999; Briones B. et al., 1996; Chervin RD. et al., 1999; 1995; Carskadon MA., 1993). Carskadon kritisiert, subjektive Tests würden auch stark von einer Gewöhnung an ein bestimmtes Schläfrigkeitsniveau (chronisch müde Personen) und von kognitiven bzw. verbalen Fähigkeiten (z.B. der Interpretation der gestellten Fragen) abhängen (Carskadon MA., 1993). Der generelle Vorteil der Verwendung von Fragebögen ist der deutlich geringere zeitliche und finanzielle Aufwand (Johns MW., 1992). Obwohl subjektive Testmethoden kritisch betrachtet werden können, ist der Vorteil der vorliegenden Studie jedoch, dass subjektive Testmethoden mit objektiven Messungen kombiniert werden, um das Phänomen der Tagesmüdigkeit in mehreren Aspekten zu erfassen. Darüber hinaus könnten mit den gewonnenen Daten in weiteren Analysen - unabhängig vom genetischen Einfluss - die Ergebnisse zur subjektiven Müdigkeit mit denen objektiver Messverfahren sowie der Reaktionstestung verglichen werden, um so die Validität subjektiver Testmethoden im Vergleich zu objektiven Messungen zu evaluieren.

6.2.5.3 Aufmerksamkeitstestung

Als weiterer Parameter zur Prüfung der Erbllichkeit von Tagesmüdigkeit und Vigilanz wurde ein monotoner Reaktions- und Aufmerksamkeitstest nach Zimmermann und Fimm durchgeführt. Aufmerksamkeitstestungen, die auf der Messung einer motorischen Antwort beruhen, wurden bereits in mehreren Studien als brauchbar zur Messung von Tagesmüdigkeit eingestuft (Décarry A. et al., 2000; Becker M. et al., 1996). Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen Vigilanztestungen, MSLT-Ergebnissen und subjektiv angegebener Müdigkeit beschrieben (Devoto A. et al., 1999).

Carskadon kritisiert Performancetests, um Tagesmüdigkeit zu bestimmen, da Performance ein Produkt aus mehreren Faktoren ist, von denen Tagesmüdigkeit nur einer ist. Auch kann sich bei der wiederholten Durchführung dieser Art von Testungen ein Lerneffekt einstellen, der bei der Auswertung mehrerer Testreihenfolgen desselben Individuums eine Quelle zur Fehlinterpretation darstellt (Carskadon MA., 1993).

Bei der vorliegenden Studie wird daher der TAP-Test nicht als alleiniger Test zur Messung von Tagesmüdigkeit verwendet, sondern er soll in Kombination mit MSLT und Fragebögen das Phänomen Tagesmüdigkeit unter unterschiedlichen Aspekten untersuchen. Auch wird

der Test lediglich einmal pro Person durchgeführt, ein Gewöhnungseffekt konnte also bei den vorliegenden Daten keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Bei der vorliegenden Studie wurde der Test um ca 15:30 Uhr durchgeführt. Décary schlägt vor, diese Tests morgens durchzuführen, um Einflüsse von Müdigkeit und zirkadianen Faktoren möglichst gering zu halten (Décary A. et al., 2000). Es ist bekannt, dass die Aufmerksamkeit einen natürlichen Tiefpunkt zwischen 2 - 7 Uhr morgens (Horne JA. und Reyner LA., 1995; Aldrich MS., 1989) und einen weiteren, geringeren Tiefpunkt am Nachmittag erreicht (Horne JA., 1995; Carskadon MA. und Dement WC., 1992; Aldrich MS., 1989; Mitler MM. et al., 1988). Weitere Studien zeigen, dass die Tendenz, nachmittags eher einzuschlafen, nicht nur eine postprandiale Erscheinung ist, sondern bestehen bleibt, wenn das Essen in kleinen Mengen über den Tag verteilt wird (Carskadon MA. und Dement WC., 1992; Stahl ML. et al., 1983).

Als zukünftige Perspektive wäre es sicher interessant, im Rahmen des vorliegenden Settings mehrere Aufmerksamkeits- und Vigilanztests in Kombination mit einem MSLT über den Tag verteilt durchzuführen, um auch hier spezifischere Aussagen über einen genetischen Einfluss auf die Vigilanz innerhalb eines zirkadianen Zyklus machen zu können.

6.2.6 Statistische Methoden

Aufgrund der allgemein niedrigen Anzahl von Zwillingspaaren sowie der Kriterien zur Teilnahme an den Versuchen konnte lediglich eine beschränkte Anzahl von Probanden in die Studie aufgenommen werden. Besonders bei den dizygoten Zwillingen wäre eine größere Teilnehmerzahl für die statistische Analyse wünschenswert gewesen.

Andere Zwillingsstudien basieren auf einer sehr viel größeren Probandenanzahl (Watson NF. et al., 2006: 1870 Zwillingspaare; Nes RB. et al., 2005: 8045 Zwillingspaare; Carmelli D. et al., 2001 a, b: 1560 Zwillingspaare; Heath AC. et al., 1990: 3810 Zwillingspaare; Partinen M. et al., 1983: 6783 Zwillingspaare). Jedoch wurden für diese Studien lediglich Fragebögen ausgewertet, die zudem meist auf dem Postweg verschickt wurden, ohne die Probanden dabei besonders zu selektieren. Oft wurden die Teilnehmer aus großen Zwillingsregistern ausfindig gemacht, die in dieser Form in Deutschland bislang nicht geführt werden.

Im Gegensatz dazu weisen Studien, die aufwendigere und objektivere Messverfahren, wie z.B. die Polysomnographie anwenden, im Vergleich zu oben genannten Studien eine deutlich kleinere Anzahl an Probanden auf. Zum Beispiel analysierten Linkowski und Kollegen (1989, 1991, 1994) das Schlaf-EEG von 26 Zwillingspaaren, Hori (1986) untersuchte sieben Zwillingspaare (davon 4 MZ, 3 DZ), Zung und Wilson (1967) stützten ihre Ergebnisse auf sechs Paare und Webb und Campbell (1983) analysierten die polysomnographischen Aufzeichnungen von 28 Zwillingspaaren (14 MZ und 14 DZ). Im Vergleich zu den genannten Arbeiten ist die Fallzahl der vorliegenden Studie, die ebenfalls sehr aufwendige Messverfah-

ren angewendet, mit 50 Zwillingspaaren (36 MZ, 14 DZ) insofern sogar als relativ hoch anzusehen.

Interessanterweise fanden sich bei der Rekrutierung von Probanden sehr viel mehr monozygote als dizygote Zwillingspaare, so dass gegen Ende der Studie versucht wurde, gezielt dizygote Paare zu rekrutieren. Auch meldeten sich deutlich mehr weibliche Zwillinge als männliche zur Teilnahme an. Dieses Phänomen wurde bereits 1978 von Lykken als 2/3-Regel beschrieben: Bei mehreren Zwillingstudien wurde beobachtet, dass das Verhältnis der Zwillinge von MZ-F:DZ-F:MZ-M:DZ-M 4:2:2:1 betrug, auch wenn die Populationsverteilung der Gesellschaft eigentlich eine Gleichverteilung vermuten lassen sollte (Lykken DT. et al., 1978). Dass für die vorliegende Studie dennoch ein gleiches Verhältnis von männlichen zu weiblichen Probanden erreicht wurde, beruht auf der Tatsache, dass gegen Ende der Untersuchung hauptsächlich männliche Zwillinge (mono- und dizygot) sowie dizygote weibliche Zwillinge aufgenommen wurden. Lykkens Beobachtung zeigt dabei nicht nur, dass es sehr schwierig ist, dizygote Zwillinge zu rekrutieren, sondern dass auch bei ausreichender Anzahl an Probanden die Interpretation der Daten dennoch schwierig sein kann, da durch die Selektion ein *Recruitment Bias* auftreten kann (Lykken DT. et al., 1978). Das heißt konkret: Wenn die Anzahl der dizygoten Zwillinge relativ begrenzt ist, führt das bei dizygoten Zwillingen zu einem womöglich über- oder unterschätzten genetischen Einfluss, während eine Selektion (optimaler) monozygoter Zwillinge zu einem überschätzten genetischen Einfluss führen kann (Lykken DT. et al., 1978).

Um die statistische Aussagekraft zu erhöhen und den Ergebnissen mehr Gewicht zu verleihen, wäre es daher wünschenswert, in einer weiteren Studie eine größere und ausgeglichene Anzahl von Zwillingen, besonders aber eine größere Anzahl an dizygoten Zwillingen zu untersuchen und mit den vorliegenden Daten zu vergleichen bzw. in die vorliegenden Ergebnisse zu integrieren.

Um die wichtigsten Kovariaten (Alter, Geschlecht oder zusammenlebend) sowie die unausgeglichene Probandenanzahl adäquat zu berücksichtigen, verfolgten wir einen Ansatz, der erstens auf der Definition eines geeigneten Maßes für die paarweise Ähnlichkeit der jeweiligen Zwillinge untereinander für jede der verwendeten Größen beruht (dem Similaritätskoeffizienten) und zweitens auf Gruppenvergleichen unter Berücksichtigung von Kovariaten. Als erster Schritt wurde daher der Similaritätskoeffizient für die einzelnen Zwillingspaare berechnet, danach verglichen wir deren Gruppenmittelwerte mit Hilfe parametrischer Tests.

Der Similaritätskoeffizient ist ein kontinuierliches Maß und kann daher bei parametrischen vergleichenden Untersuchungsverfahren verwendet werden. Nach der Berechnung des Similaritätskoeffizienten wurden die Ergebnisse per multivariater Kovarianzanalyse (MANCOVA = Multivariate Analysis of Covariances) untersucht, um signifikante Unterschiede im Grad der Ähnlichkeit monozygoter und dizygoter Zwillingspaare herauszustellen. Weil die Varianzana-

lyse mit F-Test als stabil gegenüber Verletzungen der Modellannahmen gilt (Lunney GH., 1970), wurde bei unseren Analysen der Similaritätskoeffizient vor weiteren MANCOVA-Anwendungen nicht weiter transformiert.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

6.3.1 Genetischer Einfluss auf die Einschlafbereitschaft im MSLT

6.3.1.1 Zusammenhang zwischen den Parametern *Wach* und *ELS2*

Beim Vergleich der Daten für monozygote Zwillinge mit dizygoten Zwillingen zeigt sich bei allen verwendeten Analyseverfahren ein signifikanter genetischer Einfluss für die Größen *Wach* und *ELS2* des MSLT. Die subjektiven Testverfahren (ESS und SSS), sowie die Aufmerksamkeitsprüfung zeigen dagegen keinen signifikanten genetischen Einfluss.

Bei genauerer Betrachtung von *Wach* und *ELS2* wird zudem eine starke lineare Korrelation zwischen den beiden Variablen (siehe Abbildung 18 sichtbar). Deshalb gehen wir von einem gemeinsamen Wert der Einschlafneigung aus.

Die Kennzeichnung des Schlafstadiums 1 als Einschlafstadium lässt Interpretationsspielraum; so teilen sich die Meinungen, ab welchem Zeitpunkt dieses Stadium als Schlaf gewertet werden kann (Benbadis SR., 1996) bzw. ob es eher als fluktuierendes Zwischenstadium gezählt werden soll. Dabei spielt gerade bei der Beurteilung und Auswertung des MSLT, der ja zeitlich sehr limitiert ist, das Problem der Ungenauigkeit/Instabilität von Schlafstadium 1 eine große Rolle. Speziell beim MSLT variieren die Kriterien zur Bestimmung des Einschlafzeitpunktes. Bei den Untersuchungen von Benbadis et al. differierten die Ergebnisse bei der Bestimmung der Einschlaflatenz (EL) (zu Schlafstadium 1) um bis zu 50%, je nach verwendeter Klassifikation. Demgegenüber gilt das Schlafstadium 2 als sicheres Zeichen für das Einsetzen von Schlaf (Benbadis SR. et al., 1996).

Bei der relativ kurzen Messzeit der einzelnen Durchgänge von 30 Minuten ergeben sich bei einem Probanden, der durchgehend wach bleibt, für *Wach* und *EL* jeweils 30 Minuten; findet dagegen Schlaf nach 10 Minuten statt, beträgt *Wach* 10 Minuten und *EL* in der Regel ebenfalls 10 Minuten. Nur wenn der Proband während der relativ kurzen Session wieder aufwachte, divergieren *Wach* und *EL*. Bei der vorliegenden Studie wurde sowohl die Einschlaflatenz zu Schlafstadium 1 als auch zu Schlafstadium 2 gemessen. Je nach Länge von Schlafstadium 1, das durchschnittlich sehr viel kürzer war als Schlafstadium 2, divergieren die Werte für *Wach* und *ELS2*, stehen aber trotzdem in enger Verbindung miteinander. Das soll im Folgenden genauer erläutert werden.

Vergleich der Einschlaf latenzen im MSLT

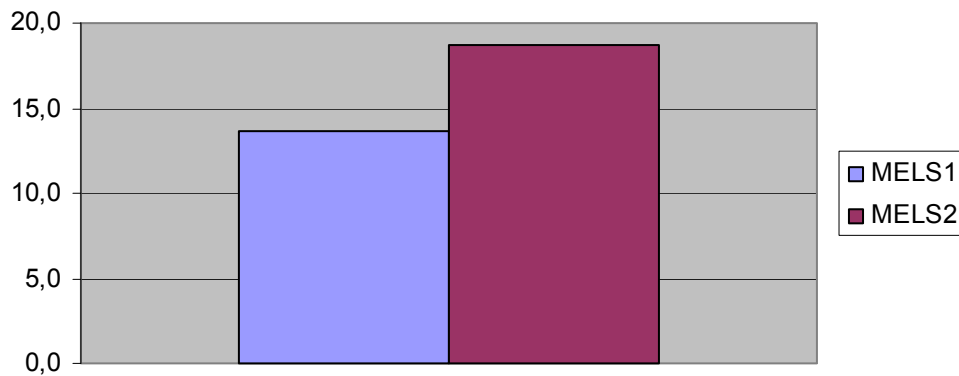


Abbildung 19: Vergleich der mittleren Einschlaf latenzen *MELS1* und *MELS2* für den MSLT (min)

Abbildung 19 veranschaulicht die mittleren Einschlaf latenzen *MELS1* und *MELS2* gemessen vom Ereignis *Licht aus* bis zum Beginn von Schlafstadium 1 (*MELS1*) oder bis zum Beginn von Schlafstadium 2 (*MELS2*). Dabei wird deutlich, dass Schlafstadium 2 im Mittel sehr rasch nach einem kurzen Einschlafstadium von durchschnittlich ca. 5 Minuten beginnt.

Vergleich der Zeiten in den einzelnen Schlafstadien im MSLT

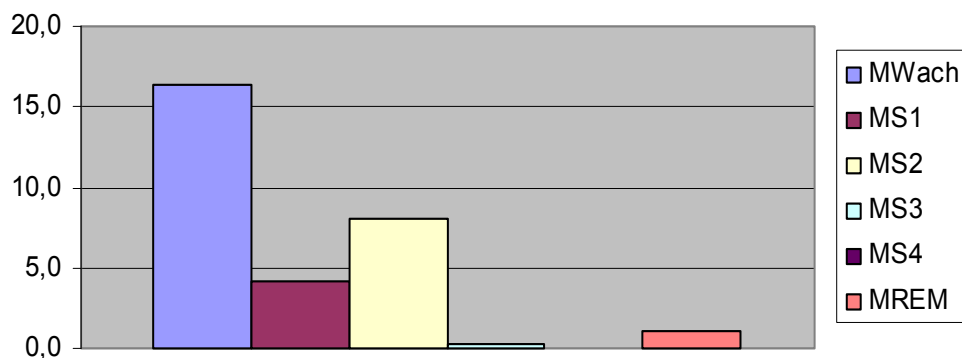


Abbildung 20: Vergleich der mittleren Dauer der einzelnen Schlafstadien im MSLT (min)

Vergleicht man die mittlere Dauer der einzelnen Schlafstadien graphisch miteinander, sieht man, dass die Zeit im Wachstadium im MSLT dominiert. Die mittlere Zeit im Schlafstadium 1 (*MS1*) ist fast um die Hälfte kürzer als bei Schlafstadium 2 (*MS2*). Schlafstadium 3 und 4 sowie REM-Schlaf treten im Mittel (im Vergleich zum Nachtschlaf) eher selten auf.

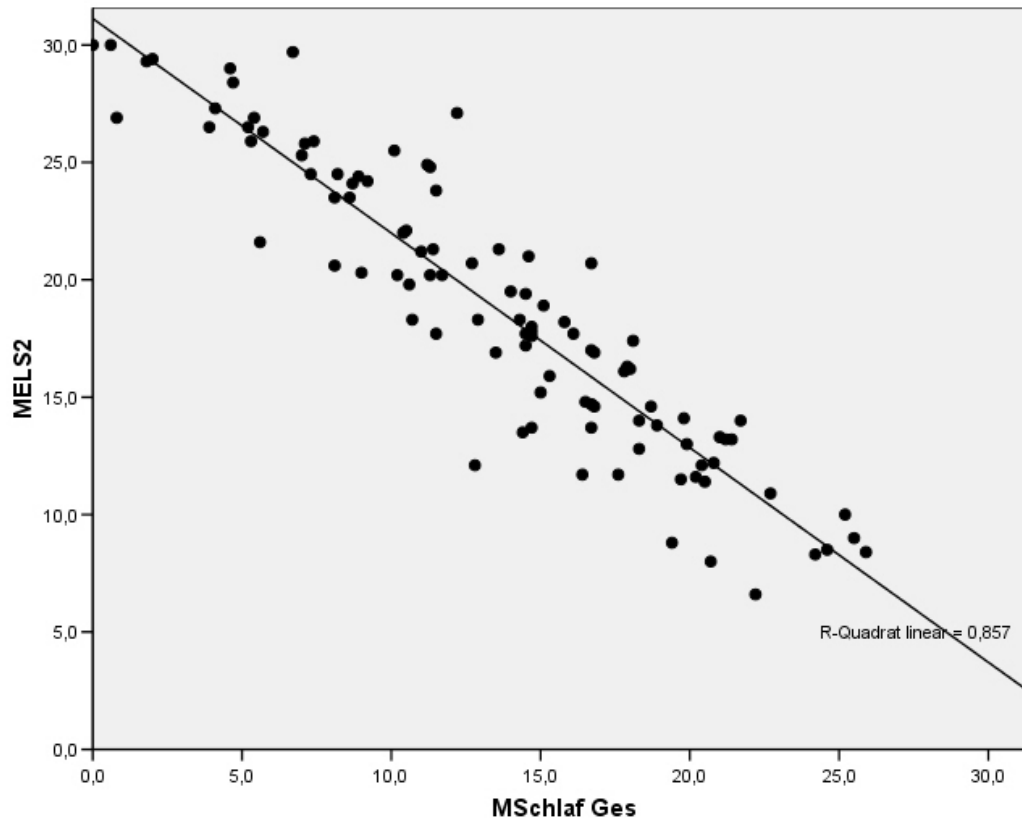


Abbildung 21: Lineare Darstellung der mittleren Einschlaflatenz zu Schlafstadium 2 und die Summe aller Schlafstadien (MS1 + MS2 + MS3 + MS4 + MREM) (min)

Stellt man das Verhältnis zwischen der mittleren Einschlafzeit zum Stadium S2 und dem gesamten Schlaf, d.h. die Summe aus (MS1 + MS2 + MS3 + MS4 + MREM), graphisch dar, so zeigt sich eine ausgeprägte negative lineare Abhängigkeit: Je kürzer also ein Proband gebraucht hat um einzuschlafen, desto länger hat der Gesamtschlaf (hauptsächlich S2) gedauert. Berechnet man nun die Summe aus *MWach* + *MS1*, so sollte diese ungefähr *MELS2* entsprechen, wenn der Proband im Verlauf des MSLT nicht mehr aufwachte:

16,4 min (*MWach*) + 4,1 min (*MS1*) = 20,5 min; *MELS2* = 18,7 min; Differenz: 1,8 min

Durchschnittlich befanden sich die Probanden nach Einsetzen von Schlaf zwischenzeitlich also lediglich für 1,8 min wieder im Wachstadium. Wenn daher beim MSLT Schlaf stattfand, ist der Proband in der Regel bis zum Testende nicht mehr aufgewacht. Daraus wird ersichtlich, wie eng die beiden Werte *MWach* und *MELS2* zusammenhängen, was die Einführung einer gemeinsamen Größe, der Einschlafbereitschaft, sinnvoll erscheinen lässt.

Bei der differenzierten Betrachtung der signifikant genetisch bestimmten Größen *Wach* und *MELS2* (siehe 5.2.4) fällt auch auf, dass im 1. Durchgang (um 9:00 Uhr morgens) des MSLT die Ergebnisse für dizygote Zwillinge ähnlicher sind als die für monozygote, das heißt, dass wenig genetischer Einfluss zum Ausdruck kommt. Eine mögliche Erklärung für dieses Phä-

nomen ist ein bestehender Einfluss des vorangegangenen Nachtschlafes als Störfaktor im 1. Durchgang, der im Laufe des MSLT an Einfluss verliert.

6.3.2 Genetischer Einfluss auf die subjektive Tagesmüdigkeit

Bei der Betrachtung der Testergebnisse zur subjektiven Tagesmüdigkeit findet sich ein großer Unterschied zwischen den verwendeten Fragebögen.

Variable	ICC MZ	ICC DZ	Heritabilitätsindex
PSQI	0,413	0,296	0,234
ESS ges	0,509	0,261	0,496
SSS ges	0,384	0,533	-0,298

Tabelle 21: ICC und Heritabilitätsindex für die Testergebnisse zur subjektiven Tagesmüdigkeit

Der ESS sowie der PSQI beziehen sich auf das subjektive Müdigkeitsempfinden der letzten Wochen, daher wurden diese Fragebögen jeweils nur einmal vorgelegt, während der SSS die aktuelle Müdigkeit erfassen soll und deshalb vor jedem der fünf Durchgänge durch die Probanden ausgefüllt wurde.

Während der ESS eine deutlich größere Ähnlichkeit (rot markiert) und der PSQI ebenfalls eine zwar nicht deutliche, aber dennoch vorhandene Ähnlichkeit bei den monozygoten Zwillingen im Vergleich zu den dizygoten aufweist, zeigt sich bei der Auswertung des SSS ein negativer Heritabilitätsindex.

Im Folgenden werden die einzelnen SSS-Testergebnisse vor den entsprechenden MSLT-Durchgängen genauer betrachtet:

SSS	SSS MZ	SSS DZ
1. Durchgang	2,25	2,26
2. Durchgang	2,03	2,11
3. Durchgang	1,82	2,00
4. Durchgang	1,86	1,92
5. Durchgang	1,73	1,74

Tabelle 22: SSS-Ergebnisse der einzelnen Durchgänge

Bei der Auswertung des SSS gilt: je kleiner das Ergebnis, desto wacher fühlt sich der Proband (eine Vorlage aller verwendeten Fragebögen befindet sich im Anhang). Es zeigt sich, dass im Verlauf des Tages die subjektiv empfundene Müdigkeit sowohl bei eineiigen als auch bei zweieiigen Zwillingen kontinuierlich abnimmt. Zirkadiane Schwankungen mit einem

Tiefpunkt am Nachmittag, wie bereits unter 6.2.5.3 beschrieben, stellten sich bei den vorliegenden SSS-Ergebnissen nicht deutlich heraus.

Während die subjektive Müdigkeit, gemessen durch den ESS, eher genetisch (hier sogar deutlich) festgelegt zu sein scheint, deutet der negative Heritabilitätsindex des SSS darauf hin, dass die Ergebnisse des SSS anscheinend mehr von Umgebungsfaktoren beeinflusst werden, während genetische Faktoren wohl eine untergeordnete Rolle spielen.

Die aktuell-situativ empfundene Müdigkeit scheint, laut den vorliegenden Ergebnissen, weniger genetisch determiniert zu sein als die über einen längeren Zeitraum empfundene Müdigkeit.

Carskadon kritisiert speziell den SSS als besonders anfällig für Falschmessungen: Der SSS basiert auf verbalen und introspektiven Fähigkeiten; bei Patienten mit Lese- oder Sprachschwierigkeiten können leicht falsche Ergebnisse auftreten, außerdem ist bei lang bestehender ausgeprägter Tagesmüdigkeit häufig die introspektive Einschätzung verschoben (Carskadon MA., 1993). Hoddes bewertet den SSS dagegen als einen schnellen und einfachen Test (Hoddes E. et al., 1973). Bei der vorliegenden Studie wurde jedoch darauf geachtet, dass die Probanden eine ähnliche Bildung hatten, ferner wurden Personen mit chronischer Müdigkeit oder anderen internistischen oder psychiatrischen Erkrankungen nicht in die Studie eingeschlossen (siehe 4.2.1. Auswahlkriterien).

In weiteren Studien wurden speziell zwischen ESS, der Einschlaf latenz des Nachtschlafes und Ergebnissen des MSLT enge Korrelationen gefunden (Johns MW., 2000, 1991). Der ESS eignet sich - im Vergleich zu anderen Fragebögen - besonders durch die Methode der retrospektiven Fragestellung, die auf Situationen und nicht auf Gefühlen basiert. Er wurde als sehr gut vergleichbar mit MSLT-Ergebnissen in den Arbeiten von Johns hervorgehoben (Johns MW., 2000, 1991).

6.3.3 Genetischer Einfluss auf Reaktion und Aufmerksamkeit

Variable	ICC MZ	ICC DZ	Heritabilitätsindex
TAP mean	0,583	0,399	0,368
TAP stand abw	0,440	0,253	0,374
TAP median	0,531	0,405	0,252
Richtig	0,492	0,232	0,520

Tabelle 23: ICC und Heritabilitätsindex für die Testergebnisse zur Aufmerksamkeitsleistung

Die Ergebnisse der Aufmerksamkeitstestung (TAP-Test) zeigen eine höhere Ähnlichkeit zwischen monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten, wobei die Ergebnisse für die mittlere Reaktionszeit (TAP mean) und die Anzahl der richtigen Reaktionen (Richtig) interessant sind. Auch bei objektiver Messung der Aufmerksamkeit zeigt sich ein deutlicher genetischer Einfluss. Wie bereits als Kritikpunkt in 6.2.5.3 erwähnt, wurde der Test zu einem Zeitpunkt durchgeführt, der aufgrund zirkadianer Schwankungen als ein Aufmerksamkeitstiefpunkt gilt. Jedoch wurde der Test bei allen Probanden zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt, so dass im Vergleich mit den anderen Probanden keine wesentliche Verfälschung der Ergebnisse auftreten sollte.

Der Vorteil der verschiedenen Ansätze zur Messung von Tagesmüdigkeit in der vorliegenden Studie ist, dass diverse Aspekte des Phänomens Tagesmüdigkeit durch unterschiedliche Methoden wie objektive Testverfahren (MSLT), subjektive Testverfahren (Fragebögen) und durch Erfassung der Vigilanz und Aufmerksamkeit (TAP-Test) untersucht werden. Dabei können bei allen drei Methoden deutliche genetische Einflüsse auf die Tagesmüdigkeit festgestellt werden.

6.3.4 Einflussfaktoren auf die Tagesmüdigkeit

Es wurde bereits erwähnt, dass verschiedene Einflussfaktoren auf Tagesmüdigkeit und die Bereitschaft, tagsüber einzuschlafen, eine wichtige Rolle spielen (siehe 2.1.3).

Bei der vorliegenden Studie wurde versucht, mögliche Stör- oder Risikofaktoren wie z.B. Schlafstörungen (OSAS, Narkolepsie oder RLS), Depression oder andere psychische Erkrankungen, erhöhter BMI, Schnarchen, sehr unterschiedliche Schulbildung der Probanden (Pallesen S. et al., 2007; Watson NF. et al., 2006; Theorell-Haglöw J. et al., 2006; Kim H. und Young T., 2005; Walsleben JA. et al., 2004; Carmelli D. et al., 2001 b; Breslau N. et al., 1997; Levine B. et al., 1987) durch sorgfältige Auswahl der Teilnehmer und strenge Einhaltung des Studiendesigns (siehe 4.2.1) weitgehend auszuschließen. Darüber hinaus wurden bei der statistischen Analyse weitere potentielle Einflussgrößen als Kofaktoren (Alter, Geschlecht, zusammenlebend) in den Berechnungen berücksichtigt (4.8.1.5). Das Alter der Probanden zeigte sich hierbei als besonders relevant, was auch in anderen Studien bereits beschrieben wurde (Pallesen S. et al., 2007; Geißler P. et al., 2006; Theorell-Haglöw J. et al., 2006; Kim H. und Young T., 2005; Walsleben JA. et al., 2004; Carmelli D. et al., 2004; Hatzinger M., 2003; Harrison Y. et al., 2000; Heath AC. et al., 1990). Heath beobachtete beispielsweise, dass der Schlaf monozygoter Zwillinge mit höherem Alter ähnlicher wird, obwohl ältere Zwillinge tendenziell seltener zusammenleben und weniger Kontakt zueinander haben. Daraus folgerte er, dass nicht der Kontakt zwischen den Zwillingen, sondern tatsächlich die genetische Veranlagung die Ursache der engen Schlafkorrelation ist und dass biologische

Einflüsse auf die Schlauftiefe im Laufe des Lebens immer wichtiger werden (Heath AC. et al., 1990).

Abgesehen von Störgrößen auf die Messung der Tagesmüdigkeit gibt es zwei Hauptfaktoren, die auf physiologische Weise zur Einschlafneigung beitragen: der zirkadiane Rhythmus und die Qualität des vorausgegangenen Nachtschlafes (Carskadon MA. und Dement WC., 1982 a). In Punkt 2.3.3 wurde bereits der Einfluss des Nachtschlafes auf die Tagesmüdigkeit anhand diverser Studien dargestellt. Deshalb soll im Folgenden der Nachtschlaf der vorangegangenen Nacht genauer betrachtet werden:

Assoziationen zwischen dem Schlaf der vorangegangenen Nacht und der Tagesmüdigkeit

Um den Einfluss des Nachtschlafes auf die Tagesmüdigkeit bei den Ergebnissen dieser Studie genauer zu betrachten, sollen nun unsere Ergebnisse zur Messung der Tagesmüdigkeit einigen Werten des Nachtschlafes gegenübergestellt werden. Die Assoziationsanalyse zwischen den konventionellen Schlafparametern der 3. Nacht und den Tagesmüdigkeitsparametern am darauffolgenden Tag ergab die in Tabelle 21 dargestellten Werte des Korrelationskoeffizienten (oberer Wert) und der entsprechenden p-Werte (unterer Wert).

Variable	Variablen Nachtschlaf für MZ + DZ				
	SPT	REM mean	Wake mean	Non-REM	LAT S2
NSD	0,205 0,159	-0,109 0,458	0,051 0,728	0,155 0,289	-0,063 0,665
bed ons	-0,064 0,663	0,138 0,344	-0,024 0,869	-0,119 0,417	-0,042 0,773
PSQI	-0,471 0,001	-0,138 0,346	0,247 0,087	-0,409 0,004	0,334 0,019
ESS ges	0,114 0,434	0,180 0,215	0,017 0,906	-0,185 0,204	-0,034 0,819
BDI	-0,304 0,034	-0,194 0,181	0,145 0,322	-0,245 0,090	0,313 0,029
EZ	0,475 0,001	0,387 0,006	-0,210 0,150	0,143 0,328	-0,468 0,001
MELS1	-0,438 0,002	-0,384 0,006	0,159 0,277	-0,087 0,554	0,430 0,002
MELS2	-0,420 0,003	-0,327 0,022	0,123 0,401	-0,161 0,270	0,457 0,001
MREML	-0,004 0,976	-0,191 0,189	0,109 0,458	-0,007 0,962	0,110 0,451
Mscore	0,160 0,272	0,269 0,062	-0,106 0,467	0,041 0,781	-0,253 0,079
SL20	-0,402 0,004	-0,367 0,009	0,122 0,403	-0,051 0,728	0,395 0,005
MWach	-0,439 0,002	-0,372 0,009	0,192 0,185	-0,137 0,348	0,404 0,004
MS1	0,327 0,022	0,387 0,006	-0,126 0,387	-0,219 0,131	-0,186 0,201

MS2	0,452 0,001	0,260 0,071	-0,186 0,201	0,291 0,043	-0,431 0,002
MS3	0,087 0,553	0,101 0,489	0,100 0,493	-0,005 0,972	-0,228 0,114
MS4	-0,087 0,553	-0,046 0,754	0,189 0,194	-0,058 0,692	-0,039 0,790
MREM	0,028 0,851	0,210 0,147	-0,124 0,395	-0,004 0,978	-0,057 0,696
SSS ges	-0,173 0,234	0,194 0,182	0,186 0,201	-0,408 0,004	0,110 0,451
TAP mean	-0,274 0,057	-0,142 0,331	0,168 0,248	-0,132 0,364	0,165 0,257
TAP stand abw	-0,059 0,686	0,025 0,863	-0,026 0,858	-0,120 0,413	0,119 0,416
TAP median	-0,272 0,058	-0,108 0,459	0,143 0,327	-0,117 0,423	0,137 0,348
Richtig	0,184 0,206	-0,043 0,768	0,075 0,608	0,267 0,064	-0,317 0,027

Tabelle 24: Korrelationskoeffizient nach Pearson und entsprechende p-Werte der Parameter der Tagesmüdigkeit im Vergleich zu Parametern des Nachtschlafes

Die Tabelle 24 zeigt, dass sich bei den Assoziationsuntersuchungen zwischen Tagesmüdigkeit und Schlafqualität der vorangegangenen Nacht einige mittelstarke signifikante Korrelationen abzeichnen (siehe rote Markierungen). Deutliche Effekte zeigen sich vor allem bei der totalen Schlafdauer (SPT), der Einschlaf latenz zum Schlafstadium 2 (LAT S2) sowie bei der mittleren REM-Zeit (REM mean).

Die Beziehung einzelner, interessanter Werte wird im Folgenden durch Scatterplots veranschaulicht.

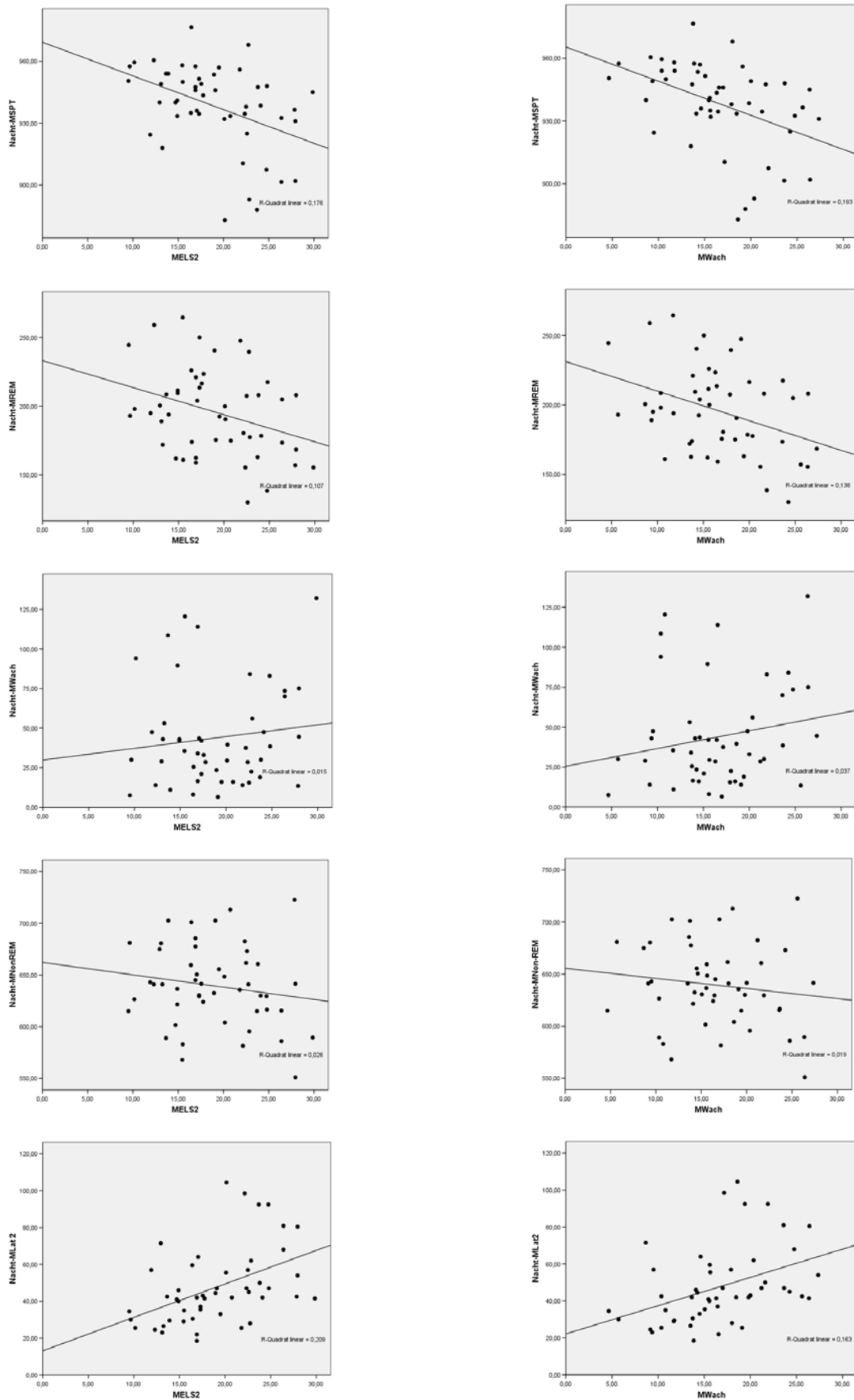


Abbildung 22: Scatterplots mit der Regressionsgeraden zur Beziehung zwischen auffälligen Variablen der Tagesmüdigkeit und Variablen des Nachtschlafes aus Tabelle 24

Es zeigt sich, dass die Variablen, die bei der Korrelationsanalyse nach Pearson einen signifikanten Korrelationskoeffizienten hatten (siehe Tabelle 24), keinen starken linearen Zusammenhang aufweisen, wenn man die Beziehung für monozygote und dizygote Zwillinge gemeinsam betrachtet (d.h. die Punkte sind relativ diffus um die Regressionsgerade verteilt). Auf dieser Ebene der Analyse scheint Tagesmüdigkeit höchstens schwach durch den vorhergegangenen Nachtschlaf beeinflusst.

Das Ergebnis unserer Vergleiche geht einher mit den Ergebnissen von Carskadon und Dement, die ebenfalls keine starke Beziehung zwischen dem Schlaf der vorangegangenen Nacht und ihren MSLT-Ergebnissen feststellen konnten (Carskadon MA. und Dement WC., 1982 a). Auch andere Studien zeigen eine eher schwache Korrelation zwischen den gemessenen Werten zur Tagesmüdigkeit und dem vorhergehenden Nachtschlaf (Kingshott RN. et al., 1998; Pollak CP., 1997; Chervin R. et al., 1995; Babkoff H. et al., 1991).

So zeigten Babkoff et al. zum Beispiel in ihrer Studie an Probanden vor und nach Schlafentzug, dass subjektive Müdigkeit sowie Aufmerksamkeit stärker von zirkadianen Einflüssen abhängen, als vom Grad des Schlafentzuges der vorangegangenen Nacht (Babkoff H. et al., 1991). Auch Pollak vertritt die These, dass Tagesmüdigkeit eher von übergeordneten Faktoren wie Tagesablauf sowie allgemeiner Befindlichkeit abhängig ist (Pollak CP., 1997).

Dagegen wurden in diversen anderen Studien einige sehr verschiedene Parameter als beeinflussend herausgestellt. Schlafdeprivation (Anderson C. und Horne JA., 2006; Devoto A. et al., 1999; Rosenthal L. et al., 1993; Stepanski E. et al., 1984) oder Schlafextension (Kamdar BB. et al., 2004; Roehrs T. et al., 1989, 1996) bzw. selektive Veränderung der Schlafstruktur, wie zum Beispiel des Slow-Wave-Sleep in der Studie von Walsh, zeigten einen messbaren Einfluss auf Tagesmüdigkeit (Walsh JK. et al., 2008). Weiter wurde beschrieben, dass Schlafstörungen mit einer Einschränkung von Vigilanz und Leistungsfähigkeit tagsüber einhergehen (Fong SY. et al., 2005; Penzel T. und Peter JH., 2003; Punjabi NM., 2002; Décarry A. et al., 2000; Thorpy MJ., 1992). Anders zeigt die Studie von Kayumov an Patienten mit Depression eine negative Korrelation zwischen der gemessenen Tagesmüdigkeit und dem Nachtschlaf: Je kürzer die Patienten in der Nacht geschlafen hatten, desto wacher waren sie tagsüber, während es sich bei Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen oder Schlafstörungen andersherum verhält (Kayumov L. et al., 2000). Weitere Studien haben wiederum gezeigt, dass der Grad der Tagesmüdigkeit bei Gesunden direkt abhängig von der Länge des Nachtschlafes ist: Wenig Schlaf hat höhere Tagesmüdigkeit zur Folge (Rosenthal L. et al., 1993), während verlängerter Nachtschlaf einen höheren Grad an Vigilanz bedingt (Roehrs T. et al., 1989, 1996). Ferner zeigte Wichniak, dass kurze Arousals zu einem höheren Grad an Müdigkeit führen (Wichniak A. et al., 2003). Dagegen zeigte eine andere Studie eine eindeutige, aber negative Korrelation zwischen der Länge des Nachtschlafes und dem Wachheitsgrad tagsüber (je länger die Probanden schliefen, desto weniger

wach blieben sie tagsüber im MSLT) (Pollak CP., 1997). Die Studien von Roehrs et al. lassen allerdings im Gegensatz darauf schließen, dass längerer Nachtschlaf einen höheren Wachheitsgrad bedingt (Roehrs T. et al., 1989, 1996).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Beziehung zwischen Tagesmüdigkeit und Schlafqualität sehr komplex ist und nicht nur streng linear betrachtet werden kann (Wichniak A., 2003).

6.3.5 Untersuchung zum genetischen Einfluss auf den Nachtschlaf

Ein weiterer interessanter Aspekt der vorliegenden Studie beschäftigt sich speziell mit der Heritabilität des Nachtschlafes der vorangegangenen (3. Ableitungs-) Nacht. Hierfür werden die Schlafarchitektur und die Spektralkomposition des Non-REM-Schlafes von 35 monozygoten und 14 dizygoten gleichgeschlechtlichen Zwillingspaaren untersucht.

Bei den Berechnungen zur genetischen Varianz zeigt sich unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht als Kovariaten, speziell für die Dauer von Schlafstadium 3 und REM-Schlaf, ein signifikanter genetischer Einfluss, angedeutet auch für Schlafstadium 4. Bei der Varianzanalyse der Spektralkomposition wurde eine signifikante genetische Determination insbesondere für den Bereich von 8 Hz bis 12 Hz gefunden, d.h. vor allem für die Alphafrequenzen und Schlafspindeln, aber auch für die Frequenzen im Delta- und Thetaband.

Bei der Berechnung des Similaritätskoeffizienten für die Spektralanalyse zeigt sich auch hier für die gesamte Gruppe der monozygoten Zwillinge eine signifikant höhere Similarität für die Werte der Spektralpower vom Delta- bis zum Sigmafrequenzbereich, wobei ein Einfluss von Kovariaten keine Rolle spielt (Ambrosius U. et al., 2008).

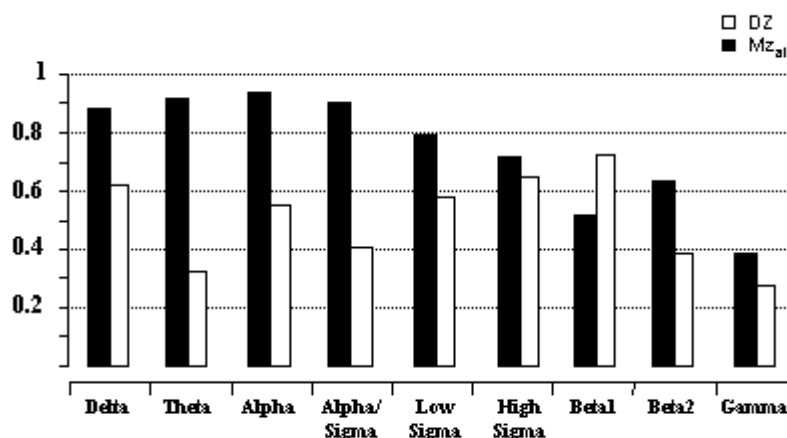


Abbildung 23: Intraclass-Korrelationskoeffizienten der Non-REM-Frequenzbänder bei monozygoten Zwillingen (schwarz) und dizygoten Zwillingen (weiß)

Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchungen ist der ausgeprägte genetische Einfluss auf die Spektralkomposition des Non-REM-Schlafes. Die signifikante genetische Varianz der Spektralpower reichte vom Deltafrequenzbereich bis hin zum Sigmafrequenzbereich.

Allerdings stellte sich zunächst ein Einfluss von Kovariaten auf Delta- und Thetafrequenzen in der Gruppe der monozygoten Zwillinge heraus. Durch sorgfältige Überprüfung der Einflussgrößen Alter und Geschlecht konnten diese Störfaktoren eliminiert und der Unterschied zwischen den zwei Gruppen von Zwillingen herausgearbeitet werden.

Zusammenfassend ist es in der Studie von Ambrosius et al. 2008 zum ersten Mal gelungen, einen erheblichen genetischen Einfluss auf die Spektralkomposition des Non-REM-Schlafes nachzuweisen, wobei die Delta-, Theta-, Alpha- und Sigmafrequenzen besonders betroffen sind.

Diese Ergebnisse unterstützen, zusammen mit dem gut erforschten genetischen Einfluss auf das Spektral-EEG während des Wachzustandes, die Hypothese, dass neuronale Mechanismen unabhängig vom Vigilanzzustand die Haupt-EEG-Oszillationen generieren (Ambrosius U. et al., 2008).

Als weiteres, noch nicht veröffentlichtes Ergebnis stellte sich dabei zusätzlich bei der Berechnung des Similaritätskoeffizienten der Nachtparameter als besonders interessant heraus, dass sich bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten eine signifikant größere Ähnlichkeit bei der Einschlaf latenz des Nachtschlafes (Sleep Onset Latency) zeigte. Bei den Untersuchungen gab es keinen Einfluss der berücksichtigten Kovariablen.

Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse der Studie von Webb und Campbell an 14 eineiigen und 14 zweieiigen Zwillingspaaren unterstützt, die einen bedeutenden genetischen Einfluss auf die Einschlaf latenz und auf weitere Messwerte zur Schlafeffizienz/Schlafstabilität des Nachtschlafes feststellen konnten (Webb WB. und Campbell SS., 1983).

Diese Daten deuten darauf hin, dass die Einschlafbereitschaft bei der Betrachtung von Schlaf, Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit möglicherweise eine sehr hoch genetisch determinierte Größe darstellt. Es wäre interessant, diese These in weiteren Studien genauer zu prüfen.

7 Zusammenfassung

Tagesmüdigkeit ist ein ständig hochaktuelles Thema. Bezogen auf die Allgemeinbevölkerung finden sich Prävalenzangaben bis zu 20%. Tagesmüdigkeit wird für eine große Anzahl von Unfällen im privaten und beruflichen Umfeld sowie im Straßenverkehr verantwortlich gemacht; es wird vermutet, dass bis zu 30% der Unfälle im Straßenverkehr auf Müdigkeit zurückzuführen sind. Darüber hinaus gilt Tagesmüdigkeit als mutmaßlicher Verursacher für einige gravierende Großschadensereignisse in der Vergangenheit. Es gibt zahlreiche Studien über Tagesmüdigkeit sowie über die verschiedenen möglichen Messmethoden zur Evaluation. Einige Studien haben gezeigt, dass genetischer Einfluss eine große Rolle auf unser Verhalten spielt und sich unter anderem speziell auch auf Nachtschlaf und Tagesmüdigkeit auswirkt. Jedoch wurde bislang keine hier bekannte Studie zur Untersuchung des genetischen Einflusses auf Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit in diesem Umfang durchgeführt. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie das Ziel verfolgt, die Ähnlichkeit von Tagesmüdigkeit zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen miteinander zu vergleichen, um daraus Rückschlüsse auf die genetische Ausprägung zu ziehen.

Um den genetischen Einfluss auf Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit zu untersuchen, verglichen wir im Rahmen einer klassischen Zwillingsstudie 36 monozygote und 14 dizygoten gleichgeschlechtliche Zwillingspaare miteinander. Das Besondere hierbei ist, dass zum Vergleich sowohl verschiedene subjektive Tests wie Fragebögen als auch objektive Testmethoden wie der Multiple Sleep Latency Test (MSLT) und ein Aufmerksamkeitstest verwendet wurden, um so diverse Aspekte der Phänomene Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit zu betrachten und daraus Erkenntnisse über deren Heritabilität zu gewinnen.

Bei der Auswertung der Daten wurden klassische statistische Mittel wie Intraclass-Korrelationskoeffizient, Heritabilitätsindex und Varianzanalyse verwendet. Um statistische Fehler zu reduzieren, wurden zusätzliche Analyseverfahren eingesetzt wie die Berechnung des Similaritätskoeffizienten.

Bei der Berechnung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) wird deutlich, dass monozygote Zwillingspaare bei der Auswertung des Fragebogens Epworth Sleepiness Scale (ESS ges) sowie besonders bei Testwerten des MSLT, insbesondere hier bei der Einschlafzeit (MELS1, MELS2, SL20), bei der mittleren Zeit im Wachstadium (MWach) und auch bei der mittleren Zeit in den Schlafstadien 3 und 4 (MS3, MS4), deutlich höhere Korrelationen aufweisen. Dies spiegelt sich bei der Berechnung des Heritabilitätsindex (h^2) nach Falconer wieder, bei der große Unterschiede zwischen den ICCs unter anderem bei der Einschlafzeit im MSLT (MELS1, MELS2, SL20), bei der mittleren Zeit im Wachstadium (MWach) und bei der mittleren Zeit im Schlafstadium 3 (MS3) sichtbar werden.

Dabei zeigt sich auch bei der Betrachtung der Fragebögen, dass die subjektiv empfundene Müdigkeit über einen längeren Zeitraum, die durch den ESS erfasst wird, eher genetisch beeinflusst ist, während die aktuell-situativ empfundene Müdigkeit, gemessen durch den SSS, nicht primär genetisch festgelegt zu sein scheint. Weiter zeigen die Ergebnisse der Aufmerksamkeitstestung (TAP-Test) eine höhere Ähnlichkeit zwischen monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten unter anderem für die mittlere Reaktionszeit (TAP mean), die Standardabweichung (TAP stand abw) und die Anzahl der richtigen Reaktionen (Richtig). So kann gesagt werden, dass auch bei objektiver Messung der Aufmerksamkeit ein genetischer Einfluss beobachtet werden kann.

Bei der Kovarianzanalyse zeigt sich ein Einfluss der Kovariaten, hier besonders der Einflussgröße *Alter*, die sich vor allem auf die Variablen Beck Depression Inventory (BDI) Wert, Einschlaflatenz (MELS1, SL20), Zeit im Wachstadium (MWach) und Zeit im Schlafstadium 1 (MS1) bemerkbar macht. Aus Werten zur Prüfung des Einflusses der genetischen Komponente auf die Varianz der einzelnen Variablen geht hervor, dass bei den Variablen der Einschlafzeit (MELS1, MELS2 SL20), der Zeit im Wachstadium (MWach) und der Zeit im Schlafstadium 4 (MS4) der genetische Einfluss signifikant ist. Da jedoch die Kovariate *Alter* – wie bereits erwähnt wurde – auf *MELS1*, *SL20* und *MWach* einen ausgeprägten Einfluss hat, können wir eine Aussage zum genetischen Einfluss auf diese Variablen nur unter Vorbehalt treffen. Bei der Betrachtung des Similaritätskoeffizienten der untersuchten Variablen gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, welche sich vor allem auf die Variablen *MELS2* und *MWach* deutlich bemerkbar machen. Die Kovariaten scheinen hier keinen Einfluss zu haben.

Die Größen für die Einschlafzeit *MELS2* und die mittlere Wachzeit *MWach* zeigen sich in allen verwendeten Analyseverfahren als signifikant ähnlicher innerhalb der Gruppe der monozygoten Zwillinge im Vergleich zu den dizygoten Zwillingen. Diese beiden Parameter werden anscheinend nicht durch Störvariablen beeinflusst. Daraus kann geschlossen werden, dass für die Einschlafzeit *MELS2* sowie für die mittlere Wachzeit *MWach* im MSLT ein signifikanter genetischer Einfluss besteht. Ein Vergleich der beiden Größen zeigt eine eindeutige lineare Abhängigkeit der beiden Parameter voneinander. Angesichts dieser starken linearen Beziehung scheint es sinnvoll, weniger von zwei unabhängigen Größen als von einem gemeinsamen Wert der Einschlafneigung auszugehen. Diese scheint hochgradig genetisch beeinflusst zu sein.

Ferner zeigen die vorliegenden Daten zum Nachtschlaf, dass auch hier möglicherweise ein Einfluss genetischer Faktoren auf die Einschlafbereitschaft vorliegt, was in anderen Studien ebenfalls angedeutet wurde.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Einschlafbereitschaft bei der Betrachtung von Schlaf, Tagesmüdigkeit und Aufmerksamkeit eine deutlich genetisch determinierte Größe darstellt. Es wäre interessant, diese These in weiteren Studien genauer zu betrachten.

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wach-EEG einer 27-Jährigen	21
Abbildung 2: Schlafprofil einer Nacht (Hypnogramm)	29
Abbildung 3: Schlafprofil einer Nacht (Hypnogramm) eines monozygoten Zwillingspaars im Vergleich mit einem dizygoten Zwillingsspaar	30
Abbildung 4: Schematische Darstellung zur schlafassoziierten Sekretion von Cortisol und Wachstumshormon	33
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Zwei-Prozess-Modells der Schlafregulation ...	34
Abbildung 6: Altersverteilung der Probanden	48
Abbildung 7: Aufnahmebelegung von frontal und von kranial	52
Abbildung 8: Darstellung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten MZ vs. DZ	73
Abbildung 9: Darstellung des Heritabilitätsindex nach Falconer	74
Abbildung 10: <i>MWach</i> MZ vs. DZ	75
Abbildung 11: Mittlere Einschlaflatenz <i>MELS2</i> MZ vs. DZ	76
Abbildung 12: ESS Gesamtergebnis MZ vs. DZ	76
Abbildung 13: Mittelwert TAP-Test MZ vs. DZ	77
Abbildung 14: ICC von <i>Wach</i> bei den 5 Durchgängen des MSLT	83
Abbildung 15: Heritabilitätsindex von <i>Wach</i> bei den 5 Durchgängen des MSLT	83
Abbildung 16: ICC von <i>ELS2</i> bei den 5 Durchgängen des MSLT	84
Abbildung 17: Heritabilitätsindex von <i>ELS2</i> bei den 5 Durchgängen des MSLT	84
Abbildung 18: Darstellung der linearen Korrelation der beiden Größen <i>MWach</i> und <i>MELS2</i>	85
Abbildung 19: Vergleich der mittleren Einschlaflatenzen <i>MELS1</i> und <i>MELS2</i> für den MSLT (min)	95
Abbildung 20: Vergleich der mittleren Dauer der einzelnen Schlafstadien im MSLT (min)	95
Abbildung 21: Lineare Darstellung der mittleren Einschlaflatenz zu Schlafstadium 2 und die Summe aller Schlafstadien (MS1 + MS2 + MS3 + MS4 + MREM) (min)	96
Abbildung 22: Scatterplots mit der Regressionsgeraden zur Beziehung zwischen auffälligen Variablen der Tagesmüdigkeit und Variablen des Nachtschlafes aus Tabelle 24	102
Abbildung 23: Intraclass-Korrelationskoeffizienten der Non-REM-Frequenzbänder bei monozygoten Zwillingen (schwarz) und dizygoten Zwillingen (weiß)	104

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Ursachen von Tagesmüdigkeit.....	10
Tabelle 2: Übersicht zum Grad der Müdigkeit.....	12
Tabelle 3: Übersicht der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968)	25
Tabelle 4: Internationale Klassifikation der Schlafstörungen nach ICSD-R	38
Tabelle 5: Aufnahmebelegung nach Pastellak-Price (1983).....	52
Tabelle 6: Verschaltung der Elektroden	53
Tabelle 7: Fragebögen zu Nacht 1-3.....	54
Tabelle 8: Parameter zur Interpretation des MSLT – (Roehrs T. und Roth T., 1992)	59
Tabelle 9: Fragebögen zum MSLT.....	60
Tabelle 10: Beobachtung und Rückschluss zur genetischen Varianz.....	64
Tabelle 11: Legende der verwendeten Variablen.....	68
Tabelle 12: Gruppenmittelwerte und Standardfehler für DZ und MZ (Paarmittelwert).....	70
Tabelle 13: Gruppenmittelwerte und SEM der Similaritätskoeffizienten	71
Tabelle 14: ICC und Heritabilitätsindex.....	72
Tabelle 15: Einfluss der Kovariaten auf die Paarmittelwerte.....	78
Tabelle 16: Einfluss der einzelnen Kovariaten auf die Paarmittelwerte	79
Tabelle 17: Innerhalb (Within) und zwischen (Among) den Zwillingspaaren betrachtete Varianzanteile für die zwei Gruppen und p-Werte über die Signifikanz der genetischen Varianz	80
Tabelle 18: Unterschiede der Gruppen MZ vs. DZ.....	81
Tabelle 19: ICC MSLT <i>Wach</i>	82
Tabelle 20: ICC MSLT <i>ELS</i>	82
Tabelle 21: ICC und Heritabilitätsindex für die Testergebnisse zur subjektiven Tagesmüdigkeit	97
Tabelle 22: SSS-Ergebnisse der einzelnen Durchgänge	97
Tabelle 23: ICC und Heritabilitätsindex für die Testergebnisse zur Aufmerksamkeitstestung	98
Tabelle 24: Korrelationskoeffizient nach Pearson und entsprechende p-Werte der Parameter der Tagesmüdigkeit im Vergleich zu Parametern des Nachtschlafes.....	101

9 Literaturreferenzen

Achermann P., Borbély AA.

Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process

Biological Cybernetics, 1994; 71: 115-121

Akerstedt T., Gillberg M.

Subjective and objective sleepiness in the active individual

The International Journal of Neuroscience, 1990; 52: 29-37

Aldrich MS.

Automobile accidents in patients with sleep disorders

Sleep, 1989; 12: 487-494

Ambrosius U., Lietzenmaier S., Wehrle R., Wichniak A., Kalus S., Winkelmann J., Bett-ecken Th., Holsboer F., Yassouridis A., Friess E.

Heritability of sleep electroencephalogram

Biological Psychiatry, 2008; 64: 344-348

American Academy of Sleep Medicine

The international classification of sleep disorders, revised – diagnostic and coding manual

American Academy of Sleep Medicine, 2001

Anderson C., Horne JA.

Sleepiness enhances distraction during a monotonous task

Sleep, 2006; 29: 573-576

Arendt J.

Melatonin, circadian rhythmus and sleep

New England Journal of Medicine, 2000; 343: 1114-1116

Armitage R., Landis C., Hoffmann R., Lentz M., Watson NF., Goldberg J., Buchwald D.

The impact of a 4-hour sleep delay in Slow Wave Sleep activity in twins discordant for chronic fatigue syndrome

Sleep, 2007; 30: 657-662

Aschoff J., Wever R.

Human circadian rhythms: a multioscillatory system

Federation Proceedings, 1976; 35: 236-232. Review.

Aschoff J., Wever R.

On reproducibility of circadian rhythms in man (author's transl)

Klinische Wochenschrift, 1980; 1; 58: 323-335. Review. German.

Babkoff H., Caspy T., Mikulincer M.

Subjective sleepiness ratings: The effects of sleep deprivation, circadian rhythmicity and cognitive performance

Sleep, 1991; 14: 534-539

Baldwin CM., Kapur VK., Holberg CJ., Rosen C., Nieto J.

Associations between gender and measures of daytime somnolence in the sleep heart health study

Sleep, 2004; 27: 305-311

Beck AT., Ward CH., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.

An inventory for measuring depression
Archives of General Psychiatry, 1961; 4: 561-571

Becker A., Busjahn A., Faulhaber H-D., Bähring S; Robertson J., Schuster H., Luft FC.

Twin zygoty automated determination with mikrosatellites
The Journal of Reproductive Medicine, 1997; 42: 260-266

Becker M., Sturm W., Willmes K., Zimmermann P.

Normierungsstudie zur Aufmerksamkeitstestbatterie (TAP) von Zimmermann und Fimm
Zeitschrift für Neuropsychologie, 1996; 7, 3-15

Benbadis SR., Perry MC., Wolgamuth BR., Mendelson WB., Dinner DS.

The Multiple Sleep Latency Test: comparison of sleep onset criteria
Sleep, 1996, 19: 632-636

Bennett LS., Stradling JR., Davis RJ.

A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea
Journal of Sleep Research, 1997; 6: 142-145

Beutler LE., Ware JC., Karecan I., Thornby JL.

Differentiating psychological characteristics of patients with sleep apnea and narcoleps
Sleep, 1981; 4: 39-47

Birbaumer N., Schmidt RF.

Biologische Psychologie
4.Auflage, Springer- Verlag, 1999

Birbaumer N., Schmidt RF.

Wachen, Aufmerksamkeit und Schlafen
In: Schmidt F., Schaible HG.
Neuro- und Sinnesphysiologie
4. Auflage, Springer- Verlag, 2001

Boomsma D., Busjahn A., Peltonen L.

Classical twin studies and beyond
Nature Publishing Group, 2002; 3: 872-882

Borbély A.

Das Geheimnis des Schlafs
1984 (Ausgabe für das Internet, 1998)

Breslau N., Roth Th., Rosenthal L., Andreski P.

Daytime sleepiness: an epidemiological study of young adult
American Journal of Public Health, 1997; 87: 1649-1653

Briones B., Adams N., Strauss M., Rosenberg C., Whalen C., Cascardon M., Roebuck T., Winters M., Redline S.

Relationship between sleepiness and general health status
Sleep, 1996; 19: 583-8

Buyse DJ., Reynolds CF., Monk TH., Berman SR., Kupfer DJ.

The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research
Psychiatry Research, 1989; 28: 193-213

Cajochen C., Foy R., Dijk D.J.

Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans

Sleep Research Online 1999; 2: 65-9

Carmelli D., Bliwise DL., Swan GE., Reed T.

A genetic analysis of the Epworth Sleepiness Scale in 1560 World War II male veteran twins in the NAS-NRC twin registry

Journal of Sleep Research., 2001 a; 10: 53-58

Carmelli D., Bliwise DL., Swan GE., Reed T.

Genetic factors in self-reported snoring and excessive daytime sleepiness

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2001 b; 164: 949-952

Carmelli D., Colrain IM., Swan GE., Bliwise DL.

Genetic and environmental influences in sleep-disordered breathing in older male twins

Sleep, 2004; 27: 917-922

Carskadon MA., Dement WC.

Sleep studies on a 90-minute day

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1975; 39: 145-155

Carskadon MA., Dement WC.

Sleep tendency: an objective measure of sleep loss

Sleep Research, 1977; 6: 200

Carskadon MA., Dement WC.

Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness

Psychophysiology, 1981; 18: 107-113

Carskadon MA., Dement WC.

Nocturnal determinants of daytime sleepiness

Sleep, 1982 a; 5 (suppl. 2): 73-81

Carskadon MA., Dement WC.

The Multiple Sleep Latency Test: what does it measure?

Sleep, 1982 b; 5: 67-72

Carskadon MA., Dement WC., Mitler MM., Roth T., Westbrook PR., Keenan S.

Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): a standard measure of sleepiness

Sleep, 1986; 9: 519-524

Carskadon MA., Dement WC.

Multiple Sleep Latency Test during the constant routine

Sleep, 1992; 15: 396-399

Carskadon MA.

Evaluation of excessive daytime sleepiness

Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology, 1993; 23: 91-100

Chervin RD., Kraemer H., Guilleminault C.

Correlates of sleep latency on the multiple sleep latency test in a clinical population

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1995; 95: 147-153

Chervin RD., Aldrich MS.

The epworth sleepiness scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea
Neurology, 1999; 52: 125-131

Christian JC., Kang KW., Norton JA.

Choice of an estimate of genetic variance in twin data
American Journal of Human Genetics, 1974, 26: 145-161

Christian JC., Borttani NOD.,Castelli WP., Fabsitz T., Norton JA., Reed T., Rosemann T., Wood PD., Yu PL.

Plasma cholesterol variation in the national heart, lung and blood institute twin study
Genetic Epidemiology, 1987; 4:433-446

D'Alessandro R., Rinaldi R., Cristina E., Gamberini G., Lugaresi E.

Prevalence of excessive daytime sleepiness an open epidemiological problem (letter to the editor)
Sleep, 1995; 18: 389-91

Davis H., Davis P.

Action potentials of the brain
Archives of Neurology and Psychiatrie, 1936; 36: 1214

De Castro JM.

The influence of heredity on self-reported sleep patterns in free-living humans
Physiology and Behavior, 2002; 76: 479-486

Décary A., Rouleau I., Montplaisir J.

Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery
Sleep, 2000; 23: 369-381

Desai AV., Cherkas LF., Spector TD., Williams AJ.

Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study
Twin Research, 2004; 7: 589-595

Devoto A., Lucidi F., Violani C., Bertini M.

Effects of different sleep reductions on daytime sleepiness
Sleep, 1999; 22: 336-343

Devoto A., Manganelli S., Lucidi F., Lombardo C., Russo PM., Violani C.

Quality of sleep and P300 amplitude in primary insomnia: a preliminary study
Sleep, 2005; 28: 859-863.

Driver HS., Dijk DJ., Werth E., Biedermann K., Borbély AA.

Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996; 81: 728-735

Engleman HM., Hirst WS., Douglas NJ.

Under reporting of sleepiness and driving impairment in patients with sleep apnoea/ hypopnoea syndrome
Journal of Sleep Research, 1997; 6: 272-275

Eysenck SB., Eysenck HJE.

Impulsiveness and venturesomeness: their position in a dimensional system of personality description
Psychological Reports, 1978; 43: 1247-1255

Falconer DS.

Introduction to quantitative genetics
Oliver & Boyd, Edinburgh/ London, 1960

Findley LJ., Surratt PM., Dinges DF.

Time-on-task decrements in „stay clear“ performance of patients with sleep apnea and narcolepsy
Sleep, 1999; 22: 804-809

Fisher RA.

The Correlation between relatives on the supposition of mendelian inheritance
philosophical transactions of the Royal Society of Edinburgh, 1918; 52: 399-433

Fong SY., Ho CKW., Wing YK.

Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome
Journal of Psychosomatic Research, 2005; 58: 55-60

Franken P., Malafosse A., Tafti M.

Genetic variation in EEG activity during sleep in inbred mice
The American Journal of Physiology, 1998; 275: R1127-1137

Franken P., Malafosse A., Tafti M.

Genetic determinants of sleep regulation in inbred mice
Sleep, 1999; 22: 155-169

Franken P; Chollet D; Tafti M.

The homeostatic regulation of sleep need is under genetic control
The Journal of Neuroscience, 2001; 21: 2610-21

Franzini C.

Brain metabolism and blood flow during sleep
Journal of Sleep Research, 1992; 1: 3-16

Gedda L., Brenci G.

Sleep and dream characteristics in twins
Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae (Roma), 1979; 28: 237-239

Geißler P., Croenlein T., Tracik F., Zulle J.

MSLT: sleep latency in normals is age and sex related
Journal of Sleep Research, 1998; 7 (Suppl. 2): 99

Geißler P., Croenlein T., Tracik F., Zulle J.

The MSLT 30: an „easy-to-use“ variant of the MSLT with improved diagnostic value
Journal of Sleep Research, 1998; 7 (Suppl 2): 100

Geißler P., Tracik F., Crönlein TAM., Fulda S., Wichniak A., Popp R., Zulle J., Hajak G.

The Influence of age and sex on sleep latency in the MSLT-30 – a normative study
Sleep, 2006; 29: 687-692

George CF., Boudreau AC., Smiley A.

Comparison of simulated driving performance in narcolepsy and sleep apnea patients
Sleep, 1996; 19: 711-717

Geyer H.

Über den Schlaf von Zwillingen
Zeitschrift für Induktive Abstammungs- und Vererbungslehre, 1937; 78: 524-527

Gould JB.; Lee AFS., Cook PA.

A genetic analysis of sleep stage organisation in new born twins
Sleep Research, 1978; 7: 123

Harrison Y., Horne JA., Rothwell A.

Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults- a model for healthy aging?
Sleep, 2000; 23: 1-7

Hatzinger M.

Neurobiologische Aspekte von Schlafstörungen
Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, 2003; 154: 422-430

Heath AC., Kendler KS., Eaves LJ., Martin NG.

Evidence for genetic influence on sleep disturbance and sleep pattern in twins
Sleep, 1990; 13: 318-335

Herscovitch J., Broughton R.

Sensitivity of the Stanford Sleepiness Scale to the effects of cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping
Sleep, 1981; 4: 83-92

Hobson JA., McCarley RW., Wyzinski PW.

Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups
Science, 1975; 189: 55-58

Hobson JA., Mc Carley RW.

The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process
American Journal of Psychiatry, 1977; 134: 1335-1348

Hoddes E., Dement WC., Zarcone V.

The history and use of the stanford sleepiness scale. Abstract
Psychophysiology, 1972; 9: 150

Hoddes E., Zarcone V., Smythe H., Phillips R., Dement W C.

Quantifikation of sleepiness: a new approach
Psychophysiology, 1973; 10: 431-436

Hori A.

Sleep characteristics in twins
The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology, 1986; 40: 35-46

Hori A., Kazukawa S., Endo M., Kurachi M.

Sleep spindles in twins
Clinical Electroencephalography, 1989; 20: 121-127

Horne JA., Anderson NR., Wilkinson RT.

Effects of sleep deprivation on signal detection measures of vigilance: implications for sleep function

Sleep, 1983; 6: 347-358

Horne JA.

Sleep loss and „divergent“ thinking ability

Sleep, 1988; 11: 528-536

Horne JA., Reyner LA.

Sleep related vehicle accidents

British Medical Journal, 1995; 310: 565-567

Horstmann S., Hess CW., Bassetti C., Gugger M., Mathis J.

Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients

Sleep, 2000; 23: 1-7

Hublin C., Kaprio J., Partinen M., Heikki K., Koskenvuo M .

Prevalence and genetics of sleepwalking: a population based twin study.

Neurology, 1997; 48: 177-181

Hublin C., Kaprio J., Partinen M., Koskenvuo M.

Nocturnal enuresis in a nationwide twin cohort

Sleep, 1998; 21: 579-585

Hublin C., Kaprio J., Partinen M., Koskenvuo M.

Insufficient sleep- a population- based study in adults

Sleep, 2001 a; 15; 24: 392-400

Hublin C., Kaprio J., Partinen M., Koskenvuo M.

Parasomnias: co-occurrence and genetics

Psychiatric Genetics, 2001 b; 11: 65-70

Ingre M., Akerstedt T., Peters B., Annund A., Kecklund G.

Subjective sleepiness, simulated driving performance and blink duration: examining individual differences

Journal of Sleep Research, 2006; 15: 47-53

Jasper HH.

The ten-twenty electrode system of the International Federation

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1958; 10:371-375

Johns MW.

A new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale

Sleep, 1991, 14: 540-545

Johns MW.

Reliability and factor analysis of the epworth sleepiness scale

Sleep, 1992; 15: 376-381

Johns MW.

Sleepiness in different situations measured by the epworth sleepiness scale

Sleep, 1994; 17: 703-710

Johns MW.

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
Journal of Sleep Research, 2000; 9: 5-11 (comment: J Sleep Res., 2000; 9: 399-401)

Juel-Nielsen J., Harvald B.

The electroencephalogram in uniovular twins brought up apart
Acta genetica and statistica medica, 1958; 8: 57-64

Kamdar BB., Kaplan KA., Kezirian EJ., Dement WC.

The impact of extended sleep on daytime alertness, vigilance, and mood
Sleep Medicine, 2004; 5: 441-448

Kaminsky ZA., Tang T., Wang SC., Ptak C., Oh G., Wong AHC., Feldcamp LA., Virtanen C., Halfvarson J., Tysk C., McRae AF., Visscher PM., Montgomery GW., Gottesman II., Martin NG., Petronis A.

DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins
Nature Genetics, 2009; 41: 240-245

Karni A., Tanne D., Rubenstein BS., Askenasy JJ., Sagi D.

Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill
Science, 1994; 265: 679-682

Kayumov L., Rotenberg V., Buttoo K., Auch C., Pandi-Perumal SR., Shapiro CM.

Interrelationships between nocturnal sleep, daytime alertness, and sleepiness: two types of alertness proposed
The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 2000;12: 86-90

Kemlink D., Polo O., Frauscher B., Gschliesser V., Högl B., Poewe W., Vodicka P., Vavrova J., Sonka K., Nevsimalova S., Schormair B., Lichtner P., Silander K., Peltonen L., Gieger C., Wichmann HE., Zimprich A., Roeske D., MüllerMyhsok B., Meitinger T., Winkelmann J.

Replication of restless legs syndrome loci in three European populations
Journal of Medical Genetics, 2009; 46:315-318

Kessler R., Rodenstein DO.

Daytime somnolence. Basis concepts, assessment tools and clinical applications
Monaldi Archives for Chest Diseases, 2001; 56: 400-412

Kim H., Young T.

Subjective daytime sleepiness: dimensions and correlates in the general population
Sleep, 2005; 28: 625-634

Kingshott RN., Engleman HM., Deary IJ., Douglas NJ.

Does arousal frequency predict daytime function?
The European Respiratory Journal, 1998; 12: 1264-1270

Kingshott RN., Douglas NJ.

The effect of in-laboratory polysomnography on sleep and objective daytime sleepiness
Sleep, 2000; 23: 1109-1113

Knutson KL., Rathouz PJ., Yan LL., Liu K., Lauderdale DS.

Stability of the Pittsburgh sleep quality index and Epworth sleepiness questionnaires over 1 year in middle-aged adults: the CARDIA study
Sleep, 2006; 29: 1503-1506

Krieger J.

Clinical approach to excessive daytime sleepiness
Sleep, 2000; 23: 95-98

Krueger JM., Obal F.

A neuronal group theory of sleep function
Journal of Sleep Research 1993; 2: 63-9

Kudrimoti HS., Barnes CA., McNaughton BL.

Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics
The Journal of Neuroscience, 1999; 19: 4090-4101

Lee KA., Shaver JF., Giblin EC., Woods NF.

Sleep patterns related to menstrual cycle phase and premenstrual affective symptoms
Sleep, 1990; 13: 403-409

Lennox WG.; Gibbs FA.; Gibbs EL.

The brain-wave pattern, a hereditary trait. Evidence from 74 "normal" pairs of twins
Journal of Heredity, 1945, 36: 233

Lessov-Schlagger CN., Bliwise DL., Krasnow RE., Swan GE., Reed T.

Genetic association of daytime sleepiness and depressive symptoms in elderly men
Sleep, 2008; 31: 1111-1117

Levine B., Roers T., Zorick F., Roth T.

Daytime sleepiness in young adults
Sleep, 1988; 11: 39-46

Linkowski P., Kerkhofs M., Hauspie R., Susanne C., Mendlewics J.

EEG sleep patterns in man: a twin study
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1989; 73: 279-284

Linkowski P., Kerkhofs M., Hauspie R., Mendlewics J.

Genetic determinants of EEG sleep: a study in twins living apart
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1991; 79: 114-118

Linkowski P.

Genetic influences on EEG sleep and the human circadian clock. A twin study
Pharmacopsychiatry, 1994; 27: 7-10

Linkowski P.

EEG sleep patterns in twins. Review
Journal of Sleep Research, 1999; 8 Suppl 1: 11-13

Longstreth WT., Koepsell TD., Ton TG., Hendrickson AF., van Belle G.

The epidemiology of narcolepsy
Sleep, 2007; 30:13-26

Lumley M., Roehrs T., Asker D., Zorick F., Roth T.

Ethanol and caffeine effects on daytime sleepiness/ alertness
Sleep, 1987; 10: 306-312

Lunney GH.

Using analysis of variance with a dichotomous dependant variable: an empirical study
Journal of Educational Measurement, 1970; 7:263-269

Lykken DT., Tellegen A., Thorkelson K.

Genetic determination of EEG frequency spectra
Biological Psychology, 1974; 1: 245-259

Lykken DT., Tellegen A., De Rubeis R.

Volunteer bias in twin research: the rule of two-thirds
Social Biology 1978; 25: 1-9

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Anleitung für Schlaflabor
Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, 2002

McCarley RW., Hobson JA.

Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model
Science, 1975; 189: 58-60

McCarley RW.

Neurobiology of REM and NREM sleep
Sleep Medicine, 2007; 8: 302-330

Mignot E; Young T; Lin L; Finn L.

Nocturnal sleep and daytime sleepiness in normal subjects with HLA-DQB1 *0602
Sleep, 1999; 22: 347-352

Mitler MM.

The multiple sleep latency test as an evaluation for excessive somnolence
In: Guillemault C, editor : Disorders of sleeping and waking: indications and techniques
Menlo Park, California: Addison- Wesley, 1982 a: 145-153

Mitler MM., Gujavarty S., Browman CP.

Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluating treatment efficacy in patients with excessive somnolence
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1982 b; 53: 658-661

Mitler MM., Carskadon MA., Czeisler CA., Dement WC., Dinges DF., Graeber RC.

Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report
Sleep, 1988; 11: 100-109

Nes RB., Roysamb E., Reichborn-Kjennerud T., Tambs K., Harris JR.

Subjective wellbeing and sleep problems: a bivariate twin study
Twin Research and Human Genetics, 2005; 8: 440-449

Orth M., Ratsche K., Malin JP., Schultze-Werninghaus G., Kotterba S.

Unfälle durch Müdigkeit- Prädilektionsmöglichkeit durch neurophysio-/ psychologische Testung und Fahrsimulatoruntersuchungen
Biomedizinische Technik, 2003; 48: 55-61

Pallesen S., Nordhus ICH., Omvik S., Sivertsen B., Tell GS., Bjorvatn B.

Prevalence and risk factors of subjective sleepiness in the general adult population
Sleep, 2007; 30, 5: 619-624

Partinen M., Kaprio J., Koskenvuo M., Putkonen P., Langinvainio H.

Genetic and environmental determination of human sleep
Sleep, 1983, 6: 179-185

Pastellak-Price C.

Das internationale 10-20 System zur Elektrodenplatzierung: Begründung, praktische Anleitung zu den Messschritten und Hinweise zum Setzen der Elektroden
EEG-Labor 5, Abteilung für klinische Neurophysiologie, Klinikum Charlottenburg, Freie Universität Berlin, 1983; 49-72

Paus T., Zatorre R.J., Hofle N., Caramanos ., Gotman J., Petrides M., Evans AC.

Time-changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance of an auditory vigilance task
Journal of Cognitive Neuroscience, 1997; 9: 392-408

Peigneux P., Laureys S., Fuchs S., Delbeuck X., Degueldre C., Aerts J., Delfiore G., Luxen A., Maquet P.

Generation of rapid eye movements during paradoxical sleep in humans
Neuroimage, 2001; 14: 701-708

Penzel T., Peter JH.

Diagnostik von Schlafstörungen und von Schlafmedizinischen Erkrankungen- eine Übersicht
Biomedizinische Technik, 2003; 48: 47-54

Perez-Chada D., Videla A.J., O'Flaherty M.E., Palermo P., Meoni J., Sarchi M.I., Khoury M., Durán-Cantolla J.

Sleep habits and accident risk among truck drivers: a cross-sectional study in Argentina
Sleep, 2005; 28: 1103-1108

Perez-Chada D., Perez-Lloret S., Videla A.J., Cardinali D., Bergna M.A., Fernández-Acquier M., Larrateguy L., Zabert G.E., Drake Ch.

Sleep disordered breathing and daytime sleepiness are associated with poor academic performance in teenagers. A study using the pediatric daytime sleepiness scale (PDSS)
Sleep, 2007; 30: 1698-1703

Pilcher J.J., Schoeling S.E., Prosansky C.M.

Self-reported sleep habits as predictors of subjective sleepiness. Abstract.
Behavioral Medicine, 2000; 25: 161-168

Pizza F., Contardi S., Mondini S., Trentin L., Cirignotta F.

Daytime sleepiness and driving performance in patients with obstructive sleep apnea: comparison of the MSLT, the MWT, and a simulated driving task
Sleep, 2009; 32: 382-391

Pollak C.P.

How should the multiple sleep latency test be analyzed?
Sleep, 1997; 20: 34-39

Pollmächer T., Schulz H., Geisler P., Kiss E., Albert E.D., Schwarzfischer F.

DR2-positive monozygotische Zwillinge discordant für Narcolepsie
Sleep, 1990; 13: 336-343

Punjabi N.M., Bandeen-Roche K., Marx J.J., Neubauer D.N., Smith P.L., Schwartz A.

The association between daytime sleepiness and sleep disordered breathing in NREM and REM sleep
Sleep, 2002; 25: 307-314

Punjabi N.M., Bandeen-Roche K., Young T.

Predictors of objective sleep tendency in the general population
Sleep, 2003; 26: 678-683

Rauchs G., Desgranges B., Foret J., Eustache F.

The relationships between memory systems and sleep stages
Journal of Sleep Research, 2005; 14: 123-140

Rechtschaffen A., Kales A.

A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects
Washington DC: Public health service, Government Printing Office; 1968

Risser MR., Ware JC., Freeman FG.

Driving simulation with EEG monitoring in normal and obstructive sleep apnea patients
Sleep, 2000; 23: 393-398

Robert Koch Institut

<http://www.rki.de>, 2006

Roche Lexikon Medizin

4.Auflage; © Urban & Fischer Verlag, München 1984/1987/1993/1999
<http://gripsdb.dimdi.de/rochelexikon/ro42500/r42849.html>, 1999

Roehrs T., Zorick F., Sicklesteel J., Wittig R., Roth T.

Excessive sleepiness associated with insufficient sleep
Sleep, 1983; 6: 319-325

Roehrs T., Timms V., Zwuyghuizen-Doorenbos A., Roth T.

Sleep extension in sleepy and alert normals
Sleep, 1989; 12: 449-457

Roehrs T., Roth T.

Multiple Sleep Latency Test: technical aspects and normal values
Journal of Clinical Neurophysiology, 1992; 9: 63-7

Roehrs T., Shore E., Papineau K., Rosenthal L., Roth T.

A two-week sleep extension in sleepy normals
Sleep, 1996; 19: 576-582

Roehrs T., Carskadon MA, Dement WC, Roth T.

Daytime sleepiness and alertness
In Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors.
Principles and practice of sleep medicine
Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2000: 43-52

Roehrs T.

Sleep physiology and pathophysiology
Clinical Cornerstone, 2000; 2: 1-15

Rosenthal L., Roehrs TA., Rosen A., Roth T.

Level of sleepiness and total sleep time following various time in bed conditions
Sleep, 1993; 16: 226-232

Roth T., Hartse KM., Zorick F., Conway W.

Multiple naps and the evaluation on daytime sleepiness in patients with upper airway sleep apnea
Sleep, 1980; 3: 425-439

Roth T; Roehrs T.

Sleep organisation and regulation
Neurology 2000; 54 (Suppl. 3): 64-68

Ruch W.

Die revidierte Fassung des Eysenck personality questionnaire und die Konstruktion des deutschen EPQ-R bzw. EPQ-RK
Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie, 1999; 20:1-14

Sack RL., Brandes RW., Kendall AR., Alfred JL.

Entertainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people
New England Journal of Medicine, 2000; 343: 1070-1077

Schiebler U., Tafti M.

Molecular approaches towards the isolation of sleep-related genes
Journal of Sleep Research, 1999; 8 Suppl 1: 1-10

Schramm E., Riemann D.

Internationale Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD), 1990
(ins deutsche von Schramm E; Riemann D); Überarbeitung (ICSD-R): 1997

Spielberger CD., Gorsuch RL., Lushene R., Vagg PR., Jacobs GA.

State - Trait Anxiety Inventory
Mind Garden, 1970

Stahl ML., Orr WC., Bollinger C.

Postprandial sleepiness: objective documentation via polysomnography
Sleep, 1983; 6: 29-35

Steiger A., Holsboer F.

Neuropeptides and human sleep
Sleep, 1997; 20: 1038-1052

Stepanski E., Lamphere J., Badia P., Zorick F., Roth T.

Sleep fragmentation and daytime sleepiness
Sleep, 1984; 7: 18-26

Stiller JW., Postolache TT.

Sleep- wake and other biological rhythms: funktionale Neuroanatomie
Clinics in Sports Medicine, 2005; 24: 205-235

Stoohs RA., Guilleminault C., Itoi A., Dement WC.

Traffic accidents in commercial long-haul truck drivers: the influence of sleep-disordered breathing and obesity
Sleep, 1994; 17: 619-623

Sturm W.

Kognitive Kontrolle der Aufmerksamkeitsintensität: Funktionelle Neuroanatomie
Zeitschrift für Neuropsychologie, 2004; 212: 107-114

Tafti M., Chollet D., Valatx JL., Franken P.

Quantitative trait loci approach to the genetics of sleep in recombinant inbred mice
Journal of Sleep Research, 1999; 8 (Suppl 1): 37-43

Theorell-Haglöw J., Lindberg E., Janson Ch.

What are the important risk factors for daytime sleepiness and fatigue in woman?
Sleep, 2006; 29: 751-757

Thorpy MJ.

Report from the American Sleep Disorder Association (ASDA)
The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test
Sleep, 1992; 15: 268-276

Valatx JL., Bugat R., Jouvet M.

Genetic studies of sleep in mice
Nature, 1972; 238: 226-227

Van Beijsterveldt CEM., Molenaar PCM., De Geus EJC., Boomsma DI.

Heritability of human brain functioning as assessed by electroencephalography
American Journal of Human Genetics, 1996; 58: 562-573

Van Dongen HPA., Vitellaro KM., Dinges DF.

Individual differences in adult human sleep and wakefulness: Leitmotif for a research agenda. Review
Sleep, 2005 ; 28: 479-496.

Vogel F.

Electroencephalographische Untersuchungen an gesunden Zwillingen
Acta Genetica et Statistica Medica, 1957; 7: 334

Walsh JK., Snyder E., Hall J., Randazzo AC., Griffin K., Groeger J., Eisenstein R., Feren SD., Dickey P., Schweitzer PK.

Slow Wave Sleep enhancement with Gaboxadol reduces daytime sleepiness during sleep restriction
Sleep, 2008; 31: 659-672

Walsleben JA., Kapur VK., Newman AB., Shahar E., Bootzin RR., Rosenberg CE., O'Connor G., Nieto J.

Sleep and reported daytime sleepiness in normal subjects: the sleep heart health study
Sleep, 2004; 27: 293-198

Watson NF., Kapur V., Arguelles LM., et al.

Comparison of subjective and objective measures of insomnia in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome
Sleep, 2003; 26: 324-328

Watson NF., Jacobsen C., Goldberg J., Kapur V., Buchwald D.

Subjective and objective sleepiness in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome
Sleep, 2004; 27: 973-977

Watson NF., Goldberg J., Arguelles L., Buchwald D.

Genetic and environmental influences on insomnia, daytime sleepiness, and obesity in twins
Sleep, 2006; 29: 645-649

Webb WB., Campbell SS.

Relationships in sleep characteristics of identical and fraternal twins
Archives of General Psychiatry, 1983; 40: 1093-1095

Wehrle R., Czisch M., Kaufmann C., Wetter TC., Holsboer F., Auer DP., Pollmächer Th.
Rapid eye movement-related brain activation in human sleep: a functional magnetic resonance imaging study
Neuroreport, 2005; 16: 853-857

Werth E., Achermann P., Borbely A.A.
Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep
Journal of Sleep Research, 1997; 6: 102-112

Wichniak A., Geisler P., Tracik F., Crönlein T., Morrissey SP., Zulley J.
The influence of polysomnography on the Multiple Sleep Latency Test and other measures of daytime sleepiness
Physiology and Behaviour, 2002; 75: 183-188

Wichniak A., Geisler P., Brunner H., Tracik F., Crönlein T., Frieß E., Zulley J.
Spectral composition of NREM sleep in healthy subjects with moderately increased daytime sleepiness
Clinical Neurophysiology, 2003; 114: 1549-1555

Wiegand MH.
<http://www.schlafzentrum.med.tum.de>, 2008

Winkelmann J., Wetter Th., Collado-Seidel V., Gasser Th., Dichgans M., Yassouridis A., Trenkwalder C.
Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 Patients
Sleep, 2000; 23:1-6

Wisor JP., Kilduff TS.
Molecular genetic advances in sleep research and their relevance to sleep medicine. Review
Sleep, 2005; 28: 357-367

Yang EH., Khin Mae Hla., McHorney CA., Havighurst T., Badr MS., Weber S.
Sleep apnea and quality of life
Sleep, 2000; 23: 1-7

Zschocke S.
Frequenzanalyse des EEG
Aus: Klinische Enzephalographie
Springer- Verlag, Berlin 2002

Zung WIC., Wilson WP.
Sleep and dream patterns in Twins: marcov analysis of a genetic trait
In: Wortis J. (editor): Recent advances in biological psychiatry
Plenum Press, New York, 1967; 9: 119-130

Zwyghuizen-Doorensbos A., Roehrs T., Schaefer M., Roth T.
Test- retest reability of the MSLT
Sleep, 1988; 11: 562-265

10 Anhang

10.1 Abkürzungsverzeichnis

γ -GT	γ -Glutamyltransferase
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
AP	Alkalische Phosphatase
ARAS	Aufsteigende retikuläre Aktivierungssysteme
ASDA	American Sleep Disorder Association
BDI	Beck Depression Inventory
bed ons / BOT	Normale Bettzeit
BKS	Blutkörperchensenkung
BMI	Body-Mass-Index
CFS	Chronic Fatigue Syndrom
COPD	Chronisch obstruktives Lungensyndrom
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung u. Schlafmedizin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DZ	Dizygot
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EL	Einschlaflatenz
ELS1	Einschlaflatenz Schlafstadium 1
EMG	Elektromyelogramm
EOG	Elektrookkulogramm
EPQ-RK	Eysenck Personality Questionnaire
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ESS ges	Epworth Sleepiness Scale (gesamtscore)
EZ	Einschlafereignis
FFT	Fast Fourier Transformation
GABA	γ -Aminobuttersäure
GH	Growth Hormon
GHRH	Growth Hormon Releasing Hormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h^2	Heritabilitätskoeffizient nach Falconer
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HHS-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICC	Intraclass-Korrelationskoeffizient
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
KSS	Karolinska Sleepiness Scale
LAT S2	Einschlaflatenz zum Schlafstadium 2
MANCOVA	Multivariate Analysis of Covariances
Mean	Mittelwert
MELS1	Mittlere Einschlaflatenz Schlafstadium 1
MELS2	Mittlere Einschlaflatenz Schlafstadium 2
Min	Minuten
MREM	Mittlere REM-Zeit
MREML	Mittlere Latenz zum REM-Stadium
MS1	Mittlere Zeit im Schlafstadium 1
MS2	Mittlere Zeit im Schlafstadium 2
MS3	Mittlere Zeit im Schlafstadium 3
MS4	Mittlere Zeit im Schlafstadium 4
Mscore	Mittelwert Score nach Roth
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
MT	Movement Time
MWach	Mittlere Zeit im Wachstadium
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
MZ	Monozygot
N	Anzahl
NSD	Normale Schlafdauer
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
OSLER Test	Oxford Sleep Resistance Test
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGO	Ponto-geniculo-occipitale Entladungen
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	Rapid-Eye-Movement

REML	REM-Latenz
Richtig	Anzahl der richtigen Reaktionen TAP-Test
RLS	Restless-Legs-Syndrom
RNS	Ribonukleinsäure
S1	Schlafstadium 1
S2	Schlafstadium 2
S3	Schlafstadium 3
S4	Schlafstadium 4
S _c	Similaritätskoeffizient
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SE	Sleep Efficiency
SEM	Standardfehler
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SL1	Schlaflatenz Schlafstadium 1
SL2	Schlaflatenz Schlafstadium 2
SL20	Sleep Latency 20 = Schlaflatenz nach 20 Minuten (nach klassischer MSLT-Auswertung)
SL3	Schlaflatenz Schlafstadium 3
SL4	Schlaflatenz Schlafstadium 4
SOL	Sleep Onset Latency
SOREM-Periode, SOREMP	Sleep Onset REM Periode
SPT	Totale Schlafdauer
SSS	Stanford Sleepiness Scale
SSS ges	Stanford Sleepiness Scale addierter Gesamtwert
STAI	Spielberger Trait Anxiety Inventory
SWA	Slow-Wave-Activity
SWS	Slow-Wave-Sleep
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TAP mean	Mean TAP-Test
TAP median	Median TAP-Test
TAP stand abw	Standardabweichung TAP-Test
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VAS	Visual Analog Scale
VLPO-Region	Ventrolaterale preoptische Region
WE	Effektive Wachzeit
ZNS	Zentrales Nervensystem

10.2 Fragebögen

Psychologische Fragebögen:

- | | |
|---|--------|
| 1. Depressionsfragebogen: Beck Depression Inventory (BDI) | S. 130 |
| 2. Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAI X1) | S. 132 |
| 3. Eysenck Personality Questionnaire (EPQ-RK) | S. 133 |

Fragebogen zur Händigkeit:

- | | |
|------------------------------|--------|
| 4. Edinburgh-Händigkeitstest | S. 134 |
|------------------------------|--------|

Fragebogen zur Schlafqualität/Tagesmüdigkeit:

- | | |
|---|--------|
| 5. Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI) | S. 135 |
| 6. Epworth Sleepiness Scale (ESS) | S. 139 |
| 7. Stanford Sleepiness Scale (SSS; Schlafskala) | S. 140 |
| 8. Vigilanz Uhrtest | S. 141 |

Depressions-Fragebogen (BDI)

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Suchen Sie bitte die Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche gefühlt haben und kreuzen Sie dann die zugehörige Ziffer (0, 1, 2, oder 3) an. Bitte lesen Sie zunächst alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie auswählen.

- A 0 Ich bin nicht traurig
1 Ich bin traurig
2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los
3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum ertrage
- B 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft
1 Ich sehe mutlos in die Zukunft
2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann
3 Ich habe das Gefühl, die Zukunft ist hoffnungslos und es kann nicht besser werden
- C 0 Ich fühle mich nicht als Versager
1 Ich habe das Gefühl, öfters versagt zu haben als der Durchschnitt
2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge
3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein
- D 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher
1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
2 Ich kann aus nichts eine echte Befriedigung ziehen
3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt
- E 0 Ich habe keine Schuldgefühle
1 Ich habe häufig Schuldgefühle
2 Ich habe fast immer Schuldgefühle
3 Ich habe immer Schuldgefühle
- F 0 Ich habe nicht das Gefühl, bestraft zu werden
1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden
2 Ich erwarte, bestraft zu werden
3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu werden
- G 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht
1 Ich bin von mir enttäuscht
2 Ich finde mich fürchterlich
3 Ich hasse mich
- H 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen
1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen
2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel
3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefeht
- I 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
2 Ich möchte mich am liebsten umbringen
3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte
- J 0 Ich weine jetzt nicht öfter als früher
1 Ich weine jetzt mehr als früher
2 Ich weine jetzt die ganze Zeit
3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte

-
- K 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst
 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher
 2 Ich fühle mich dauernd gereizt
 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr
- L 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren
 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher
 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren
 3 Ich habe mein ganzes Interesse für andere Menschen verloren
- M 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer
 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf
 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen
 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen treffen
- N 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher
 1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe
 2 Ich habe das Gefühl, daß in meinem Aussehen Veränderungen eintreten
 3 Ich finde mich häßlich
- O 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher
 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme
 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen
 3 Ich bin unfähig zu arbeiten
- P 0 Ich schlafe so gut wie sonst
 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher
 2 Ich wache 1-2 Stunden früher auf als sonst und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen
 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und ich kann nicht mehr einschlafen
- Q 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst
 1 Ich ermüde schneller als früher
 2 Fast alles ermüdet mich
 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun
- R 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst
 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher
 2 Mein Appetit hat nachgelassen
 3 Ich habe überhaupt keinen Apptit mehr
- S 0 Ich habe in letzter Zeit nicht abgenommen
 1 Ich habe in letzter Zeit mehr als 2 Kilo abgenommen
 2 Ich habe in letzter Zeit mehr als 5 Kilo abgenommen
 3 Ich habe in letzter Zeit mehr als 8 Kilo abgenommen
 Ich esse absichtlich weniger um abzunehmen O Ja O Nein
- T 0 Ich mache mir keine größeren Gedanken um meine Gesundheit als sonst
 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung
 2 Ich mache mir so große Sorgen über körperliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken
 3 Ich mache mir so große Sorgen über körperliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann
- U 0 Ich habe in letzter Zeit keine Änderung meines Interesses an Sex bemerkt
 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Sex als früher
 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex
 3 Ich habe das Interesse für Sex völlig verlohren
-

STAI X1

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt d.h. in diesem Moment fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand beschreibt.

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr
1. Ich bin ruhig	1	2	3	4
2. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
3. Ich fühle mich angespannt	1	2	3	4
4. Ich bin bekümmert	1	2	3	4
5. Ich bin gelöst	1	2	3	4
6. Ich bin aufgeregt	1	2	3	4
7. Ich bin besorgt, dass etwas schiefgehen könnte	1	2	3	4
8. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
9. Ich bin beunruhigt	1	2	3	4
10. Ich fühle mich wohl	1	2	3	4
11. Ich fühle mich selbstsicher	1	2	3	4
12. Ich bin nervös	1	2	3	4
13. Ich bin zappelig	1	2	3	4
14. Ich bin verkrampft	1	2	3	4
15. Ich bin entspannt	1	2	3	4
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. Ich bin besorgt	1	2	3	4
18. Ich bin übereizt	1	2	3	4
19. Ich bin froh	1	2	3	4
20. Ich bin vergnügt	1	2	3	4
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben				

E P Q - R K

Name (oder Kennwort): _____ Geschlecht: männlich Alter:
 weiblich
 Beruf: _____

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie einen Kreis um das "Ja" oder "Nein" machen. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten und keine Fangfragen. Antworten Sie schnell, und verlieren Sie so wenig Zeit wie möglich bei den einzelnen Fragen.

Bitte bearbeiten Sie alle Fragen

1. Wechselt Ihre Stimmung oft?..... Ja Nein
2. Sind Sie sehr gesprächig?..... Ja Nein
3. Macht es Ihnen etwas aus, wenn Sie jemandem Geld schulden?..... Ja Nein
4. Waren Sie jemals so gierig, daß Sie sich mehr genommen haben, als Ihnen eigentlich zustand? Ja Nein
5. Sind Sie ziemlich lebhaft?..... Ja Nein
6. Würde es Sie sehr aus der Fassung bringen, wenn Sie ein Kind oder ein Tier leiden sehen?.... Ja Nein
7. Haben Sie eine Abneigung gegen Leute, die sich nicht zu benehmen wissen?..... Ja Nein
8. Lassen Sie sich auf einer lebhaften Party gerne gehen und amüsieren Sie sich?..... Ja Nein
9. Sind Sie leicht reizbar?..... Ja Nein
10. Sollte man immer das Gesetz befolgen?..... Ja Nein
11. Machen Sie gerne neue Bekanntschaften?..... Ja Nein
12. Sind gute Manieren sehr wichtig?..... Ja Nein
13. Sind Ihre Gefühle leicht verletzt?..... Ja Nein
14. Sind alle Ihre Gewohnheiten gut und wünschenswert?..... Ja Nein
15. Halten Sie sich bei geselligen Zusammenkünften lieber im Hintergrund?..... Ja Nein
16. Würden Sie Drogen nehmen, die seltsame oder gefährliche Auswirkungen haben könnten?.... Ja Nein
17. Haben Sie es häufig "richtig satt"?..... Ja Nein
18. Haben Sie jemals etwas genommen (und wenn es nur eine Stecknadel oder ein Knopf war), obwohl es einem anderen gehörte?..... Ja Nein
19. Sind Sie oft von Schuldgefühlen geplagt?..... Ja Nein
20. Halten Sie sich für einen nervösen Menschen?..... Ja Nein

alle Fragen beantwortet?

Edinburgh-Händigkeitstest

Bitte kennzeichnen Sie durch Ankreuzen (+), mit welcher Hand Sie die untenstehenden Tätigkeiten durchführen. Setzen Sie zwei Kreuze (++) in das entsprechende Kästchen, wenn Sie die Tätigkeit nur mit einer Hand ausführen können und es mit der anderen nur versuchen würden, wenn man Sie dazu auffordern würde.

Wenn Sie sich bei einer Antwort nicht im Klaren sind, kreuzen Sie beide Kästchen an. Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten, und lassen Sie das Kästchen nur frei, wenn Sie mit der fragten Tätigkeit keinerlei Erfahrungen haben.

	Rechts	Links
1. Mit welcher Hand schreiben Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mit welcher Hand zeichnen Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mit welcher Hand werfen Sie (z.B. einen Ball)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mit welcher Hand halten Sie eine Schere?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Welche Hand hält die Zahnbürste beim Zähneputzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. In welcher Hand halten Sie das Messer, wenn Sie keine Gabel benutzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Welche Hand hält den Löffel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Welche Hand umfasst beim Kehren das obere Stielende des Besens?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Mit welcher Hand entzünden Sie ein Streichholz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Welche Hand hebt den Deckel beim Öffnen einer Schachtel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen? übliche Uhrzeit:
2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind? in Minuten:
3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden? übliche Uhrzeit:
4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.) Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...
 - a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?
 Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
 - b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?
 Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
 - c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?
 Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: weiblich
 männlich

Beruf:
 Schüler/Student(in)
 Arbeiter(in)

Rentner(in)
 selbständig
 Angestellte(r)
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

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

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

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

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

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

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

Stanford Sleepiness Scale (Schlafskala)

Dies ist eine einfache Möglichkeit, zu erfassen, wie wach/munter Sie sich fühlen. Wenn gerade Tag ist und Sie Ihrer Beschäftigung nachgehen, werden Sie idealerweise eine 1 erwarten. Berücksichtigen Sie bitte, dass die meisten Menschen 2 Tagesspitzen der Wachheit/Aufmerksamkeit kennen, gegen 9:00 Uhr morgens und gegen 21:00 Uhr abends. Die Wachheit verringert sich nach 9:00 Uhr bis gegen 15:00 Uhr und steigt danach wieder an. Wenn Sie höher als eine 3 ankreuzen zu Tageszeiten, wo Sie eigentlich wach/munter sein sollten, ist das ein Anzeichen für ein Schlafdefizit und dass Sie mehr Schlaf benötigen.

Grad der Schläfrigkeit	Punktwert
aktiv, vital, hellwach	1
Funktionieren auf hohem Niveau möglich, jedoch nicht wie zu Spitzenzeiten; Konzentrationsfähigkeit ungestört	2
wach aber entspannt; Reaktion normal, jedoch nicht vollständig aufmerksam	3
ein wenig benebelt, schlapp	4
benebelt, Interesse am wachbleiben verloren, verlangsamt	5
schläfrig, benebelt, mit dem Schlaf kämpfend, Liegen bevorzugt	6
nicht länger mit dem Schlaf kämpfend, nahes Einschlafen, traumartige Gedanken	7
Schlafend	X

Vigilanz – Uhrtest

Bitte geben Sie jeweils an, wie Sie sich **gerade** fühlen. Machen Sie bei jeder Skala ein Kreuz **x** an der Stelle, die Ihrem **momentanen** Zustand entspricht.

Das Prinzip ist das gleiche, wie wenn Sie die Lautstärke an einem TV-Gerät einstellen würden: leise laut

Ich bin innerlich entspannt	_____	innerlich angespannt
Ich bin konzentriert	_____	unkonzentriert
Ich bin lustlos	_____	interessiert
Ich bin ängstlich	_____	gelassen
Ich bin hellwach	_____	schläfrig

Nach dem Test:

Ich bin **hellwach** _____ **schläfrig**

Name _____ Datum _____ Uhrzeit _____ Testform _____ Code _____

© BKR-Regensburg1998

Danksagung

Ich danke zunächst dem Direktor des Max-Planck-Instituts, Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Florian Holsboer, der unsere Studie durch seine Schirmherrschaft unter anderem finanziell, räumlich und sachkundig unterstützt hat. Mein besonderer Dank gilt auch PD Dr. Elisabeth Frieß für ihre freundliche und umfassende Betreuung, die mir die Feinheiten wissenschaftlichen Arbeitens nahegebracht hat und mir jederzeit sowohl professionell als auch menschlich mit Rat und Tat zur Seite stand.

Des Weiteren danke ich PD Dr. Alexander Yassouridis für die kompetente Durchführung der statistischen Analyse, Dr. Adam Wichniak, der mit PD Dr. Elisabeth Frieß die Studie geplant und initialisiert hat, Urte Ambrosius, die gemeinsam mit mir unsere Probanden rekrutiert und betreut hat und mit mir zusammen die Organisation, Auswertungen und Aufbereitung der Daten durchgeführt hat.

Ich danke dem Team des Schlaflabors um Christine Zitzmann, Birte Balzer, Luise Vogl und Werner Laimgruber für ihre professionelle technische Assistenz, die Organisation und Durchführung der polysomnographischen Aufzeichnungen.

Ich danke außerdem der Gruppe um Juliane Winckelmann, die für unser Projekt zuverlässig und fachkundig die Zygotenbestimmung durchgeführt hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern des Max-Planck-Instituts und Teamkollegen für die außerordentlich gute Zusammenarbeit und die freundschaftliche und geduldige Hilfe.

Ein großes Dankeschön geht an dieser Stelle auch an alle Zwillinge, die sich für unsere Studie zur Verfügung gestellt haben.

Besonders herzlicher Dank geht an meine Familie und engen Freunde, die mich jederzeit mit Rat, Geduld und großem Beistand unterstützt haben, mir unermüdlich zur Seite standen und mich immer wieder aufgemuntert haben.