

Aus der Medizinische Klinik und Poliklinik V der Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Aus dem Schlaflabor der Pneumologie

Leitung: Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber

**Vergleich von Schlafarchitektur und Parameter der Schlafqualität bei
Patienten/innen mit Chronic Fatigue Syndrome und gesunden
Kontrollpersonen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der

Medizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilian-Universität zu München

Vorgelegt von

Christina Wenzelburger-Sinner

aus Tübingen

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. R. M. Huber

Mitberichterstatter:

Priv. Doz. Dr.med. Rainald Fischer

Dekan:

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

Tag der mündlichen Prüfung:

3.7.2014

München, Paris, Stuttgart.

A mes amours- à Emilia & Florentine

Inhaltsverzeichnis

<u>Titelblatt vorne</u>	<u>Seite 1</u>
<u>Titelblatt hinten</u>	<u>2</u>
<u>Widmung</u>	<u>3</u>
<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>4-8</u>
<u>1. Einleitung</u>	<u>9-23</u>
1.1 <u>Begriff CFS und Historie</u>	<u>9-10</u>
1.2 <u>Diagnostik und Klassifikation von CFS</u>	<u>10-15</u>
1.3 <u>Komorbidität und Ausschlusskriterien für die Diagnose CFS</u>	<u>16-17</u>
1.4 <u>Epidemiologie</u>	<u>17</u>
1.5 <u>Ätiologie</u>	<u>17-22</u>
1.5.1 <u>Mikrobiologische Theorie</u>	<u>17</u>
1.5.2 <u>Immunologische Theorie</u>	<u>18</u>
1.5.3 <u>Theorie eines substantiellen Korrelates in der Bildgebung</u>	<u>18</u>
1.5.4 <u>Neuroendokrinologische Theorie</u>	<u>19</u>
1.5.5 <u>Theorie der primären psychiatrischen/psychosomatischen Theorie</u>	<u>19-20</u>
1.5.6 <u>Theorie der primär zugrundeliegenden Schlafstörung</u>	<u>20</u>
1.5.7 <u>Weitere Theorien wie z.B. die eines zugrundeliegenden seronegativen Sjögrensyndroms oder die einer neurogen vermittelten Hypotension</u>	<u>21</u>
1.5.8 <u>Stresstheorie-Hypothese</u>	<u>21-22</u>

1.6 <u>Therapie</u>	<u>Seite 22</u>
1.7 <u>Überleitung und Ziel der Studie</u>	<u>22-23</u>
<u>2. Material und Methoden</u>	<u>24-40</u>
2.1 <u>Charakterisierung des Patientenkollektives (chronic fatigue Patienten)</u>	<u>24-25</u>
2.2 <u>Charakterisierung der Kontrollgruppe</u>	<u>25-26</u>
2.3 <u>Charakterisierung des Schlaflabors</u>	<u>26-27</u>
2.4 <u>Charakterisierung der Messung</u>	<u>27-35</u>
2.4.1 <u>Elektrophysiologie</u>	<u>27-31</u>
2.4.1.1 <u>Elektroencephalogramm (EEG)</u>	<u>27-29</u>
2.4.1.2 <u>Elektrooculogramm (EOG)</u>	<u>30</u>
2.4.1.3 <u>Elektrokardiogramm (EKG)</u>	<u>30-31</u>
2.4.1.4 <u>Elektromyogramm (EMG) des Musculus mentalis/submentalis</u> <u>und des Musculus tibialis anterior/gastrocnemius</u>	<u>31</u>
2.4.2 <u>Visuelle Aufzeichnung mittels Infrarotkamera zur</u> <u>Videodokumentation</u>	<u>32</u>
2.4.3 <u>Respiratorische Parameter</u>	<u>33-35</u>
2.4.3.1 <u>Pulsoxymetrie</u>	<u>33</u>
2.4.3.2 <u>Schnarchmikrofon</u>	<u>33-34</u>
2.4.3.3 <u>Atemflowmessung an Mund und Nase</u>	<u>34</u>
2.4.3.4 <u>Messung der atemabhängigen Thorax-und Abdomenexkursion</u>	<u>34-35</u>
2.4.3.5 <u>Erfassung der Körperlage</u>	<u>35</u>

2.5 <u>Charakterisierung der angewandten statistischen Methoden sowie</u>	
<u>Software und Hardware</u>	Seite 36
2.6 <u>Allgemeines zur Vorgehensweise</u>	36-37
2.7 <u>Erläuterung einiger Begriffe und untersuchter Variablen</u>	37-40
3. Ergebnisse:	41-55
3.1 <u>CFS und Kontrolle nach Zahl, Alter, Geschlecht</u>	
<u>und BMI (Body-Mass-Index)</u>	41-43
3.1.1 CFS und Kontrolle nach Zahl und Alter (absolut)	41
3.1.2 CFS und Kontrolle nach Geschlecht	42
3.1.3. CFS und Kontrolle nach BMI (Body Mass-Index)	42
3.1.4. CFS und Kontrolle nach BMI, absolut und relativ	43
3.2 <u>Schlafeffizienz, Wach nach Schlafbeginn, zusammenhängender Schlaf</u>	44-45
3.2.1 Schlafeffizienz und -erhaltungseffizienz der CFS- und Kontrollgruppe	44
3.2.2 Wach nach Schlafbeginn in Minuten CFS und Kontrolle	45
3.2.3 Durchschnittlich zusammenhängender Schlaf der CFS- und Kontrollgruppe	45
3.3 <u>Schlaflatenz und REM-Latenz</u>	46-47
3.3.1 Absolute Schlaf- und REM-Latenz (min.) bei CFS-Patienten und Kontrollpersonen	46
3.3.1 Absolute Latenz (min.) der Schlafstadien des Non-REM (NREM)- und REM- Schlafes von CFS und Kontrolle	47

3.4 Schlafarchitektur Seite 48-50

3.4.1 Relative Verteilung von Wach, Non-REM- und REM-Schlaf in
Prozent der TIB (Zeit im Bett) sowie in % des Schlafes
(Schlaf = TIB-Wach) von CFS und Kontrolle 48-49

3.4.2 Absolute Zeit in Minuten an der TIB (=Zeit im Bett) von
REM-Schlaf, Non-REM- Schlafstadien und Wachstadium
von CFS und Kontrolle 49

3.4.3 Absoluter Anteil REM-/Non-REM-Schlaf von CFS und Kontrolle 50

3.4.4 Absolute Gesamtschlaf- und /-wachzeit in h an der TIB von
CFS und Kontrolle 50

3.5 Arousals und zusammenhängender Schlaf zwischen 2 Arousals 51-52

3.5.1 Spontan-und Gesamtarousal Index/h für CFS und Kontrolle 51

3.5.2 Dauer des zusammenhängenden Schlafes in Minuten zwischen
zwei Arousals von CFS und Kontrolle, jeweils aufgeführt als
prozentualer Anteil am Gesamtschlafes von CFS- und Kontrollgruppe 52

3.6 Alpha-Delta-Schlaf	Seite 53-55
<u>3.6.1 Prozentualer Anteil von Alpha-Wellen im Stadium 2,3,4</u>	
<u>bei CFS und Kontrolle</u>	<u>53</u>
<u>3.6.2 Prozentualer Anteil von Alpha-Wellen im Stadium 1, Wach</u>	
<u>und REM bei CFS und Kontrolle</u>	<u>54</u>
<u>3.6.3 Absolute Anzahl der Personen aus CFS und Kontrolle mit</u>	
<u>einem alpha-Prozentsatz > 25% in Stadium 2, 3 und 4</u>	<u>54</u>
<u>3.6.4 Prozentualer Anteil von Delta-Wellen an Schlafstadium 2,3,4</u>	
<u>bei CFS und Kontrolle</u>	<u>55</u>
<u>4. Diskussion</u>	<u>56-69</u>
<u>5. Zusammenfassung</u>	<u>70-72</u>
<u>6. Literaturliste</u>	<u>73-80</u>
<u>7. Verzeichnis der Abkürzungen in alphabetischer</u>	
<u>Auflistung</u>	<u>81-82</u>
<u>Danksagung</u>	<u>83</u>
<u>Lebenslauf</u>	<u>84-85</u>

1. Einleitung:

1.1 Begriff CFS und Historie:

Die Bezeichnung „chronic fatigue syndrome“, CFS, stammt aus dem angloamerikanischen Raum und entspricht sinngemäß übersetzt am ehesten einer chronischen abnormen Ermüdbarkeit oder Erschöpfbarkeit (Späth M, 2002).

In der International Classification of Diseases der WHO (ICD 10) ist CFS als "chronisches Müdigkeitssyndrom" mit den Unterbegriffen benigne myalgische Encephalomyelitis und postvirales Müdigkeitssyndrom unter den Krankheiten des Nervensystems als G 93.3 eingeordnet.

Der unter CFS "chronic fatigue syndrome" zusammengefasste Symptomenkomplex (siehe unten) wurde Ende 1980, Anfang 1990 vermehrt bekannt- unter anderem durch prominente Patienten wie z.B. den an CFS erkrankten Fußballprofi Olaf Bodden, über dessen Schicksal auch ein Film entstand ("Der müde Stürmer" aus der ZDF Reihe 37°).

Anfänglich wurde über das Syndrom aus den Industrienationen berichtet, dann auch aus den Entwicklungsländern (Patel et al., 2005: "chronic fatigue in developing countries").

Das Hauptsymptom der Müdigkeit/Erschöpfung, die ab einem bestimmten Zeitpunkt beginnt und persistiert, wurde bereits viel früher unter anderen Namen beschrieben:

1869 beschrieb Béard die „Neurasthenie“ (Béard GM et al., 1869). Hierbei handelte es sich um tiefgreifende somatische oder als solche empfundene Störungen ohne biologisches Korrelat in zeitlichem Zusammenhang mit physischen oder emotionalen Stressereignissen.

1934 brach in Los Angeles im General Hospital eine Epidemie der myalgischen Encephalitis (ME) aus.

1956 wurde in England im Journal of Medicine erstmals über benigne ME, Iceland disease und epidemic neuromyasthenia publiziert (Acheson ED, 1959).

Die aktuellen Bezeichnungen sind chronic fatigue syndrome (=CFS), Erschöpfbarkeitssyndrom sowie in Großbritannien ME (=myalgische Encephalomyelitis) oder in den USA CFIDS (=chronic fatigue and immune dysfunction) und in Japan LNKS (=low natural killer cell syndrome). Die unterschiedlichen Bezeichnungen sind teilweise Ausdruck des Bestrebens der ätiologischen Zuordnung oder vom Wunsch nach der entsprechenden Einordnung/Wertung der Erkrankung bestimmt: So gilt ME als neurologische und nicht als psychiatrische Diagnose und wird deshalb z.B. von manchen Selbsthilfegruppen bevorzugt. CFIDS und LNKS gehen schon in die Richtung pathophysiologischer Beschreibung. Für internationale Studien wurde der Begriff CFS festgelegt.

1.2 Diagnostik und Klassifikation von CFS:

Einleitend lässt sich sagen, dass sich kein Test oder Marker zur Diagnosesicherung fand. CFS ist eine Ausschlussdiagnose.

1994 wurden die überarbeiteten Klassifikationskriterien des US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (Fukuda K et al., 1994) als Diagnosekriterien für CFS und als Standard für den wissenschaftlichen Umgang mit CFS etabliert, überarbeitet 2008 und 2009.

Vorausgegangen waren 1988 die Holmes-Kriterien (Holmes G, 1988). Zwischenzeitlich gibt es australische Diagnosekriterien (Carruthers BM et al., 2003).

In den internationalen CFS-Studien erfolgte der Studieneinschluss und die Diagnosestellung meist weiterhin nach Fukuda et al., weshalb die Klassifikationskriterien in der Originalversion hier genannt werden:

CDC Definition for Chronic Fatigue Syndrome (Fukuda 1994, CDC 2008)

Guidelines for the evaluation and study of CFS:

A thorough medical history, physical examination, mental status examination, and laboratory tests must be conducted to identify underlying or contributing conditions that require treatment.

Diagnosis or classification cannot be made without such an evaluation. Clinically evaluated, unexplained chronic fatigue cases can be classified as chronic fatigue syndrome if the patient meets both the following criteria:

1. 1. Clinically evaluated, unexplained persistent or relapsing chronic fatigue that is of new or definite onset (i.e., not lifelong), is not the result of ongoing exertion, is not substantially alleviated by rest, and results in substantial reduction in previous levels of occupational, educational, social, or personal activities.

1. 2. The concurrent occurrence of four or more of the following symptoms:

- substantial impairment in short-term memory or concentration;
- sore throat;
- tender lymph nodes;
- muscle pain;
- multi-joint pain without swelling or redness;
- headaches of a new type, pattern, or severity;
- unrefreshing sleep; and
- post-exertional malaise lasting more than 24 hours.

These symptoms must have persisted or recurred during 6 or more consecutive months of illness and must not have predated the fatigue.

Die Leitlinien zur Diagnostik und Untersuchung des CFS¹ empfehlen zuerst einmal eine Ausschlussdiagnostik mit umfassender körperlicher und labortechnischen Untersuchungen. Sollten sich dabei keine anderen, behandelbaren Ursachen für die Müdigkeit ergeben, so kann CFS diagnostiziert werden falls es sich um eine neu aufgetretene Müdigkeit ohne erkennbare andere Ursachen handelt, die sich auch durch Schlafen nicht bessert, das Tun der Betroffenen deutlich beeinträchtigt und zudem vier oder mehr der oben genannten Symptome auftreten. Entscheidend ist auch noch die Dauer der Symptomatik: sie sollte mindestens sechs Monate anhaltend oder immer wieder auftreten.

Conditions that exclude a diagnosis of CFS

2. 1. Any active medical condition that may explain the presence of chronic fatigue, such as untreated hypothyroidism, sleep apnea and narcolepsy, and iatrogenic conditions such as side effects of medication.

2. 2. Some diagnosable illnesses may relapse or may not have completely resolved during treatment. If the persistence of such a condition could explain the presence of chronic fatigue, and if it cannot be clearly established that the original condition has completely resolved with treatment, then such patients should not be classified as having CFS. Examples of illnesses that can present such a picture include some types of malignancies and chronic cases of hepatitis B or C virus infection.

2. 3. Any past or current diagnosis of a major depressive disorder with psychotic or melancholic features;

- bipolar affective disorders
- schizophrenia of any subtype
- delusional disorders of any subtype
- dementias of any subtype
- anorexia nervosa
- or bulimia nervosa

2. 4. Alcohol or other substance abuse, occurring within 2 years of the onset of chronic fatigue and any time afterwards

2. 5. Severe obesity as defined by a body mass index [body mass index = weight in kilograms ÷ (height in meters)²] equal to or greater than 45. [Note: body mass index values vary considerably among different age groups and populations. No "normal" or "average" range of values can be suggested in a fashion that is meaningful. The range of 45 or greater was selected because it clearly falls within the range of severe obesity.]

Any unexplained abnormality detected on examination or other testing that strongly suggests an exclusionary condition must be resolved before attempting further classification.

Hier werden die Bedingungen näher erläutert, die zum Ausschluss der Diagnose CFS führen.

Dies können andere Krankheiten oder körperliche Gegebenheiten sein, die auch mit Müdigkeit einhergehen. Aufgeführt werden unbehandelte Erkrankungen, iatrogene Ursachen, unzureichend behandelte Erkrankungen oder Rezidive unter Therapie, ausserdem eine melancholische oder psychotische Depression (aktuell oder in der Vorgeschichte) und andere psychischen Erkrankungen. Zu den Ausschlussdiagnosen gehören auch Alkoholabusus und Substanzenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahre sowie starkes Übergewicht. Sobald sich ein Hinweis auf eine Ausschlussbedingung ergibt, muss diesem nachgegangen werden.

Conditions that do not exclude a diagnosis of CFS

3. 1. Any condition defined primarily by symptoms that cannot be confirmed by diagnostic laboratory tests, including fibromyalgia, anxiety disorders, somatoform disorders, nonpsychotic or melancholic depression, neurasthenia, and multiple chemical sensitivity disorder.
3. 2. Any condition under specific treatment sufficient to alleviate all symptoms related to that condition and for which the adequacy of treatment has been documented. Such conditions include hypothyroidism for which the adequacy of replacement hormone has been verified by normal thyroid-stimulating hormone levels, or asthma in which the adequacy of treatment has been determined by pulmonary function and other testing.
3. 3. Any condition, such as Lyme disease or syphilis, that was treated with definitive therapy before development of chronic symptoms.
3. 4. Any isolated and unexplained physical examination finding, or laboratory or imaging test abnormality that is insufficient to strongly suggest the existence of an exclusionary condition. Such conditions include an elevated antinuclear antibody titer that is inadequate, without additional laboratory or clinical evidence, to strongly support a diagnosis of a discrete connective tissue disorder.

Nun wird noch etwas genauer aufgeführt, welche Diagnosen oder Bedingungen nicht die Diagnose CFS ausschliessen. Genannt werden Syndrome, die nicht mit Labortests nachweisbar sind (z.B. MCS=vielfache Chemikalienunverträglichkeit, Fibromyalgie..); desweiteren Grunderkrankungen oder Infektionen, die ausreichend behandelt wurden oder vor Müdigkeitsbeginn zu Ende behandelt wurden. Auch einzelne Auffälligkeiten in den Untersuchungen, die nicht weiter eingeordnet werden können, stellen keine Ausschlussdiagnose dar; ein Beispiel hierfür ist eine isolierte Erhöhung des antinukleären Antikörpertiters.

A note on the use of laboratory tests in the diagnosis of CFS

A minimum battery of laboratory screening tests should be performed. Routinely performing other screening tests for all patients has no known value. However, further tests may be indicated on an individual basis to confirm or exclude another diagnosis, such as multiple sclerosis. In these cases, additional tests should be done according to accepted clinical standards.

The use of tests to diagnose CFS (as opposed to excluding other diagnostic possibilities) should be done only in the setting of protocol-based research. The fact that such tests are investigational and do not aid in diagnosis or management should be explained to the patient.

In clinical practice, no tests can be recommended for the specific purpose of diagnosing chronic fatigue syndrome. [Emphasis added.] Tests should be directed toward confirming or excluding other possible clinical conditions. Examples of specific tests that do not confirm or exclude the diagnosis of chronic fatigue syndrome include serologic tests for Epstein-Barr virus, enteroviruses, retroviruses, human herpesvirus 6, and *Candida albicans*; tests of immunologic function, including cell population and function studies; and imaging studies, including magnetic resonance imaging scans and radionuclide scans (such as single-photon emission computer tomography and positron emission tomography).

Zuletzt wird noch empfohlen, das Screeningprogramm für CFS auf wenige Labortests zu beschränken. Zusätzliche Untersuchungen sollten nur durchgeführt werden falls sich einmal ein Verdacht auf eine bestimmte Erkrankung (z.B. Multiple Sklerose) ergeben sollte oder zu Forschungszwecken (dies sollte dem Patienten dann auch in diesem Zusammenhang vermittelt werden). Es wird nachdrücklich darauf hingewiesen, dass es keinen spezifischen Marker oder Test gibt zur Diagnose von CFS.

Nochmals auf deutsch (Späth M, 2002) zusammengefasst beinhaltet diese Klassifikation also ein Hauptkriterium und 8 Nebenkriterien, von denen mindestens 4 erfüllt sein müssen:

Das Hauptkriterium besteht aus unerklärbarer Erschöpfbarkeit/Müdigkeit oder leichter Ermüdbarkeit über mindestens 6 Monate,

- die neu aufgetreten ist,
- nicht Folge einer chronischen Belastungssituation ist,
- unter Bettruhe nicht deutlich rückläufig ist und
- so ausgeprägt ist, dass die durchschnittliche Leistungsfähigkeit deutlich reduziert ist.

(Das unspezifische Symptom der Erschöpfung gehört zu einer Vielzahl physischer und psychischer Erkrankungen und bedarf bei Hinweis auf eine spezifische Erkrankung der Diagnostik durch einen Spezialisten wie z.B. bei Lymphadenopathie–Ultraschalluntersuchung, ggf. hämato-onkologischer Vorstellung oder den Ausschluss einer primären Schlafstörung mittels Polysomnographie).

Für die Nebensymptome gilt, dass sie frühestens mit Beginn der Erschöpfung aufgetreten sein dürfen, mindestens über 6 Monate persistieren oder rezidivierend nebeneinander bestanden haben (von den folgenden müssen mindestens 4 zutreffen):

- Halsschmerzen
- schmerzhafte cervikale oder axilläre Lymphknotenschwellungen
- Muskelschmerzen
- wandernde Arthralgien (ohne Hinweis auf eine Entzündung)
- neu aufgetretene Kopfschmerzen
- Konzentrationsschwierigkeiten und Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
- keine Erholung durch Schlaf
- verlängerte (>24 h) generalisierte Müdigkeit nach früher tolerierten Beanspruchungen

1.3 Komorbidität und Ausschlusskriterien für die Diagnose CFS:

Laut M. Sharpe et al., 1997, ist bei Erfüllung der oben genannten Haupt- und Nebenkriterien ein Ausschluss von Fibromyalgie, Angsterkrankung, Somatisierungsstörung, reaktiver Depression, Neurasthenie und "multiple chemical sensitivity disorder" (MCS), nicht nur nicht notwendig (siehe Kriterien nach Fukuda et al.) sondern auch aufgrund der Ähnlichkeit des klinischen Erscheinungsbildes kaum möglich.

Gemäss Sharpe M et al., 1997, können diese Erkrankungen als Subgruppen, Miterkrankung oder gar als Idiome verstanden werden, was eine recht große Vielfalt an CFS-Kohorten für Studien erlaubt.

2008 veröffentlichten Togo F et al. eine Studie, in der über eine Nacht der Schlaf von 26 CFS-Patientinnen mit dem Schlaf von 26 gesunden Frauen verglichen wurde. In der CFS-Gruppe befanden sich 12 Patientinnen mit und 14 Patientinnen ohne Fibromyalgie. Die Gesamtkohorte der CFS-Patientinnen hatten im Vergleich zu den gesunden Frauen eine verringerte Gesamtschlafzeit, eine geringere Schlafeffizienz und weniger REM-Schlaf. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen CFS-Patientinnen mit und ohne Fibromyalgie, so dass diese CFS-Gesamtkohorte hinsichtlich der Untersuchungsergebnisse Schlaf in dieser Studie homogen erschien.

Bemerkenswert ist ein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen hinsichtlich zweier anderer Subgruppen: Mittels Fragebögen wurde die subjektive Müdigkeit vor und nach der beobachteten Nacht erhoben und eine Einteilung vorgenommen in zwei Gruppen. Die eine Subgruppe fühlte sich nach dem untersuchten Nachtschlaf müder, die andere erholter als am Vorabend. Die morgens nach dem Schlafen erschöpfere Subgruppe zeigte in der Auswertung der Polysomnographie kürzere Intervalle ununterbrochenen Schlafes.

Anhand dieser Studie wurde gezeigt, dass die Ergebnisse der polysomnographischen Untersuchungen von "reinen" CFS-Patientinnen und solchen mit Fibromyalgie nicht signifikant unterschiedlich waren. Polysomnographisch ergab sich hier also kein Anhalt dafür, Fibromyalgie als Ausschlusskriterium für die Diagnose CFS zu behandeln. Auch die von Fukuda et al. 1994 festgelegten Kriterien (s.o.) sehen Fibromyalgie nicht als Ausschlussdiagnose für CFS.

Ausschlussdiagnosen nach den Kriterien von Fukuda et al. (s.o.) sind primäre bislang undiagnostizierte und unbehandelte Erkrankungen wie z.B. konsumierende Erkrankungen,

Hypothyreose, Schlafapnoe, Narkolepsie..., die im Rahmen der diagnostischen Einordnung ausgeschlossen werden sollten; des weiteren Suchterkrankungen und Substanzenmissbrauch im nahen zeitlichen Zusammenhang mit der Fatiguesymptomatik, starkes Übergewicht, psychiatrische Erkrankungen wie z.B. Depression mit psychotischen oder melancholischen Episoden, Essstörungen, Psychosen..., näheres siehe unter den oben genannten Fukudakriterien.

1.4 Epidemiologie:

Die Prävalenz von CFS liegt zwischen 0,5-3% (Späth M, 2002) oder laut einem Artikel im Lancet 2006 zwischen 0,2-6% (Prins B et al., 2006). In den meisten Studien waren 75% der CFS-Patienten Frauen, das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn lag zwischen 29 und 35 Jahren, die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 3 bis 9 Jahren (Cairns R et al., 2005). Ältere Zahlen beschreiben einen höheren Altersgipfel der Erkrankung zwischen 40 und 50 Jahren (Buchwald D et al., 1995, Wesseley S et al., 1997).

1.5 Ätiologie:

Es existieren und existierten mannigfaltige Theorien zur Ätiologie, die sich allesamt bislang nicht einheitlich bestätigten bzw. keine Markerqualität darstellen.

Auch nach Durchführung zahlreicher Studien mit teilweise sich widersprechenden Ergebnissen bleibt vor allem die syndromatische Beschreibung die übereinstimmende Komponente.

1.5.1 Mikrobiologische Theorie:

Anamnestisch beschreiben die meisten CFS-Patienten den Beginn des Fatiguesyndroms mit einer Infektion.

Als krankheitsauslösende Erreger standen und stehen zur Diskussion Epstein-Barr-, Herpes-, Bornaviren, Candida (Behan PO et al., 1988 und 1993; Gow JW et al., 1994; Nakaya T et al., 1999; Reeves WC et al., 2000) und Borrelia burgdorferi (Schutzer SE et al., 1999). Jedem positiven Studienergebnis stand ein negatives gegenüber (Späth M, 2002). Außerdem wurden noch Coxsackie B Virus, Ross River virus, Retro-, Enteroviren und im speziellen HHV-6 als mögliche Auslöser erwähnt (Komaroff AL, 2006).

1.5.2 Immunologische Theorie:

Es existiert die Überlegung einer Fehlfunktion des Immunsystems. Dies wird deutlich in der amerikanischen Bezeichnung des CFS', nämlich CFIDS (= chronic fatigue and immune dysfunction syndrome). Auch die japanische Bezeichnung des CFS': LNKS (= low natural killer cells syndrome) weist auf Veränderungen im Immunsystem hin: hier die einer verminderten Zahl natürlicher Killerzellen. Des Weiteren wird eine eingeschränkte Funktion natürlicher Killerzellen vermutet. Weiterhin werden beschrieben: verminderte zirkulierende Immunkomplexe und Autoantikörper (Vernon, SD et al., 2005), veränderte Immunglobulintiter und erhöhte Titer von antiviralen Antikörpern, Veränderungen im Bereich der Oberflächenantigene, der Interferonaktivität, der Interleukin-2 und CD4/CD8 Ratio... bislang zeigte sich jedoch kein einheitliches Ergebnis (Späth M, 2002, Vollmer-Conna U et al., 2007).

Ein weiterer Ansatz ist eine ausgeprägtere Aktivierung der Immunabwehrprozesse über 2-5 A Synthetase/Ribonuklease L (de Meirleir K et al., 2000); die biologische Signifikanz bleibt jedoch unklar.

Die chronische Virusinfektion als Ätiologie des CFS bleibt weiterhin eine Hypothese.

1.5.3 Theorie eines substantiellen Korrelates in der Bildgebung:

Da die konventionelle neurologische Diagnostik (EEG, EMG, ENG) keine Pathologie zeigte, die Patienten jedoch über Symptome im Sinne einer funktionalen ZNS-Störung klagten (z.B. Konzentrationsstörungen), wurde die moderne Bildgebung mittels MRT, SPECT und PET bemüht. Es zeigten sich Veränderungen, die als Demyelinisierungsherde oder Durchblutungsstörungen interpretiert wurden ohne eindeutige pathogenetische Relevanz (Brooks JC et al., 2000; Ichise M et al., 1992; Schwartz RB et al., 1994). In einer Studie mit kleiner Fallzahl (28 CFS-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen) waren in den cMRTs der CFS-Patienten weniger graue Substanz zu verzeichnen (de Lange FP et al., 2004). In einer anderen Untersuchung wiesen die cMRTs der CFS-Patienten größere Volumina der Seitenventrikel im Vergleich zu jenen der gesunden Kontrollgruppe auf (Lange G et al., 2001), was als indirekter Hinweis auf verringerte weiße Substanz gilt. Auch hier gibt es keine einheitlichen Ergebnisse.

1.5.4 Neuroendokrinologische Theorie:

Da die Symptome des CFS denjenigen eines chronischen Stresszustandes ähneln, wurde das Augenmerk auf Störungen auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (=HPA-Achse), dem endokrinen Stresssystem des Menschen gelegt, das bislang nur teilweise erforscht ist. Hinsichtlich des CFS‘ zeigten sich teilweise widersprüchliche Untersuchungen zu Interaktionen mit dem Serotonin- (5HAT-)-System, Hinweise auf Hypokortisolismus (z.B. Cleare AJ et al., 1999 und 2003 und Rowe PC et al., 2001), veränderte IGF (insulinlike growth factor) 1-Konzentrationen (Allain TJ et al., 1997 und Bennett AL et al., 1997) und verstärkte zerebrale Serotonineffekte (Sharpe M et al., 1997). Diese neuroendokrinologischen Interaktionen beeinflussen auch das Immunsystem. Bislang wurde noch kein hinreichend eindeutiges pathogenetisches Erklärungsmodell für CFS gefunden in diesem komplexen Zusammenspiel. Des weiteren sind die beschriebenen Veränderungen nicht spezifisch für CFS und werden teilweise auch bei "reinen" Fibromyalgiepatienten (also Patienten, die nicht an CFS erkrankt sind, sondern bei denen Fibromyalgie diagnostiziert wurde) und depressiven Patienten gefunden.

1.5.5 Theorie der primären psychiatrischen/psychosomatischen Ätiologie:

Aufgrund der klinischen Symptomatik wird und wurde auch an eine primär psychiatrische Erkrankung gedacht, am ehesten an somatoforme oder depressive Störungen. Jedoch steht der meist abrupte Beginn der Erkrankung an CFS nach einem Infekt damit nicht ganz im Einklang. Des weiteren ist eine Depression mit Melancholie oder psychotischen Anteilen neben anderen psychiatrischen Diagnosen (wie z.B. affektiven Störungen) laut den oben genannten Kriterien nach Fukuda eine Ausschlussdiagnose von CFS.

In den Untersuchungsergebnissen von Nix et al., 1998, der Angst-/Zwangs- und Wahnstörungen, insbesondere hypochondrischen Wahn bei Vorliegen von CFS-Symptomatik und Kontrollpersonen evaluierte war nie das CFS-Gesamtkollektiv auffällig, lediglich Subgruppen (Nix WA et al., 1998). Auch hier sei wieder darauf verwiesen, dass es sich bei diesen psychiatrischen Diagnosen eigentlich laut den Fukuda-Kriterien für CFS um Ausschlusskriterien handelte.

Einen weiteren Ansatz zeigten White et al. im Lancet 2001 auf mit der Erkenntnis, dass in Abhängigkeit von der psychiatrischen Vorgeschichte Patienten nach einem viralen Infekt (am

ehesten im Sinne eines life events, Anmerkung der Autorin) eine Stimmungsstörung entwickeln oder nicht. Analog dazu war das Symptom Fatigue mehr oder weniger ausgeprägt in Abhängigkeit von der körperlichen Fitness vor einer EBV- Infektion.

Eine depressive Verstimmung der CFS-Patienten ist wohl eher nicht als ursächlicher Faktor zu betrachten, sondern in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihres Auftretens als sekundär zu werten: Als Folge einer chronischen Erkrankung mit teilweise ausgeprägten Einschnitten in den psychosozialen Lebensbereich nach Erkrankungszeitpunkt (wie es bei Patienten mit CFS nicht selten vorkommt, z.B. Arbeitsunfähigkeit der Patienten nach Erkrankung).

Eine depressive Verstimmung stellt kein Ausschlusskriterium (s.o.) für die Diagnose CFS dar.

1.5.6 Theorie der primär zugrundeliegenden Schlafstörung:

Die erklärende Ursache für das Hauptsymptom der Erschöpfbarkeit, "fatigue", wird und wurde auch im Nachtschlaf gesucht, indem die Quantität und die Qualität des Schlafes der CFS-Patienten untersucht wurden.

Eine primäre Schlafstörung wie z.B. ein obstruktives Schlafapnoesyndrom bedeutet zudem ein Ausschlusskriterium für die Diagnose CFS nach Fukuda et al.. In einer prospektiven Studie von CFS-Patienten und Probanden zeigte sich nach Aulich K, 2005, eine geringe Zahl sowohl unter den Gesunden (3 von 31) als auch bei den an CFS Erkrankten (3 von 39), die in der Polysomnographie Hinweise auf ein Schlafapnoesyndrom zeigten.

Polysomnographien von CFS-Patienten zeigten in Studien eine verringerte Schlafeffizienz mit längeren Wachphasen nach dem initialen Einschlafen (Sharpley A et al., 1997). Vor allem jene Patienten, die sich wenig erholt nach dem Schlaf fühlten, zeigten kürzere Intervalle ununterbrochenen Schlafes (Togo F et al., 2008). Auch in einer weiteren Untersuchung zeigte sich kein Hinweis, dass der Tagesmüdigkeit eine primäre Schlafstörung zugrunde liegt; es wurde erneut eine verminderte Schlafeffizienz beschrieben, ein erhöhter Mikroarousal-Index im Vergleich zu gesunden Personen (Neu D et al., 2009) jedoch auch vermehrter Tiefschlaf in der Gruppe der CFS-Patienten.

1.5.7 Weitere Theorien wie z.B. die eines zugrundeliegenden seronegativen Sjögrensyndroms oder die einer neurogen vermittelten Hypotension:

In einer vergleichenden Studie war der Anteil der Personen mit Symptomen eines seronegativen Sjögren Syndroms unter den CFS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Personen deutlich erhöht: 55% der CFS-Patienten wiesen diese auf, 0% der Gesunden (Sirois DA et al., 2001). Die Fallzahl war jedoch gering mit 25 CFS-Patienten und 18 Gesunden.

Hinweise auf eine neurogen vermittelte Hypotension mit pathologischen Ergebnissen der Kipptischuntersuchung bei 77% der CFS-Patienten zeigten sich in einer Studie mit 600 CFS-Patienten, jedoch ohne Vergleichsgruppe (Rowe PC et al., 1998).

1.5.8 Stresstheorie- Hypothese:

Was sich bei den CFS-Patienten übereinstimmend zeigte waren Stoffwechselbedingungen, die einem länger andauernden Stresszustand entsprechen. Die wiederholte oder langanhaltende Applikation des gleichen Stressors bewirkt eine immer schwächere Antwort der hypothalamo-hypophysio-adrenalen Achse, der Habituation (Schmidt, Thews, "Physiologie des Menschen"). Diese Habituation zeigte ihr Korrelat in Studien, in denen CFS-Patienten auch unter erhöhter ACTH-Ausschüttung niedrige Cortisolspiegel aufwiesen (s.o.).

Die entsprechenden Symptome einer längerwährenden Stresssituation mit verminderten Cortisolspiegeln können sich z.B. mit verminderter Schmerztoleranz, erhöhter Infektneigung (antiphlogistische Funktion des Cortisols) zeigen, ähnlich den Symptomen des chronic fatigue syndrome's; somit vielleicht ein chronic stress Syndrom?! Diese Überlegung wird unterstützt von der bislang einzigen übereinstimmend erfolgreichen Behandlungstrategie des CFS, die im Grunde aus Copingmethoden einer Stress-Situation bestehen wie z.B. einem verhaltenstherapeutischen Ansatz mit Erlernen von Entspannungstechniken und regelmäßiger gemäßiger körperlicher Aktivität (Prins J B et al., 2006; Mc Crone P et al., 2004).

Ob jedoch zuerst die physische und psychische Stresssituation bestand, sich chronifizierte und dann die Symptome hervorrief, die unter CFS beschrieben sind oder ob bei CFS-Patienten primär eine verminderte Stresstoleranz existiert (z.B. über eine Störung im neuroendokrinen Kreislauf, inadäquater Ankurbelung des serotoninen Systems...), die eines Tages das Syndrom in seiner

klinischen Ausprägung durch ein Stressereignis, getriggert z.B. durch einen stattgehabten Infekt, zutage treten lässt, ist momentan weiterhin unklar. Somit bleibt es bei der Stresstheorie wieder bei einem syndromatischen Element ohne primär ätiologischen Anspruch.

1.6 Therapie:

Die unterschiedlichen ätiologischen Ansätze hatten natürlich auch die entsprechenden therapeutischen Ansätze zur Folge wie z.B. Therapie mit niedrigdosiertem Hydrokortison, SSRI, Immunsuppression, -modulation, Supplementierung mit Vitaminen, Mineralstoffen... mit ebenso gering eindeutigen Ergebnissen wie die ätiologischen Ansätze (Späth M, 2002).

In Bezug auf die Therapie hat sich generell eine Verhaltenstherapie mit Erlernen von Copingmethoden bewährt (Sharpe M et al., 1997) und eine gemässigte körperliche, graduierte Aktivität (Sharpe M et al., 1997).

Körperliche Schonung über einen zu langen Zeitraum hat ungünstige Auswirkungen auf das neuromuskuläre System (Booth F, 1987).

1.7 Überleitung und Ziel der Studie:

Das Hauptsymptom des CFS, nämlich die ausgeprägte Ermüdbarkeit war Anlass, den Nachtschlaf der CFS-Patienten im Schlaflabor zu untersuchen zur Darstellung der objektivierbaren Schlafqualität und zum Ausschluss einer primären Schlafstörung der untersuchten Gruppe chronisch Ermüdeter vergleichend mit jener von gesunden Menschen mittels Polysomnographie.

In der Studie wurden CFS-Patienten erst nach ausführlichen körperlichen, labortechnischen, psychiatrischen und polysomnographischen Untersuchungen als solche diagnostiziert und bei Entdeckung einer z.B. psychiatrischen Ausschlussdiagnose oder eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (Aulich et al., 2005) aus der Studie ausgeschlossen.

Die Untersuchungen wurden durchgeführt um die Schlafarchitektur der Erkrankten und Gesunden zu vergleichen, eventuelle pathologische Veränderungen in den Ergebnissen der Untersuchungen aufzuzeigen und damit gegebenenfalls eine ätiologische Zuordnung, Hinweise auf einen diagnostischen Marker, Verlaufparameter oder Rückschlüsse auf Therapieansätze zu erhalten.

Die in der Studie untersuchten Fragestellungen bzw. Hypothesen lauten:

(Die im nachfolgenden Text verwendeten Begriffe werden im nächsten Kapitel, Material und Methoden, erläutert.)

Gibt es Auffälligkeiten im REM oder Non-REM-Schlaf?

Gibt es vermehrten REM-Schlaf? Wie ist die REM-Latenz?

Im Non-REM-Schlaf interessierte uns insbesondere, ob es verkürzte Tiefschlafphasen (zum Zeitpunkt der Studie unterteilt in Stadium 3/ Stadium 4) gibt. In einer Studie von B. Fischler et al., 1997, fiel ein signifikant verkürztes Tiefschlafstadium (Stadium 4) auf- wir wollten wissen, ob sich dies bei unseren Untersuchungen bestätigt. B. Fischler's Studie unterscheidet sich jedoch in einem wichtigen Aspekt von unserer Studie: Die CFS-Kohorte umfasste zu über der Hälfte CFS-Patienten mit psychiatrischen Grunderkrankungen, in unserer Studie waren psychiatrische Grunderkrankungen ein Ausschlusskriterium.

Ein weiterer Untersuchungsaspekt war die Arousal-Anzahl bei CFS-Patienten. Neu D et al. (2009) und B. Fischler et al. (1997) beschrieben einen erhöhten Arousalindex pro Stunde bei CFS-Patienten.

Eine weitere Fragestellung der Studie war die Gesamtwachzeit während der Schlafenszeit der untersuchten Personen, da die CFS-Patienten ihren Schlaf tendentiell als weniger erholsam empfinden. Dies könnte eine Erklärung für das Empfinden eines wenig erholsamen Schlafes sein. Eine längere Gesamtwachzeit nach Schlafbeginn bei an CFS Erkrankten stellten A. Sharpley et al. 1997 fest.

Die an der Studie beteiligten Münchner Institute/Institutionen waren das Schlaflabor der Pneumologie der Medizinischen Klinik Ziemssenstraße, seit 2012 als Medizinische Klinik und Poliklinik IV bezeichnet, das Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie die CFS-Selbsthilfegruppe München.

2. Material und Methoden:

Die Daten dieser Arbeit, die die Grundlage des Ergebnis- und Diskussionsteils bilden, wurden von Februar 1996 bis November 1997 im Rahmen einer prospektiven Studie erhoben.

Die Studie entstand in Zusammenarbeit des Friedrich-Baur-Institutes München mit der pneumologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt (LMU München), der ein interdisziplinäres Schlaflabor angegliedert ist.

Es wurden zwei Gruppen untersucht: Ein Patientenkollektiv (mit der klinischen Ausschlußdiagnose CFS, chronic fatigue syndrome) und eine Vergleichsgruppe mit Probanden, deren body mass Index weitgehendst dem der Patienten entsprach. Beide Gruppen wurden jeweils zwei Nächte im Schlaflabor untersucht.

2.1 Charakterisierung des Patientenkollektives (chronic fatigue Patienten):

Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich um eine Zufallsauswahl an Patienten, die sich in der Betreuung (ambulant) durch das Friedrich-Baur-Institut München befanden. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie und somit Durchführung der Polysomnographie bestand in der durch das Friedrich-Baur-Institut erhobenen klinischen Ausschlussdiagnose CFS nach den damals aktuellen Kriterien des CDCs (Centers for Disease Control and Prevention, Fukuda et al., 1994, Holmes et al., 1988).

Das Friedrich-Baur-Institut war zu jener Zeit eines der wenigen Zentren, das eine Ambulanzsprechstunde für CFS anbot, so dass sich auch Patienten aus weiter entfernten Regionen in der untersuchten Gruppe befanden. Desweiteren ergaben sich auch Kontakte durch Besuche der Treffen der Selbsthilfegruppe CFS München.

Die Untersuchungen zur Festlegung der Ausschlussdiagnose CFS umfassten neben körperlicher Untersuchung, Blutuntersuchungen (z.B. Serologie-Screening auf EBV-Virus, Hormonuntersuchungen z.B. auf Schilddrüsenhormone...) auch ein psychiatrisches Gespräch zum Ausschluss z.B. einer primären Depression als Grunderkrankung. Die polysomnographische Untersuchung wurde bei 43 Patienten durchgeführt, die die oben genannten Kriterien erfüllten gemäss den vorausgegangenen Studien mit Polysomnographie (z.B. Fischler et al., 1997).

Aufgrund des First-night-effectes (Agnew et al., 1966) führten wir die Untersuchung über zwei Nächte durch. Zwei Patienten aus dem Kollektiv wiesen lediglich Untersuchungsergebnisse aus einer Nacht auf, weshalb wir ihre Daten aus der Studie nahmen. Ausserdem entfielen aus technischen Gründen die Daten von zwei weiteren Patienten.

Somit konnten also Daten von 39 Patientinnen und Patienten ausgewertet werden.

2.2 Charakterisierung der Kontrollgruppe:

Die Kriterien zum Einschluss in die Kontrollgruppe waren der anamnestische Ausschluss von Hinweisen auf eine Schlafstörung, Erschöpfungsgefühl nach dem Schlaf oder der subjektive Eindruck einer pathologischen, chronischen Müdigkeit. Keiner der Probanden hatte aus diesen Gründen einen Arzt konsultiert oder eine andere schwerwiegende Erkrankung angegeben.

Ergänzende Einschlusskriterien neben den oben genannten umfassten das Alter, Geschlecht sowie den Body-Mass-Index, der CFS-Gruppe entsprechend, so dass initial matched pairs gebildet werden konnten, wie schon in vorausgegangenen Studien (A.Sharpley et al., 1997 und Morriss et al.,1993).

Der Body-Mass-Index ist eine objektive Größe zur Erfassung der Statur einer Person. Er wird aus einem Quotienten bestimmt, dessen Nenner aus der Körpergröße im Quadrat und dessen Zähler aus dem Körpergewicht besteht. Der Normbereich des BMI wird für Frauen zwischen 19 und 24 und für Männer zwischen 20 und 25 angegeben (Herold, 1998; Lund et al., 1995; Classen, Klinikleitfaden).

Leider gelang es aufgrund der strengen Einschlusskriterien nicht, für jeden Patienten eine gesunde Kontrollperson zu finden. Lediglich 33 Kontrollpersonen wurden untersucht, die wie die CFS-Patienten aus unterschiedlichen geographischen Regionen, jedoch vorwiegend aus Deutschland bzw. aus Bayern rekrutiert wurden.

Entsprechend der CFS-Gruppe konnte auch bei der Kontrollgruppe in zwei Fällen die erforderliche zweite Nacht nicht erhoben werden.

Zusammenfassend verglichen wir die Schlafuntersuchungsergebnisse der zweiten Nächte von 39 Patienten und Patientinnen mit denen von 31 Probanden und Probandinnen. In der CFS-Kohorte zeigte sich nach Auswertung der Polysomnographie bei drei der CFS-Patienten und bei drei Personen der Kontrollgruppe ein Schlafapnoesyndrom, so dass die jeweiligen Daten nicht für die

Studie hinzugezogen werden konnten und Datenmaterial von 36 erkrankten und 28 gesunden Personen blieben. Somit hätten sich schließlich nur 28 matched pairs ergeben, was uns bedauerlich erschien in Anbetracht der Zahl der initial durchgeführten Polysomnographien, so dass wir die Idee der „matched pairs“ verwarfen und die Ergebnisse der Schlafuntersuchungen von 36 CFS-Patienten mit 28 Probanden weiterverwandten.

2.3 Charakterisierung des Schlaflabors:

Das Schlaflabor der Medizinischen Klinik Ziemssenstraße, in dem die Untersuchungen durchgeführt wurden, entspricht den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin für Polysomnographie (Penzel et al., 1993) und ist als solches zertifiziert.

Während des Messungszeitraumes standen zwei Messplätze in getrennten Räumen zur Verfügung. Die untersuchten Personen wurden sowohl über eine Infrarotkamera per Video überwacht als auch computergestützt erfasst hinsichtlich der unten näher erläuterten Ableitungen.

Das System der Datenerfassung (Aufzeichnung, Speicherung und Auswertung) stammt von der Firma Jäger.

Das Anlegen der Elektroden, die Aufzeichnung und die Eichung der Daten, die Kontrolle der Qualität der Ableitungen während der Nacht und die Kommunikation mit dem Patienten (auch mittels Mikrophon) wird von einer Überwachungsperson durchgeführt. Es handelte sich hierbei meist um Medizinstudenten, die in die Untersuchungsmethode eingearbeitet und als studentische Hilfskräfte angestellt waren mit einem schlaflaborerfahrenen Klinikarzt im Hintergrund.

Nach Möglichkeit fanden die Messungen an zwei aufeinanderfolgenden Nächten statt, um den first-night-effect (Agnew et al., 1966) in einer zweiten Untersuchung zu vermeiden; die untersuchten Personen waren somit besser mit der Untersuchungssituation vertraut.

Pro Messnacht standen zwei Messtermine zur Verfügung: 20.30 Uhr und 22.00 Uhr, die so vergeben wurden, dass die individuellen Schlafgewohnheiten des Untersuchten berücksichtigt werden konnten.

Der eigentliche Messvorgang beginnt anderthalb bis zwei Stunden nach dem Anlegen der Elektroden, Einrichten und Kalibrieren der Computeraufzeichnung sowie der Bereitschaft des Untersuchten zu schlafen (eventuelle „Einschlafrituale“, wie z.B. Lesen eines Buches über einige Minuten wurden berücksichtigt).

Die Bereitschaft des Patienten zum Schlafen wurde entweder mittels einer verbalen Äußerung oder Löschen des Lichtes ermittelt.

Da keine gesicherten Einschlafkriterien existieren, definierten wir die Einschlaflatenz als die Zeit ab Schlafstadium 1 bis zum Erreichen des Schlafstadiums 2.

Laut Definition (Rechtschaffen, Kales et al., 1968) handle es sich bei den messbaren Faktoren des Einschlafprozesses um Antwortlatenz auf äußere Stimuli, objektive Veränderung der elektrophysiologischen Parameter in die gleiche Richtung und Erreichen von sensorischen Sensationen, Veränderungen der Gedächtnisleistung, des Bewusstseins und des Denkens. Im Rahmen dieser vage gehaltenen Definition schien uns die Festlegung unserer Schlaflatenz nach oben genannten Regeln als definitionskonform.

Neben der „Quantität“ des Schlafes, die wir durch die Schlaflatenz und das Erreichen der Schlafstadien ermittelten, wurden auch Aussagen zu der empfundenen „Qualität“ des Schlafes mittels eines Fragebogens getroffen.

Es handelte sich um den standardisierten Fragebogen des Schlaflabors der Pneumologie des Klinikums Ziemssenstrasse zum Erfassen der subjektiven Schlafqualität der Untersuchten (bislang schwerpunktmäßig zur Ermittlung der Schlafqualität der Schlafapnoe-Patienten, entsprechend der Hauptausrichtung des Schlaflabors.)

2.4 Charakterisierung der Messung:

Beide der oben charakterisierten Gruppen wurden nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und –forschung unter standardisierten Bedingungen untersucht (Penzel et al., 1993) um eine weitgehend reliable, valide und damit vergleichbare Datenlage zu ermöglichen.

2.4.1. Elektrophysiologie:

Die elektrophysiologischen Ableitungen, die Eingang in die Studie fanden, umfassen das Elektroencephalo-(EEG), Elektrooculo-(EOG), Elektromyo-(EMG) und das Elektrokardiogramm (EKG).

Die Methoden zur Schlaferfassung mittels Elektrophysiologie und respiratorischen Ableitungen wie z.B. die Elektrodenposition wurden 1968 im Manual von Rechtschaffen und Kales festgelegt und in den folgenden Jahren ergänzt durch aktuelle schlafmedizinische Forschung- nach diesen

standardisierten Methoden erfolgte die Ableitung.

Die elektrophysiologische Signalmessung gibt Auskunft über die Spannungs- und Potentialdifferenz zwischen zwei Elektroden. Um die Qualität der Ableitung zu garantieren, sollten Elektroden aus leitfähigen Metallsalzen oder Metall benutzt werden und der Widerstand zwischen Elektrode und Haut und der dazwischenliegenden Fläche möglichst gering gehalten werden. Dies wird zum einen erreicht durch Herabsetzen des Hautwiderstandes mit Entfetten, Reinigen (Aceton) sowie Entfernen von Verhornungen (mechanisch mit Peelingsubstanz), zum anderen wird der Zwischenraum Haut/Elektrode überbrückt mit Kolloidum und Elektrodengel, das möglichst luftblasenfrei in die Goldelektroden instilliert wird bzw. in die vorgefertigten Einmalklebeelektroden eingearbeitet ist.

Für die EEG-Ableitungen benutzten wir die gleichen, nämlich vergoldete Napfelektroden (in Kombination mit Kolloidum und Elektrodengel zur Vergrößerung der leitenden Hautfläche), um die Potentialdifferenzen zwischen den einzelnen Elektroden möglichst gering zu halten. Die Potentialdifferenzen werden im EEG als Artefakt registriert (Cooper et al., 1984).

Es wurden 2 Kanäle zur EEG-Messung belegt. Die Elektrodenpositionierung erfolgte nach dem internationalen 10-20 Elektrodensystem. Die Elektrodenposition C3 und C4 wurde gewählt mit kollateralen Mastoidelektroden als Referenz (Pastelak-Price, 1983).

Für das EOG und das EMG fanden Blue-Sensor-Einmalelektroden und für das EKG die üblichen Einmalklebeelektroden Verwendung. Die Goldelektrode kam bei der Erdung (Stirn) zum Einsatz. Die Blue-Sensor-Elektroden sind ausgestattet mit Silber-/Silberchloridsensoren und Nassgel mit möglichst kleiner Leitfläche, so dass nicht fälschlicherweise einer der benachbarten Muskeln mit abgeleitet wird. Der Haut-Elektrodenwiderstand kann mit Hilfe des Computers ermittelt werden und wurde bei Werten größer 10 kOhm mechanisch reduziert.

Zusätzlich benutzten wir zur Verbesserung der Aussagekraft der Ableitungen elektrische Biosignalverstärker und -abschwächer sowie Reinigungsfilter für die EEG-Ableitungen. Diese Hilfsmittel waren erforderlich, da von der Haut abgeleitet wurde und somit meist in größerer Entfernung vom Entstehungsort der Spannung.

Die gemessenen Werte lagen daher im Bereich von Millivolt für das EKG und Mikrovolt für das EKG mit Frequenzen zwischen 0,5 und 40 Herz.

Beispiele für die Anwendungsindikation der Filter und Verstärker: Die Ausprägung des

Muskeltonus ist während der Nacht häufig sehr gering, so dass die Verstärkung der EMG-Ableitung auf 5 $\mu\text{V}/\text{mm}$ festlegt wurde. Die Reinigungsfilter werden für das störanfällige EEG benutzt, das häufig durch hochfrequente EMG-Ableitungen überlagert wird. Desweiteren verwendeten wir Hochpassfilter (um möglichst wenige langsame Potentiale zu registrieren) und Tiefpassfilter (für das hochfrequente EMG zur Unterdrückung von Frequenzen oberhalb einer bestimmten Schwelle zwischen 100 und 500 Herz). Ausserdem kamen 50 Herz Notchfilter zum Einsatz um elektrische Aktivität (wie z. B. Netzbrummen) herauszufiltern, die meist in diesem Bereich liegt.

2.4.1.1 Elektroencephalogramm (EEG):

Entsprechend den Minimalanforderungen für standardisierte Bedingungen zur EEG-Erfassung im Schlaf wurden die Elektroden auf C3 und C4 (Pastelak-Price, 1983) mit den Referenzen jeweils auf dem kontralateralen Mastoid (A1 bzw. A2) positioniert.

Die Elektroden wurden bilateral geklebt und leiteten das EEG über zwei Kanäle ab um beim Ausfall einer Elektrode oder eines Kanal noch genügend Information zu erhalten

Von den Elektroden C3/C4 (nach dem internationalen Elektrodensystem) können Schlafspindeln, K-Komplexe und scharfe Vertex-Zacken klar abgeleitet werden, die wichtige Kriterien zur Einteilung der Schlafstadien darstellen. Ebenso können an dieser Position die charakteristischen Delta- (beste Qualität dieser hohen Amplituden bei möglichst großem Abstand der Referenzelektrode) und Alpha-Wellen (letztere in ausreichender Qualität, eigentlich am deutlichsten im Occipitalbereich) abgeleitet werden.

Für die Einteilung der Schlafstadien sind lediglich oben genannte Kriterien notwendig, regionale Unterschiede sowie Ableitungsseite sind weniger erheblich.

Das Mastoid wurde als Lokalisationsort für die Referenzelektrode gewählt, da es große Interelektrodenabstände und somit eine reinere Ableitungsqualität garantiert und ausserdem gleichzeitig als Referenz für das EOG diene.

Desweiteren sind bei dieser standardisierten Elektrodenlokalisierung die Vergleichsmöglichkeiten mit vorausgegangenen und folgenden Messungen und Studien gegeben.

2.4.1.2 Elektrooculogramm (EOG):

Wie beim EEG werden auch beim EOG zwei Kanäle für die Ableitung benutzt. In Falle des EOGs scheint dies Vorgehen dringend erforderlich zur Beurteilung eines Artefaktes: gleichphasige Artefakte in beiden Kanälen weisen auf den Artefakt einer Referenzelektrode hin, gegenläufige Ausschläge in beiden Kanälen sprechen für eine physiologische Augenbewegung, da die Augenbewegungen im Wach- und Schlafstadium synchron sind. Artefakte einer Augenelektrode erscheinen also meist nur in einer Ableitung.

Das Prinzip der Ableitung der Augenbewegungen beruht auf einem natürlichen Dipol zwischen der negativ geladenen Retina und der positiv geladenen Cornea, der mit Hilfe des EOGs abgeleitet werden kann. Aufgrund dieses Prinzips können vor allem horizontale Augenbewegungen erfasst werden, schräge Augenbewegungen werden als niedrige Amplituden abgeleitet aufgrund des gegenläufigen Potentials durch die vertikale Komponente. Ausserdem erzeugen konvergente Bewegungen gleichläufige Ausschläge in beiden Kanälen.

Die Platzierung der Elektrode wurde gemäss Rechtschaffen und Kales vorgenommen: etwa 1 cm oberhalb und etwas lateral des äußeren Kanthus des Auges und die Referenzelektrode am kontralateralen Mastoid.

Auf der Gegenseite wurde die Elektrode auch 1 cm vom Kanthus und lateral jedoch unterhalb der horizontalen Linie geklebt.

Hinsichtlich der Bioverstärkung wurde eine Zeitkonstante von 0,3 sec zur Erfassung von langsamen Augenbewegungen gewählt und eine geringe Verstärkung von 7,5 mm für 50 μ V.

2.4.1.3 Elektrokardiogramm (EKG):

Die durchgeführte Ableitung ist in Bezug zu der Schlafdiagnostik zu sehen und entspricht nicht den Anforderungen einer kardiologischen Diagnostik. Dementsprechend können keine Aussagen getroffen werden über Erregungsrückbildung und -ausbreitung.

In der Polysomnographie dient das EKG vor allem zur Kontrolle des Herzrhythmus bei respiratorischen Störungen. Desweiteren ist das EKG hilfreich zur Einschätzung ob es sich bei Artefakten der anderen Ableitungen um EKG-Überlagerungen handelt. So bemerkten wir z.B. häufiger eine „EKG“-Überlagerung im EOG im Sinne einer Pulskurve der Arteria temporalis (durch die anatomische Nähe bedingt). Nach Korrektur der Lage der Elektrode konnte dieses

Artefakt eliminiert werden. Ähnlich geartete Überlagerungen fielen auch in den anderen Kurven auf, vor allem in den EMG-Ableitungen.

2.4.1.4 Elektromyogramm (EMG) des Musculus mentalis/submentalis und des Musculus tibialis anterior/gastrocnemius:

Auch das EMG hat in der Polysomnographie eine andere Gewichtung und Aussagekraft als zum Beispiel in der Neurologie. In der Schlaflaboranalyse hat das EMG einen hohen Stellenwert zur Einteilung der Schlafstadien (insbesondere zur Detektion des REM-Schlafes). Es geht hier also vor allem um die Beurteilung des Muskeltonus'. Aus diesem Grunde (und nicht zuletzt aus praktikablen Gründen) erscheint eine Oberflächenableitung mittels Klebeelektroden als ausreichend.

Beim Prinzip der Messung handelt es sich um eine bipolare Ableitung: Die Spannung zwischen zwei Elektroden an einem Muskel wird erfasst. Aus diesem Grunde wurden die Elektroden möglichst nahe aneinander geklebt. Außerdem wurde eine hohe Verstärkung (20 $\mu\text{V}/\text{cm}$) gewählt, da die tonische EMG-Aktivität häufig relativ niedrig erscheint.

Die Wahl des Muskels fiel auf den M. mentalis/submentalis, da die Muskelatonie dort im REM-Schlaf am ausgeprägtesten ist. Meist leiteten wir vom M. submentalis ab, aufgrund individueller Wünsche (z.B. bei Bartträgern) leiteten wir auch vom Musculus mentalis ab.

Ebenso wie am Kinn wurden am Unterschenkel im Bereich der oben genannten Muskeln Oberflächenelektroden angebracht. Die Seite des Unterschenkels wurde in Absprache mit dem Patienten/Probanden in Abhängigkeit von der Schlafposition gewählt. Die DGSM sieht die Messung beider Unterschenkel vor, was in unserem Schlaflabor aufgrund der bestehenden Kanalordnung nicht durchgeführt werden konnte. Der Musculus tibialis und gastrocnemius wurden ipsilateral abgeleitet.

Das Prinzip und die Methode der Messung entsprechen denen der Kinnmuskulatur.

Ziel der Muskelableitung der unteren Extremitäten ist neben einer Aussage über den Muskeltonus der Ausschluss pathologischer Muskelaktivität im Sinne eines Restless-Legs-Syndroms oder von periodic-leg-movements.

2.4.2 Visuelle Aufzeichnung mittels Infrarotkamera zur Videodokumentation:

In den Untersuchungsräumen des Schlaflabors befanden sich für den Patienten sichtbar angebrachte Infrarotkameras zur Überwachung während der Nacht. Die Aufzeichnung auf Videokassetten ist möglich und wurde während der Untersuchungen für die Studie auch durchgeführt.

Da sich der Untersucher in einem anderen Raum befindet als der Untersuchte, erwies sich die Bildübertragung als äußerst hilfreich zum Beispiel bei der Bioeichung vor Beginn der Computeraufzeichnung während der der Patient gebeten wird, bestimmte Bewegungen auszuführen und der Untersucher parallel die Ableitungen auf dem Bildschirm in Abhängigkeit von der Bewegung überprüft. Je nach Ergebnis kann die Verstärkung der Einstellung verändert oder die Elektrode überprüft werden. Zusätzlich können in der Nacht auffällige Ableitungen über Bild per Video überprüft werden wie z.B. eine unklare EOG-Ableitung, die sich durch Sichtbarmachen einer schrägen Augenbewegung oder einer Konvergenzbewegung in der Videoaufzeichnung erklären kann. Unter diesen Umständen wird der Untersuchte nicht in seinem Schlaf gestört durch einen Untersucher, der sich mit der Taschenlampe nähert. Ausserdem ergibt das Video für die Auswertung am nächsten Tag (die nicht vom selben Untersucher durchgeführt wird) oft wichtige Informationen so auch z.B. zu der Phase des Einschlafens, die wie schon zu Beginn erwähnt schwierig festzulegen ist. Unter Umständen kann so detektiert werden, dass ein Patient, der Einschlafbereitschaft signalisierte, eine halbe Stunde später nochmals einige Minuten liest, während der Untersucher mit dem Ankabeln des zweiten Patienten beschäftigt ist. Die Videoregistrierung ergab ergänzend teilweise wichtige Informationen für die Auswertung der Nächte, es konnten jedoch aus Platz- und Kassettenmangel nicht alle Aufzeichnungen archiviert werden. Auf die Videoaufzeichnung wird im Verlauf nicht weiter eingegangen, da sie lediglich eine komplementäre Aufgabe erfüllt.

2.4.3 Respiratorische Parameter:

Die Polysomnographie besteht neben den elektrophysiologischen noch aus respiratorischen Ableitungen. Diese sind vor allem hinsichtlich der in einem internistisch bzw. pneumologisch ausgerichteten Labor sehr häufig gestellten Diagnose des Schlafapnoesyndroms wichtig. Auch bei unserer Versuchsanordnung waren sie unabdingbar, zum einen um eine Schlafapnoe differentialdiagnostisch in der CFS- und Probandengruppe auszuschliessen, zum anderen um respiratorische Auffälligkeiten zu diagnostizieren.

2.4.3.1 Pulsoxymetrie:

Das Pulsoxymeter als unblutige Methode gewährleistet per Lichtmessung eine gute Annäherung an die reelle arterielle Sauerstoffsättigung (New, 1985), wie sich in zahlreichen Stichproben mit Vergleichsblutgasen bestätigte. Ausserdem zeigt es die funktionelle Sauerstoffsättigung zu jedem Zeitpunkt der Nacht an, was besonders bei respiratorischen Erkrankungen von entscheidender diagnostischer und z.T. auch therapeutischer Aussage ist (z.B. Erfolg der CPAP-Einstellung bei einer obstruktiven Schlafapnoe).

Die Untersuchungsmethode mittels Fingerclip erwies sich für die meisten Untersuchten als problemlos.

Das Prinzip der Messung beruht auf Licht, in diesem Falle auf einem Sensor (zwei Leuchtdioden), der Licht im roten und infraroten Bereich durch das Gewebe sendet und wieder empfängt. Durch das unterschiedliche Absorptionsverhalten von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin kann anhand der unterschiedlichen Wellenlängen annähernd die Sauerstoffsättigung angezeigt werden (New, 1985).

2.4.3.2 Schnarchmikrofon:

Die Schnarchableitung belegt einen Kanal und wandelt ein akustisches Signal (Atemgeräusch, vorwiegend inspiratorisch) in ein optisches Signal (Amplitude in der Computerableitung) um. Dies geschieht mit Hilfe eines Mikrofons, das der untersuchten Person auf den Larynx unterhalb des Schildknorpels mithilfe eines zweiseitigen Kleberinges angebracht wird. Das Mikrofon ist mit einer Kunststoffisolierung beschichtet und zur Patientenseite geöffnet. Der Erfolg und die Qualität der Ableitung kann durch eine "Schnarchprobe" gegebenenfalls über Verstärkung reguliert werden

(mit nachfolgenden Eichzacken zur Reorientierung).

Das Schnarchen ist allgemein als hörbares Schwingen der pharyngealen Weichteile definiert. Schnarchen kann nur in Relation zu anderen Parametern bewertet werden (Cumminskes et al., 1982).

Die Unterscheidung zwischen habituellem und pathologischem Schnarchen (z.B. im Rahmen einer obstruktiven Schlafapnoe) kann im Schlaflabor getroffen werden in Zusammenschau mit den ergänzenden Ableitungen und den Werten der Sauerstoffsättigung.

2.4.3.3 Atemflowmessung an Mund und Nase:

Der Atemfluss wird an Mund und Nase mittels eines individuell anpassbaren Thermistors aufgezeichnet.

Grundlage der Messung ist der bei Zimmertemperatur herrschende Temperaturunterschied zwischen Einatem- (kälter) und Ausatemluft (wärmer). Diese Temperaturschwankungen erfasst der aus halbleitendem Material bestehende Thermistor über Widerstandsänderungen. In unserer Messung wurden der Mund und beide Nasenlöcher von einem Sensor erfasst. Es wird ein Summensignal aus der kompletten In- und Expiration gemessen. Diese Atemflusskurven stellen einen der diagnostischen Pfeiler der schlafbezogenen Atemstörungen dar. Mit ihrer Hilfe können Apnoen und Hypopnoen als solche definiert werden. Da der Schwerpunkt unserer Auswertungen im Bereich oben genannter Erkrankungen liegt, verzichteten wir auf eine Unterscheidung zwischen Atemflow von Mund und den einzelnen Nasenlöchern wie es bei der Diagnostik von HNO-Erkrankungen üblich ist.

2.4.3.4 Messung der atemabhängigen Thorax-und Abdomenexkursion:

Um die atembedingte Thorax-und Abdomenexkursion zu messen wurden den Patienten und Probanden individuell angepasste Stoffgurte um Brust und Bauch angelegt. Die Bewegungen wurden durch in die Gurte eingearbeitete piezoelektrische Sensoren aufgezeichnet. Die durch die Atmung bedingte Druckveränderung und somit Spannung bewirkt die mechanische Verformung von Kristallen, was mittels Sensor registriert wird.

Diese Ableitung benötigt zwei Kanäle, da Thorax-und Abdomenexkursionen getrennt voneinander aber vor allem in der Zusammenschau wichtige diagnostische Hinweise liefern können in Form

von Phasenverschiebungen mit paradoxen und asynchronen Atembewegungen. Ausserdem spielt die Dynamik der Amplitudenzu- und -abnahme eine wichtige Rolle.

Diese Ableitungen haben zusammen mit den anderen respiratorischen Messungen eine entscheidende Aussagekraft über die Natur der schlafbezogenen Atemstörung.

Die Methode der Messung ist sehr verlässlich bei möglichst weit voneinander entfernt liegenden Gurten um eine tatsächliche Unterscheidung von Brust und Bauchwerten treffen zu können.

Verfälscht (meist abgeschwächt) werden die Kurven durch zu locker angebrachte Gurte oder adipöse Patienten, die in unserer Studie jedoch einen sehr geringen Anteil bildeten.

2.4.3.5 Erfassung der Körperlage:

Zusätzlich fand sich in unseren Ableitungen ein Kanal für die Bestimmung der Körperposition, die zusammen mit der Videoüberwachung zusätzliche Informationen über den Zustand des Untersuchten liefert. Dies ist vor allem bei der Interpretation von schlafbezogenen Atemstörungen wichtig, die häufig von der Körperlage abhängig sind (Oksenberg et al., 1999, Cartwright RD et al., 1984). In dem von uns untersuchten Kontext ist die Dokumentation einer grösseren Bewegung z.B. eines Seitenwechsels oder Herumwälzen wichtig, um die damit verbundenen Irritationen in den übrigen Ableitungen richtig zuzuordnen. Desweiteren könnte über diesen Kanal eine intraindividuell verbesserte Schlafqualität in Abhängigkeit von Seiten-, Bauch- oder Rückenlage entdeckt werden.

Generell wird die Körperlage jedoch eher als Zusatzinformation vor allem für die Datenauswertung genutzt und deshalb im weiteren Verlauf nicht hervorgehoben.

Die Ableitung läuft über einen Sensor, der in einem dem Patienten angelegten Stoffarmband integriert ist.

Der Sensor besteht aus einem Gehäuse mit einer Metallkugel, die ihre Lage schwerkraftbedingt bei Veränderungen wechselt. Je nach Position entsteht ein Gleichstromsignal, das in die Änderung der Körperlage zurückgerechnet werden kann und so als Ableitung die Körperposition wiedergeben kann. Grenzen der Methode sind auch hier wieder Schräglagen.

2.5 Charakterisierung der angewandten statistischen Methoden sowie Software und Hardware:

Das Schlaflabor, in dem die Untersuchungen durchgeführt wurden ist mit Geräten der Firma Jäger ausgestattet.

Die meisten der erhobenen Daten wurden in einer Microsoft-Accessdatenbank gesammelt und statistisch mit SPSS Version 10.0 ausgewertet.

Wir benutzten nichtparametrische Tests, da es sich bei den untersuchten Grössen um stetige, jedoch nicht um normalverteilte Variablen handelt, ausserdem handelt es sich um Gruppenvergleiche nicht verbundener Stichproben, weshalb wir zur Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (CFS/Kontrolle) und den jeweiligen Untergruppen den U-Test von Mann, Wilcoxon und Whitney benutzten.

2.6 Allgemeines zur Vorgehensweise:

Für die Vergleichsstudie von Chronic-Fatigue-Patienten standen also 39 Patientendaten aus zwei Nächten zur Verfügung. In der Gegenüberstellung befanden sich 31 Messungen über zwei Nächte der „matched pairs“, also von gesunden Versuchspersonen mit vergleichbarer Statur, vergleichbarem Alter und Geschlecht. Die genaueren Umstände wurden bereits in Material und Methoden unter 2.2. beschrieben.

Nebenbefundlich zeigten sich bei drei der Patienten ein Schlafapnoesyndrom. Dies entspricht weitgehend der Prävalenz in der Normalbevölkerung und wurde durch die Kontrollgruppe bestätigt, in der sich ebenfalls drei Personen mit der Erstdiagnose Schlafapnoesyndrom (SAS) fanden.

Die Betroffenen wurden lege artis therapiert mit CPAP-Masken, die Diagnose CFS entfiel dadurch vorerst für diese Patienten. Auf das Schlafapnoesyndrom wird im Verlauf dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Somit verblieben für die Auswertung 36 CFS-Patienten (72 Nächte) und 28 Patienten (56 Nächte), wovon jeweils nur die Messung der zweiten Nacht übernommen wurde. Die ersten Nächte wurden wegen des „First-night-Effects“ (bereits unter 2.1 erwähnt) nicht in der Aus- und Bewertung berücksichtigt.

Der First-night-Effekt kann laut der Enzyklopädie der Schlafmedizin (Peter H et al., 2007) durch eine fremde Schlafumgebung und die Verkabelung den Schlaf des Untersuchten stören. Die Störung überwiege in der ersten Nacht und der „Effekt“ könne sich in häufigerem Erwachen und einer niedrigeren Schlafeffizienz äussern, mitunter verkürze sich auch der Tiefschlaf- und der REM-Schlafanteil. Dahingegen seien der Unterschied von der zweiten zur dritten Nacht gering, so dass die zweite Nacht zur Bewertung zuverlässig herangezogen werden könne.

Aufgrund der enormen Menge an Daten, die in der Studie erhoben wurden, wurde ein Schwerpunkt festgelegt. Die Auswertung und Interpretation fokussiert sich in der Folge auf die elektrophysiologischen Ableitungen, vor allem auf die sogenannte Schlafarchitektur. Letztere beschreibt die Verteilung der Schlafstadien über die Nacht.

Da eines der klinischen Leitsymptome von CFS-Patienten ein ausgeprägtes, akut einsetzendes Erschöpfungsgefühl ist, schien es naheliegend zu analysieren ob sich die Qualität des Schlafes von jener der Probanden unterscheidet oder bestimmte Tendenzen aufzeigt .

Die Einteilung der Schlafstadien erfolgte nach den Kriterien nach Rechtschaffen und Kales von 1968, wurde computerunterstützt ausgewertet und „manuell“ kontrolliert, was bedeutet, dass eine MTA, Doktorand oder Arzt die Aufzeichnungen seitenweise am Bildschirm aufrief und die Vorauswertung überprüfte.

2.7 Erläuterung einiger Begriffe und untersuchter Variablen:

Neben den Schlafstadien wurden die untersuchten Nächte gemäss dem Ziel der Studie (wie am Ende der Einleitung des vorausgehenden ersten Kapitels beschrieben) noch analysiert bezüglich Schlafeffizienz, Schlaflatenz, REM-Latenz, Time-in-Bed, REM, NREM, Arousal (Spontan- und Gesamtarousals, Index/h) und Alpha-Delta-Schlaf. Diese Variablen erscheinen im Ergebnisteil (Kapitel 3) und werden hier kurz und teilweise stichwortartig erläutert basierend auf dem damaligen Stand nach der Schlafstadieneinteilung von Rechtschaffen und Kales, weitere Definitionen der Schlaflaborterminologie wurden ergänzend übernommen von der Enzyklopädie der Schlafmedizin (Peter H et al., Springer-Verlag, 2007):

Schlafstadieneinteilung:

Die EEG-Kriterien zur Schlafstadieneinteilung basieren immer auf den Ableitungen von C4/A1 und C3/A4 (die EEG-Erfassung wurde bereits etwas näher beschrieben in 2.4.1.1)

Stadium Wach:

Es findet sich im EEG vorwiegend Alpha-Aktivität (sinusförmige 8-13 Hertz Aktivität) und/oder niedrige Spannung (Amplitude), gemischtes Frequenzspektrum mit einer vorwiegenden Aktivität im Bereich 2-7 Hertz.

Stadium 1:

Im EEG relativ niedrige Amplitude, gemischtes Frequenzspektrum (vorwiegend im Bereich 2-7 Hertz) ohne schnelle Augenbewegung. In späteren Anteilen des Stadium 1 können steile Vertex-Wellen (die Amplitude kann bis zu 200 μV hoch sein) erscheinen oft zusammen mit einer hochamplitudigen (meist 50-75 μV) 2-7 Hertz-Aktivität, „bursts“. Der Übergang von Alpha-Aktivität zu Stadium 1 ist charakterisiert durch eine Abnahme der Alpha-Aktivität. Das Stadium 1 ist meist relativ kurz, in der Regel zwischen 1-7 Minuten während des nächtlichen Schlafes.

Stadium 2:

Es finden sich Schlafspindeln mit einer Frequenz von 12-14 Hertz (eine Schlafspindel dauert mindestens eine halbe Sekunde) und K-Komplexe (EEG-Wellen mit einer deutlich erkennbaren negativen scharfen Welle, der eine positive Komponente folgt) vor dem Hintergrund einer relativ niedrigen Spannung, gemischtes Frequenzspektrum.

Stadium 3:

Mässiger Anteil hoher Amplituden (mindestens 75 μV von Spitze zu Spitze), langsame EEG-Frequenz-Aktivität (Wellen mit einer Frequenz von 2 Hertz oder weniger) zu 20-50%. Schlafspindeln können, müssen aber nicht vorhanden sein.

Stadium 4:

Grosser Anteil (mehr als 50%) hoher Amplituden (mehr als 75 μV), langsame EEG-Frequenzaktivität (2 Hertz oder weniger). Schlafspindeln können, müssen aber nicht vorkommen.

Stadium Non-REM (NREM):

Dies entspricht den Stadien 1,2,3 und 4

REM-Stadium:

Charakteristisch sind niedrige Amplituden und eine gemischte EEG-Frequenz zusammen mit Episoden von schnellen Augenbewegungen (rapid eye movements, im EOG erfassbar) und niedrigamplitudigem Elektromyogramm.

Der Vollständigkeit halber soll ergänzt werden, dass das AASM (American Academy of Sleep Medicine) –Manual, das einige Jahre nach Durchführung der Studie erschien, nämlich 2007 im Steinkopff-Verlag, folgende Terminologie empfiehlt: Stadium W für Wach, Stadium N1 (NREM 1), Stadium N2 (NREM 2), Stadium N3 (NREM 3) und Stadium R (REM). Stadium N3 repräsentiert Tiefschlaf und ersetzt die Rechtschaffen und Kales Nomenklatur der Schlafstadien 3 und 4. Da zum Zeitpunkt der Durchführung, Auswertung und Analyse unserer Studie die Nomenklatur von Rechtschaffen und Kales angewandt wurde, wird sie im Folgenden weitgehend beibehalten.

Schlafeffizienz:

Bezeichnet laut der Enzyklopädie der Schlafmedizin von 2007 den prozentualen Schlafanteil an der Time in bed (TIB= die Zeit, die während der Messperiode im Bett verbracht wird), die in unserer Studie der Gesamtregistrierzeit entspricht. Wir starteten die Datenregistrierung ab Schlafstadium 1 und beendeten sie zu einem definierten Zeitpunkt in der Früh (zwischen 6 und 7 Uhr). Die Schlafeffizienz wird in % angegeben und berechnet sich aus dem Quotienten TST (Total Sleep Time)/TIB. Laut C. Becker-Carus, 1994 (DGSM-Schlafkompendium) sei die Schlafeffizienz der prozentuale Schlafanteil an der Total-Bed-Time was unserer TIB bzw. Registrierzeit entspricht.

Time in Bed (TIB):

Zeit, die im Bett verbracht wird, in unserer Studie die Gesamtregistrierzeit beginnend ab Schlafstadium 1.

Schlaf-Latenz:

Zeit vom Messbeginn (bei uns ab Schlafstadium 1) bis zum Beginn des Schlafstadiums 2.

Schlafbeginn:

Von uns festgelegt ab Schlafstadium 2 (nähere Erklärung unter 2.3)

REM-Latenz:

Zeit vom Messbeginn bis zum ersten Auftreten von REM-Schlaf

Arousal:

Kurzfristige Weckreaktion mit Desynchronisation des kortikalen EEGs über mindestens 3 Sekunden. Eine weitere Definition: „Einstreuung von Alpha-Aktivität im Schlaf-EEG mit einer Dauer von mindestens 3 und höchstens 15 Sekunden“ .

Spontanarousal:

Arousal, die keine erkennbaren intrinsischen (innerorganismische Stimuli) oder extrinsische (externe Reize) Auslöser haben. Physiologisch treten sie im EEG der unter 60jährigen bis zu 20mal je Stunde Schlafzeit auf, bei über 60jährigen geringfügig mehr.

Gesamtarousal:

Gesamtzahl der Arousal (=Spontan- und Nicht-Spontanarousals s.o.) während der Registrierzeit.

Alpha-Delta-Schlaf:

Beschreibung von Alpha-Wellen (sinusförmige 8-13 Hertz Aktivität) im NREM-Schlaf in den Schlafstadien 2, 3, 4; alpha-Wellen sind charakteristisch für einen entspannten Wachzustand nach Rechtschaffen und Kales' Schlafstadieneinteilung.

3. Ergebnisse:

Zuerst werden die 36 CFS-Patienten und die 28 Probanden charakterisiert hinsichtlich Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index, dann die Schlafeffizienz, -Latenzen, -Architektur und Wachereignisse (arousals), sowie der Alpha-Delta-Schlaf der beiden Gruppen vergleichend gegenübergestellt werden.

3.1 CFS und Kontrolle nach Zahl, Alter, Geschlecht und BMI (Body-Mass-Index):

3.1.1 CFS und Kontrolle nach Zahl und Alter (absolut)

	CFS	Kontrolle
Anzahl Personen	36	28
Geringstes Alter in Jahren	19	18
Höchstes Alter in Jahren	54	58
Mittelwert in Jahren	37	34,4

Es befinden sich 36 CFS-Patienten im Alter zwischen 19 und 54 Jahren in der CFS-Kohorte nach Ausschluss der SAS-Patienten; in der Kontrollgruppe 28 Männer und Frauen im Alter von 18 bis 58 Jahren (ebenfalls nach Ausschluss der neudiagnostizierten SAS-Patienten).

Im weiteren Verlauf werden jeweils nur noch die Gruppen CFS und Kontrolle genannt ohne den Zusatz „nach Abzug der SAS-Patienten“, dies ist jedoch impliziert

Der Altersmittelwert der in die Studie eingegangenen CFS-Patienten ist mit 37 Jahren etwas erhöht im Vergleich zu einem Mittelwert von 34,4 Jahren in der Kontrollgruppe.

3.1.2 CFS und Kontrolle nach Geschlecht

	CFS	Kontrolle
Weiblich (absolut)	21	14
Männlich (absolut)	15	14
Weiblich (relativ)	58	50
Männlich (relativ)	42	50

Insgesamt fanden sich also in der Kontrollgruppe genau zur Hälfte Frauen (50%), während sich in der CFS-Kohorte ein leichtes Ungleichgewicht zugunsten der Frauen mit 58% fand.

3.1.3 CFS und Kontrolle nach BMI (Body Mass-Index)

	CFS	Kontrolle
Min.BMI	18,3	18,6
Max.BMI	31,3	27,8
Mittelwert BMI	23	22,5

Die Mittelwerte des BMI von CFS und Kontrolle entsprechen sich ungefähr mit leicht höherem Mittelwert von 23 für die CFS- und 22,5 für die Kontrolle, sowie höheren Maximalwerten des BMI mit 31,3 in der CFS-Kohorte (Kontrollgruppe 27,8) und ungefähr sich entsprechendem minimalem BMI (CFS:18,3/ Kontrolle: 18,6).

3.1.4 CFS und Kontrolle nach BMI, absolut und relativ

	CFS	Kontrolle
Reduzierter BMI(<19 bei Frauen,<20 bei Männern), absolut	3	4
Reduzierter BMI, relativ	8%	14%
Normaler BMI (19-24 bei Frauen, 20-25 bei Männern), absolut	24	19
Normaler BMI, relativ	67%	68%
Erhöhter BMI (Frauen>24, Männer>25), absolut	9	5
Erhöhter BMI, relativ	25%	18%

Sowohl in der CFS- als auch in der Kontrollgruppe wiesen ungefähr zwei Drittel der Untersuchten einen normalen BMI auf (67% bzw.68%).

Ein erhöhter BMI fand sich zu 25 % in der CFS- und zu 18% in der Kontrollkohorte, ein erniedrigter BMI fand sich weitaus seltener, nämlich mit 8% bei den CFS-Patienten und mit 14% bei den gesunden Personen.

3.2 Schlafeffizienz, Wach nach Schlafbeginn, zusammenhängender Schlaf:

3.2.1 Schlafeffizienz (prozentualer Anteil TST=Total Sleep Time zu TIB=Time in Bed, hier entspricht die TIB der Registrierzeit) und Schlaferhaltungseffizienz der CFS- und Kontrollgruppe

	CFS	Kontrolle
Schlafeffizienz (%) relativ, Mittelwert	90,403	94,807
Schlafeffizienz (%), Standardabweichung	7,350	2,447
Schlaferhaltungseffizienz (%), Mittelwert	92,833	96,504
Schlaferhaltungseffizienz (%), Standardabweichung	5,905	2,232

Der prozentuale Schlafanteil an der Registrierzeit liegt mit ungefähr 90% als Mittelwert der CFS-Patienten unter ungefähr 95% der Kontrollgruppe, ähnlich verhält es sich mit der Schlaferhaltungseffizienz der beiden Gruppen.

Eine breitere Streuung der Standardabweichung der relativen Schlaf- bzw. der Schlaferhaltungseffizienz ist in der CFS-Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu verzeichnen mit ungefähr 7% zu 2% bzw. 6% zu 2%.

3.2.2 Wach nach Schlafbeginn in Minuten CFS und Kontrolle

	CFS	Kontrolle
Wach nach Schlafbeginn absolut (min.), Mittelwert	26,597	13,554
Wach nach Schlafbeginn, Standardabweichung (min.)	22,089	8,739
P (Wach CFS/K) = 0,009		

In der Gruppe der CFS-Patienten ist der Mittelwert der Wachzeit in Minuten mit ungefähr 27 Minuten fast doppelt so lange wie jener der Kontrollgruppe mit 14 Minuten, mit deutlich signifikantem Unterschied ($p=0,009$) zugunsten der CFS-Patienten.

3.2.3 Durchschnittlich zusammenhängender Schlaf (sec.) der CFS- und Kontrollgruppe

	CFS	Kontrolle
Zusammenhängender Schlaf (sec.), absolut. Mittelwert (Mw)	324,33	375,57
Standardabweichung (sec.)	175,80	145,08
P (zus. Schlaf, CFS/K)=0,110		

Der durchschnittlich zusammenhängende Schlaf erwies sich mit ungefähr 324 sec. bei den CFS-Patienten mit durchschnittlich größerer Standardabweichung (175,80 sec.) als kürzer als der Mittelwert von 376 sec., der in der Kontrollgruppe ermittelt wurde ohne Signifikanz bei $p=0,110$.

3.3 Schlaflatenz und REM-Latenz:

3.3.1 Absolute Schlaf- und REM-Latenz (min.) bei CFS-Patienten und Kontrollpersonen

	CFS	Kontrolle
Schlaflatenz, absolut (min.), Mw	10,139	5,357
Schlaflatenz, absolut (min.), Standardabweichung	14,806	5,913
P (absolute Schlaflatenz CFS/K)=0,085		
REM-Latenz, absolut (min.), Mw	96,931	114,375
REM-Latenz, absolut (min.), Standardabweichung	59,965	36,365
P (abs. REM-Latenz)=0,064		

Die Kohorte der CFS-Patienten hat mit 10 Minuten eine ungefähr doppelt so lange Einschlaflatenz als die Kontrolle (5 Minuten), jedoch bei $p=0,085$ ohne Signifikanz, bei ca. 3facher Standardabweichung (15 Minuten versus 6 Minuten).

Die REM-Latenz ist mit 97 Minuten in der CFS-Gruppe kürzer als in der Kontrolle (114 Minuten), bei $p=0,064$ ohne Signifikanz.

3.3.2 Absolute Latenz (min.) der Schlafstadien des Non-REM (NREM)- und REM- Schlafes von CFS und Kontrolle

	CFS	Kontrolle
Absolute REM-Latenz (min.), Mw	96,931	114,375
P (abs. REM-Latenz)=0,064		
Abs. Latenz (min.), Stadium 2, Mw	14,167	8,964
P (absolute Stadium2- Latenz)=0,978		
Abs. Latenz (min.), Stadium 3, Mw	40,125	23,893
P (abs. Stad. 3-Latenz)=0,390		
Absolute Latenz (min.), Stadium 4, Mw	52,114	29,089
P (absolute Stadium4- Latenz)=0,403		

Für den Non-REM Schlaf ist jeweils ein längerer Latenzmittelwert für die CFS-Kohorte zu verzeichnen als für die Kontrolle. Dahingegen ist der Mittelwert für die REM-Latenz in der CFS-Kohorte kürzer als in der Kontrolle.

Die Latenz für Schlafstadium 1 entfällt, da die Übergänge von Wach zu Stadium 1 fließend sind und eine einigermaßen sichere Schlafdefinition erst durch Erreichen des Stadiums 2 mit K-Komplexen gegeben ist.

Für die Latenzen bis zum Eintreten des jeweiligen Schlafstadiums sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen zu verzeichnen.

3.4 Schlafarchitektur:

3.4.1 Relative Verteilung von Wach, Non-REM- und REM-Schlaf in Prozent der TIB (Zeit im Bett) sowie in % des Schlafes (Schlaf = TIB - Wach) von CFS und Kontrolle

	CFS TIB /Schlaf	Kontrolle TIB/Schlaf
Wach (% TIB), Mittelwert	9,594	4,811
Wach (% TIB), Standardabweichung	7,344	2,572
P (Wach, TIB)=0,011		
REM (%), Mw	13,003/ 14,200	15,164/ 15,964
REM (%), Standardabweichung	5,878	5,776
P (REM, TIB/Schlaf)=0,294/0,394		
Stadium 1 (%), Mw	13,706/ 15,267	8,775/9,300
Stadium 1 (%), Standardabw.	12,731/ 14,192	5,068/ 5,491
P (Stadium 1, TIB/Schlaf)=0,276/ 0,196		
Stadium 2(%), Mw	42,897/ 47,414	46,286/ 48,789
Stadium 2(%), Standardabw.	9,970/ 10,193	8,313/ 8,582
P (Stadium 2, TIB/Schlaf)=0,208/0,685		
Stadium 3(%), Mw	7,869/ 8,722	9,629/ 10,146
Stadium 3 (%), Standardabw.	3,771/ 4,224	3,532/ 3,732
P (Stadium 3, TIB/Schlaf)=0,042/ 0,091		
Stadium 4(%), Mw	12,942/ 14,394	14,957/ 15,771
Stadium 4(%), Standardabw.	7,185/ 8,082	9,102/ 9,584
P (Stadium 4, TIB, Schlaf)=0,361/ 0,520		

Grob zusammenfassend lässt sich sagen, dass der prozentuale Anteile des REM-Schlafes, sowie des Stadiums 2,3 und 4 der CFS-Patienten an der Zeit im Bett und am Schlaf (=TIB-Wach) leicht unter dem prozentualen Anteil der jeweilig entsprechenden Schlafstadien der Kontrollgruppe liegt. Gegensätzlich hierzu zeigt sich ein vergleichsweise höherer Prozentsatz von Schlafstadium 1 und Wachstadium gegenüber der Kontrolle.

Signifikant ist der geringere Prozentsatz der CFS-Gruppe von Stadium 3 an der TIB mit $p=0,042$, jedoch ergab sich keine Signifikanz hinsichtlich der Schlafzeit (TIB-Wach).

3.4.2 Absolute Zeit in Minuten an der TIB (=Zeit im Bett) von REM-Schlaf, Non-REM-Schlafstadien und Wachstadium von CFS und Kontrolle

	CFS	Kontrolle
Wach (min.), Mittelwert	36,722	18,875
P (wach)=0,007		
REM (min.), Mittelwert	53,153	62,589
P (REM)=0,477		
Stadium1 (min.), Mittelwert	52,417	34,571
P(Stadium1)=0,261		
Stadium 2 (min.), Mittelwert	171,347	185,446
P (Stadium 2)=0,297		
Stadium 3 (min.), Mittelwert	30,500	38,768
P (Stadium 3)=0,005		
Stadium 4 (min.), Mittelwert	50,792	56,357
P (Stadium 4)=0,405		

Stadium Wach und Stadium 1 zeigen einen erhöhten Mittelwert in der CFS-Kohorte mit 37 zu 19 Minuten bzw. für Stadium 1 mit 52 zu 35 Minuten. Für die Schlafstadien 2,3,4 und REM sind im Mittel erhöhte absolute Werte für die Kontrollgruppe zu erkennen.

Als signifikant erwies sich die längere absolute Wachzeit an der TIB ($p=0,007$) und die absolut kürzere Dauer von Stadium 3 ($p=0,005$) der CFS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe.

3.4.3 Absoluter Anteil REM-/Non-REM-Schlaf von CFS und Kontrolle

	CFS	Kontrolle
REM-Schlaf (h), Mittelwert	0,881	1,043
REM (h), Standardabweichung	0,439	0,528
P (REM)=0,435		
NREM (h), Mittelwert	5,083	5,257
NREM (h), Standardabweichung	0,891	0,611
P(NREM)=0,547		

Die CFS-Gruppe weist eine geringere absolute Dauer des REM und NREM-Schlafes im Mittelwert auf als die Kontrolle ohne Signifikanz im Wilcoxon-Test.

3.4.4 Absolute Gesamtschlaf- und /-wachzeit in h an der TIB von CFS und Kontrolle

	CFS	Kontrolle
Gesamtschlafzeit (h), Mw	5,964	6,300
Gesamtschlafzeit (h), Standardabweichung	1,160	1,002
P (Gesamtschlaf CFS/K)=0,511		
Gesamtwachzeit (h), Mw	0,611	0,311
Gesamtwachzeit (h), Standardabweichung	0,466	0,173
P (Gesamtwachzeit)=0,007		

Die Gesamtwachzeit der CFS-Kohorte übersteigt im Mittelwert die der Kontrolle mit grösseren Standardabweichungen innerhalb der CFS-Gruppe.

Die CFS-Gesamtschlafzeit fiel im Mittel geringer aus als die der Vergleichskohorte.

Die Gesamtwachzeit für die CFS-Kohorte zeigte sich mit $p=0,007$ signifikant erhöht.

3.5 Arousal und zusammenhängender Schlaf zwischen 2 Arousal:

3.5.1 Spontan-und Gesamtarousal Index/h für CFS und Kontrolle

	CFS	Kontrolle
Gesamtarousals (Index/h), Mittelwert	14,956	8,459
Gesamtarousals (Index/h), Standardabweichung	9,577	4,730
P (Gesamtarousal CFS/K)=0,118		
Spontanarousals (Index/h), Mw	12,658	8,459
Spontanarousals (Index/h), Standardabweichung	9,277	3,993
P (Spontanarousals)=0,047		

Im Mittelwert ist der CFS-Gesamt- und Spontanarousal-Index größer als in der Kontrollgruppe, die CFS-Standardabweichung ist jeweils doppelt bis dreifach so gross wie die der Kontrolle. Ein signifikant erhöhter Spontanarousalindex zeigte sich in der CFS-Kohorte.

3.5.2 Dauer des zusammenhängenden Schlafes in Minuten zwischen 2 Arousals von CFS und Kontrolle, jeweils aufgeführt als prozentualer Anteil am Gesamtschlafes von CFS- und Kontrollgruppe

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die CFS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe prozentual mehr kurze zusammenhängende Schlafphasen haben (Schlafphasen, die über 0-1 und 1-5 min. dauern, ausgehend vom Mittelwert).

Für die längeren zusammenhängenden Schlafphasen (über 5-10 min. bis >60 min) liegt im Mittelwert die Kontrollgruppe prozentual höher.

P von CFS/Kontrolle über die jeweilige Zeitdauer des zusammenhängenden Schlafes

P (0-1 min)=0,133
P (1-5 min)=0,06
P (5-10min)=0,457
P (10-30 min)=0,18
P (30-60 min)=0,978
P (>60 min)=0,218

Im Wilcoxon-Test ergab sich für keinen der prozentualen Anteile an den unterschiedlich lange dauernden Schlafphasen ein signifikanter Unterschied von CFS und Kontrolle.

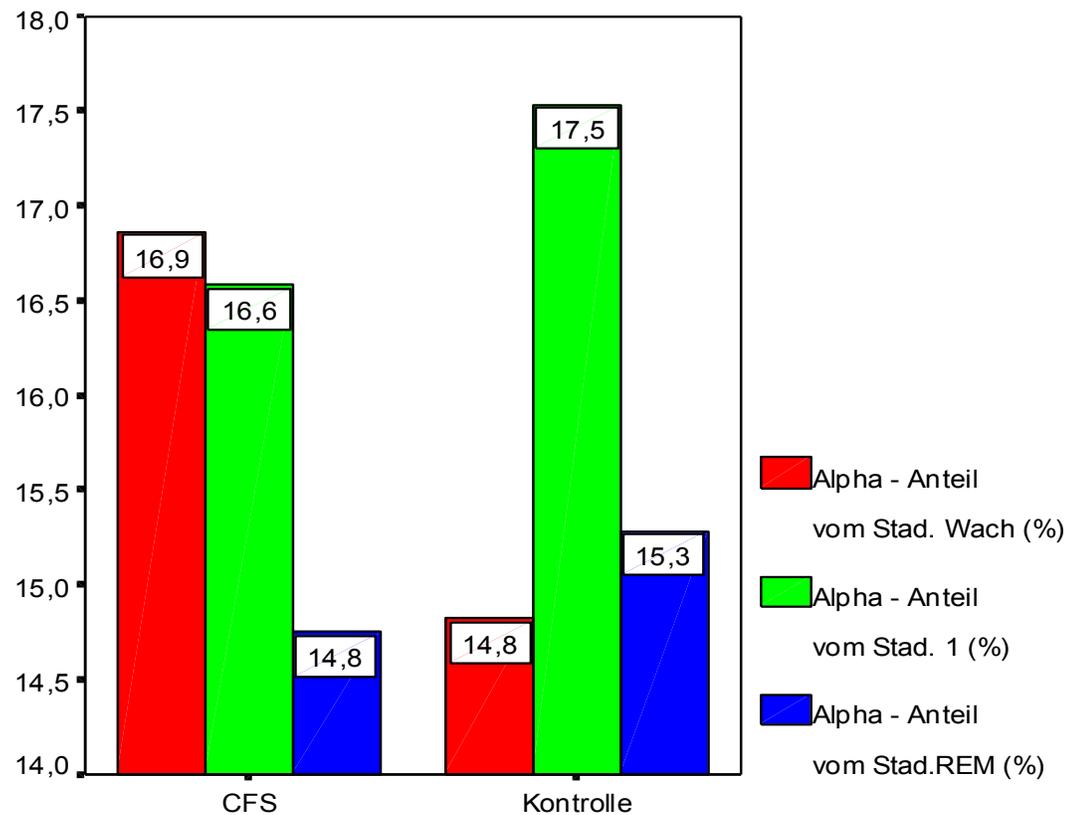
3.6 Alpha-Delta-Schlaf:

3.6.1 Prozentualer Anteil von Alpha-Wellen im Stadium 2,3,4 bei CFS und Kontrolle

	CFS	Kontrolle
% alpha in Stadium 2, Mittelwert	15,72	15,82
% alpha in Stadium 2, SD	1,75	2,47
% alpha in Stadium 3, Mw	14,11	14,18
% alpha in Stadium 3, SD	2,30	2,86
% alpha in Stadium 4, Mw	11,92	12,68
% alpha in Stadium 4, SD	2,91	2,88

Die Prozentsätze der Alpha-Wellen in Stadium 2,3 und 4 von CFS und Kontrolle entsprachen sich weitgehend mit bei zunehmender Tiefe des Schlafstadiums abnehmendem Alpha-Wellenanteil in beiden Gruppen von 15% in Stadium 2, 14% in Stadium 3 und 12-13% in Stadium 4. Auch die Standardabweichungen entsprachen sich ungefähr in beiden Gruppen, so dass sich wie erwartet kein signifikanter Unterschied zwischen CFS und Kontrolle mit $p > 0,05$ ergab.

3.6.2 Prozentualer Anteil von Alpha-Wellen im Stadium 1, Wach und REM bei CFS und Kontrolle



Auch der relative Anteil der Alpha-Frequenz in Stadium Wach, REM und Schlafstadium 1 zeigte nach Berechnung von p keinen signifikanten Unterschied zwischen CFS und Kontrolle.

3.6.3 Absolute Anzahl der Personen aus CFS und Kontrolle mit einem alpha-Prozentsatz > 25% in Stadium 2, 3 und 4

Keiner der untersuchten 36 CFS und 28 Kontrollpersonen wies im Stadium 2,3 und 4 Alpha-Wellen über 25% der Zeit auf.

3.6.4 Prozentualer Anteil von Delta-Wellen an Schlafstadium 2,3,4 bei CFS und Kontrolle

	CFS	Kontrolle
% delta in Stadium 2, Mw	31,89	33,75
% delta in Stadium 2, SD	3,98	5,13
% delta in Stadium 3, Mw	39,56	41,36
% delta in Stadium 3, SD	3,47	4,83
% delta in Stadium 4, Mw	43,58	45,57
% delta in Stadium 4, SD	8,30	4,26

Auch hier entspricht sich ungefähr der Prozentanteil der Delta-Wellen in den Stadien 2-4 beider untersuchter Gruppen. Der Prozentsatz der Deltawellen nimmt auch hier (definitionsgemäss) mit der Tiefe des Non-REM-Schlafes zu von 32% (CFS) bzw. 34% (K) in Schlafstadium 2 bis auf 44% (CFS) bzw. 46% (K) in Schlafstadium 4.

Im Wilcoxontest ergab sich für p keine Signifikanz zwischen CFS und Kontrolle für die relative Deltaverteilung in Stadium 2,3 und 4.

4. Diskussion:

Nach Abzug von jeweils drei Patienten mit SAS aus dem CFS- bzw. Kontrollkollektiv, das schon zuvor reduziert wurde unter dem Gesichtspunkt der Qualitätskontrolle (z.B. Ableitungsqualität, Erfassung von technisch einwandfreien, qualitativ und quantitativ ausreichenden Nächten), verblieben für die im Ergebnisteil vorgestellten Tabellen, Grafiken und statistische Tests noch eine Gruppe von 36 CFS-Patienten, die gemäss der in Material und Methoden vorgestellten Kriterien zur Diagnostik der CFS ausgewählt wurden sowie 28 Kontrollpersonen.

Zu Beginn waren die Personen der Kontrollgruppe als ein Part der matched pairs gedacht mit entsprechendem Alter, Geschlecht und BMI, im Verlauf jedoch als Kontrollgruppe verwandt wegen der geringeren Anzahl. Somit hätten nicht mehr ausreichend matched pairs -"Partner" für die CFS-Patienten zur Verfügung gestanden.

Im Ergebnisteil wurde eine Signifikanz im Wilcoxontest dargestellt für die CFS-Kohorte hinsichtlich eines erhöhten Spontanarousalindex pro Stunde, einer längeren absoluten Wachzeit an der TIB sowie einer längeren absoluten Gesamtwachzeit nach Schlafbeginn und einem absolut und relativ verringerten Schlafstadium 3 an der Zeit im Bett im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Nun werden die signifikanten Ergebnisse unserer vergleichenden, prospektiven Studie etwas näher erläutert:

Signifikant erhöhter Spontanarousalindex der CFS-Gruppe:

In der zweiten gemessenen Nacht (nur sie fand Eingang in unser Datenmaterial. Die bei allen untersuchten Personen auch aufgrund des First-Night-Effects durchgeführte erste Nacht ging nicht in die Auswertung ein, siehe unter 2. Material und Methoden) zeigte sich in der CFS-Kohorte ein signifikant erhöhter Mittelwert ($p=0,047$) des Spontanarousalindex pro Stunde während der aufgezeichneten "Zeit im Bett"=TIB. Der Mittelwert der Spontanarousals pro Stunde lag in der Patientengruppe bei ungefähr 13/Stunde bei einer Standardabweichung von ca. 9 im Vergleich zu 8 Spontanarousals pro Stunde in der Vergleichsgruppe bei einer Standardabweichung von 4. (Einfügung: Hier wie auch im folgenden Text werden anders als im Ergebnisteil die Zahlenwerte auf eine Stelle vor dem Komma gerundet, sind also im folgenden gerundete Angaben ohne den

Zusatz "ca.", bei weitergehendem Interesse an der exakten Ziffer bis auf drei Stellen nach dem Komma wird auf den Ergebnisteil verwiesen).

Für den Gesamtarousalindex zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen CFS-Patienten und Kontrolle. Der Gesamtarousalindex setzt sich zusammen aus z.B. respiratorischen und Spontanarousals. Die Daten der Patienten mit einer neu diagnostizierten Schlafapnoe und somit erhöhtem respiratorischen Arousalindex wurden aus beiden Gruppen entfernt, so dass die Differentialdiagnose SAS (die zwar in beiden untersuchten Gruppen zu einem ähnlichen Prozentsatz vertreten war) die Werte der „reinen“ CFS- und Kontrollgruppe nicht tendenziell verfälscht und wir selbst nach Dezimierung des Datenmaterials noch zahlenmäßig relevante Gruppen miteinander vergleichen konnten.

Das beobachtete vermehrte Auftreten von Spontanarousals bei CFS-Patienten scheint eine der Ursachen für die subjektiv verminderte Schlafqualität zu sein, die durch den Nachweis des signifikant erhöhten Spontanarousalindex objektivierbar werden könnte.

Eines der Hauptsymptome des chronic fatigue-Syndroms ist das Empfinden von „wenig erholsamem Schlaf sowie Tagesmüdigkeit“ (Ann Sharpley et al., 1997, in deren Studie CFS-Patienten, die dies berichteten, trotzdem nachts ähnlich lange wie die gesunden Personen schliefen). Vielleicht stellt der erhöhte Spontanarousalindex ein objektivierbares Korrelat dar für den Eindruck des wenig erholsamen Schlafes. Abzuwarten ist, ob sich in Anschluss-Studien eine ähnliche Tendenz zeigt, bzw. optimalerweise ergänzend Messungen mit ähnlich großer Probanden-/Patientenzahl durchgeführt werden über z.B. drei Nächte, wo ein Vergleich von Nacht zwei und drei durchgeführt werden kann unter der Vorstellung, dass CFS-Patienten z.B. eine längere Adaptionszeit an Ort und Bedingungen benötigen, wie häufiger beobachtet bei chronisch kranken Menschen.

Ergänzend soll erwähnt werden, dass lange Zeit nach Durchführung unserer Schlafstudie, nämlich im Jahre 2012 eine grosse Studie, SWAN (=Study of Women's Health across the Nation), von Huiyong Zheng, PH D et al. veröffentlicht wurde, in der 285 Frauen mittleren Alters drei Nächte lang polysomnographisch untersucht wurden (allerdings nicht wie bei uns im Schlaflabor sondern zuhause und es war auch keine CFS-Studie) und sich bestätigte, wie in der Enzyklopädie des Schlafes von 2007 definiert, dass es zwischen der ersten und zweiten Nacht einen deutlichen Unterschied vor allem bezüglich der Schlafarchitektur, der Häufigkeit des Erwachens und der

Schlafeffizienz geben könne. Zwischen der zweiten und dritten Nacht sei der Unterschied geringer bzw. vernachlässigbar. Huiyong Zheng et al. stellten jedoch zusätzlich fest, dass es zwischen den Nächten 1-3 mehr intraindividuelle Schwankungen gäbe in Abhängigkeit einiger persönlicher Faktoren wie z.B. Rauchen, Übergewicht, Menopause und finanzieller Situation. Hypothetisch lässt sich formulieren, dass einer dieser Faktoren auch das CFS sein könnte und es somit Qualitätsunterschiede nicht nur zwischen den ersten beiden Nächten geben könnte und eine wie oben vorgeschlagene Studie mit CFS-Patienten über drei Nächte Sinn ergeben könnte.

Zurück zum Spontanarousalindex, der zukünftig bei Folgestudien, der Verlaufskontrolle oder versuchsweise als Marker bei CFS benutzt werden könnte.

Eine weitere Hypothese, nämlich dass es sich bei CFS lediglich um die Folgeerscheinung von primären Schlafstörungen handle im Sinne z.B. von Tagesmüdigkeit nach primärer Schlafstörung wurde auch in der Studie von LeBon et al., 2000 nicht bestätigt: 54% der von ihnen untersuchten CFS-Patienten wiesen keine primäre Schlafstörungen auf, konnten jedoch klinisch nicht von den Patienten unterschieden werden, die primäre Schlafstörungen hatten.

Diese Erkenntnis bestärkt den Ansatz, CFS als eigenständige Erkrankung und nicht als Hauptsymptom z. B. einer primären Schlafstörung oder einer primären Depression (siehe oben) zu sehen.

Wenn das in unserer Studie vermehrt beobachtete Spontanerwachen der CFS-Patienten als pathognomonisch gewertet werden könnte, könnte es somit in der CFS-Diagnostik eingesetzt werden: z.B. intraindividuell als Verlaufsparemeter bzw. bei Bestätigung durch weitere Studien eines Tages auch als Marker für die Erkrankung.

Signifikant längeres „Wach nach Schlafbeginn“:

Ein weiteres signifikantes Ergebnis neben dem erhöhten Spontanarousalindex fand sich im Mittelwert von „Wach nach Schlafbeginn“ mit $p=0,009$: Die absolute Wachzeit nach Schlafbeginn belief sich in der CFS-Kohorte im Mittel auf 27 Minuten, bei der Kontrolle auf 14 Minuten mit einer ausgeprägten Standardabweichung von 22 Minuten in der CFS-Gruppe. Diese längere Wachzeit nach Schlafbeginn wurde auch schon in der Arbeit von Ann Sharpley et al., 1997 festgestellt, jedoch bei einer kleineren Kohorte (20 CFS-Patienten und 20 Gesunde) und

verminderter Schlafeffizienz ($p < 0,03$), ebenso bei R. Morriss et al., 1993, mit noch kleineren Gruppen (12 CFS-Erkrankten, 12 Gesunden) und einer signifikant ($p < 0,05$) längeren Wach-nach-Schlafengehen-CFS-Gruppe, bei ebenfalls geringerer Schlafeffizienz ($p < 0,05$).

In unserer Studie wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Schlafeffizienz zwischen beiden Gruppen gefunden. Schlafeffizienz bezeichnet den prozentualen Schlafanteil an der Time in Bed bzw. bei uns der Registrierzeit, was in unserem Falle identisch ist, da wir die Datenregistrierung erst ab Schlafstadium 1 starteten und zu einem definierten Zeitpunkt in der Früh beendeten (zwischen 6 und 7 Uhr). Dieses Vorgehen kann sich natürlich auf die Schlafeffizienz auswirken. Der Anteil des Schlafes (gewertet ab dem Beginn des Schlafstadiums 2) an der Registrierzeit (also ab Schlafstadium 1) war 90% in der CFS- und 95% in der Kontrollgruppe ohne signifikanten Unterschied.

Anders als R. Morris et al. zogen wir nicht die Zeit ab dem „Schlafengehen“ zur Schlafeffizienzberechnung heran sondern wie oben erwähnt die Zeit ab Schlafstadium 1.

Bei A. Sharpley et al., 1997 ergab sich unter etwas modifizierten Voraussetzungen (siehe oben) eine signifikant verminderte Schlafeffizienz der CFS-Gruppe, die sich in unserer Studie mit größerer Patienten-/Probandenzahl nicht bestätigte.

Auch der absolute Anteil des zusammenhängenden Schlafes zeigte keine Signifikanz in unserem Kohortenvergleich. Der Mittelwert des zusammenhängenden Schlafes belief sich auf 324 sec. bei CFS und etwas länger mit 376 sec. in der Kontrollgruppe.

Aus der von uns ermittelten signifikant längeren absoluten Wachzeit nach Schlafbeginn der CFS-Patienten lässt sich bislang jedoch weiterhin nur ein Symptom des CFS objektivieren (subjektiv wenig erholsamer Schlaf, Tagesmüdigkeit) und der Vorschlag formulieren, auch die absolute Zeit "Wach nach Schlafbeginn" als intraindividuelle Verlaufskontrolle bei CFS-Patienten einzusetzen sowie bei weiteren vergleichenden Studien größeren Ausmasses „Wach nach Schlafbeginn“ neben dem Spontanarousalindex weitere Beachtung zu schenken.

Die beiden weiteren signifikanten Ergebnisse (der bei CFS-Patienten erhöhte Spontanarousalindex und die längere Wachzeit nach Schlafbeginn) sind Elemente der Schlafqualität, die von CFS-Patienten tendenziell als eingeschränkt empfunden wird.

Bleiben noch die weiteren bislang nicht diskutierten signifikanten Ergebnisse, nämlich die absolute verlängerte Gesamtwachzeit und das relativ und absolut kürzere Stadium 3 der CFS-Gruppe jeweils an der TIB (=Zeit im Bett):

Signifikant längere absolute Gesamtwachzeit während der Time-in-Bed:

Die „CFS“-Gesamtwachzeit während der Time-in-Bed (in unserer Studie also ab Schlafstadium 1) beträgt im Mittel 0,6 Stunden (37 min.) und ist mit einem $p=0,007$ signifikant länger als die Gesamtwachzeit der Kontrollgruppe von 0,3 Stunden (19 min.). Dieser signifikante Unterschied mit $p<0,05$ wurde auch schon bei R. Morriss et al., 1993 (siehe oben) beschrieben mit einer „CFS“-Gesamtwachzeit von 31,9 min versus mittlere Kontrollwachzeit von 16,6 min. bei der schon oben diskutierten kleineren Kohorte und Messbeginn nach Schlafengehen (statt wie in unserer Studie ab Schlafstadium 1). Längere Gesamtwachzeiten wurden auch bei Whelton et al., 1992, beschrieben. 1997 beschrieb R. Morriss et al. in einer Studie mit 69 CFS-Patienten ohne und 58 CFS-Patienten mit psychiatrischer Erkrankung, 38 Patienten mit chronischer Depression und 45 gesunden Probanden generell eher eine Durchschlafstörung der CFS-Patienten mit oder ohne psychiatrische Erkrankung, jedoch ohne Signifikanz. Als signifikant erwies sich jedoch das Coping-Verhalten der CFS-Patienten (mit und ohne psychiatrische Erkrankung): CFS-Patienten hätten eher eine Tendenz aufzustehen und umherzugehen, wenn sie erwachten. Anders die gesunde Kontrollgruppe, die tendenziell eher nach Erwachen liegenblieb und im Liegen das erneute Einschlafen abwartete. Diese Morriss-Studie von 1997 erlaubt keinen direkten Vergleich mit unserer Studie, da die Gesamtwachzeit nicht so klar definiert und bestimmt wurde und sich ausserdem kein signifikantes Ergebnis zeigte. Sie gibt jedoch eine Zusatzinformation, nämlich das Copingverhalten, das einen therapeutischen Ansatz beinhaltet: Da es sich laut Morriss et al. um eine schlechtere Schlafhygiene in der CFS- als in der Kontrollgruppe handelt mit z.B. tagsüber vermehrtem Herumliegen im Bett ohne zu schlafen, häufiger nächtlichem Aufstehen bei Schlaflosigkeit etc. als in der gesunden Kontrollgruppe....., könnte an dem Coping des in unserer Studie aufgezeigten längeren Wachseins nach Einschlafen mit Verhaltenstherapie gearbeitet werden um zumindest die bestehende Minderung der Schlafqualität nicht noch zu verstärken.

In unserer Untersuchung wurde weniger der Schwerpunkt auf das Coping gelegt, obwohl den Probanden und Kontrollpersonen natürlich jederzeit das Aufstehen (angekabelt) sowie Lesen mit Anknipsen einer der untersuchten Person gut zugänglichen Lampe gestattet war. Dies wurde jedoch fast nie in Anspruch genommen. Lediglich eine Patientin aus der CFS-Gruppe brach die Messung gegen 2 Uhr wegen Schlaflosigkeit und mangelnder Bereitschaft der Fortsetzung der Messung ab. Ihr geringes Datenmaterial fand daher keinen Eingang in unsere Auswertung, da die Messzeit zu kurz war.

Die in unserer Untersuchung erhöhte Gesamtwachzeit während der Time-in-Bed in Stunden bzw. Minuten wurde also in zwei weiteren vorausgegangenen Studien ebenfalls als signifikant beschrieben und lässt sich in eine Reihe mit dem erhöhten Spontanarousalindex und der längeren Wachzeit nach Schlafbeginn einreihen im Sinne einer objektivierbaren Einschränkung der Schlafqualität bei CFS-Patienten. Ergänzend sollte noch erwähnt werden, dass die CFS-Gesamtschlafzeit an der Time-in Bed im Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant verkürzt war mit Mittelwerten (CFS) von 6.0 Stunden im Vergleich zu 6,3 Stunden (Kontrolle); dies könnte jedoch auch wieder von unserem Vorgehen beeinflusst worden sein, erst ab Schlafstadium 1 zu registrieren.

Eine nicht signifikant verkürzte Gesamtschlafzeit der CFS-Patienten könnte zusammen mit dem erhöhten Spontanarousalindex auf eher kurze Wachphasen hinweisen, die möglicherweise nicht bewusst in der Nacht wahrgenommen werden, sondern eher als Symptom der Tagesmüdigkeit beklagt werden.

Auch die Gesamtwachzeit an der TIB könnte in Anschlussbeobachtungen als Marker, Variable oder Verlaufswert verwandt werden.

Signifikant kürzeres Schlafstadium 3 (absolut und relativ) an der TIB:

Als letzter der beobachteten signifikanten Parameter bleibt nun der signifikant geringere Prozentsatz an Schlafstadium 3 an der TIB (=Zeit im Bett) der CFS-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle zu diskutieren sowie die signifikant geringere absolute Dauer von Schlafstadium 3 an der Zeit im Bett bei CFS-Patienten. Für Schlafstadium 4 ergaben sich keine Signifikanzen. Wie bereits in Material und Methoden unter 2.7. erläutert, war zum Zeitpunkt der Durchführung und Analyse die Schlafeinteilung nach Rechtschaffen und Kales Grundlage, die die Tiefschlafstadien 3 und 4 unterschied. Diese Unterscheidung wird hier beibehalten. Die AASM fasste 2007 in der neueren Terminologie der Schlafstadien das Stadium 3 und 4 zusammen zu N3 (NREM 3).

Während die vorausgegangenen signifikanten Parameter sich schwerpunktmäßig auf ein vermehrtes Wach bzw. Wachereignis der Fatiguepatienten bezog (Spontanarousal, Gesamtwachzeit, Wach nach Schlafbeginn), handelte es sich hier um den einzig signifikanten Parameter in unserer Studie hinsichtlich der Verteilung der Schlafphasen.

In unserer Untersuchung wurde der Prozentsatz der beiden Gruppen an Wach, REM, Stadium 1, 2, 3 und 4 ermittelt an der TIB=„Zeit im Bett“ (die in unserem Falle gleichbedeutend ist mit Messbeginn ab Schlafstadium 1 und Messende um 6 bzw. 7 Uhr morgens). Unter all den ermittelten relativen schlafarchitektonischen Größen ergab sich lediglich für das Schlafstadium 3 eine Signifikanz mit $p=0,042$. Der Prozentteil der CFS-Patienten an Stadium 3 lag bei ca. 8%, jener der Kontrollgruppe bei 10 % mit einer ähnlich grossen Standardabweichung von ungefähr 4% in beiden Kohorten. Die signifikant kürzere Stadium 3-Dauer der CFS-Patienten war im Mittelwert 31 min., die der Vergleichsgruppe 39 min. mit $p=0,005$.

Die Detektierung einer vergleichsweise kürzeren Tiefschlafphase bei CFS-Patienten ist nicht neu: B. Fischler et al. stellte 1997 erstmals den signifikant verminderten Anteil einer Tiefschlafphase bei CFS-Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe dar, jedoch handelte es sich dabei um Stadium 4 (hier umfasste jedoch die CFS-Kohorte auch psychiatrisch und an FM Erkrankte).

Bei Fibromyalgiepatienten wurden auch vermehrte Alpha-Aktivität im NREM-Schlaf, die sich in einigen Studien bestätigte, in anderen nicht, erhöhter Wachanteil und erhöhte Mikroarousalfrequenz beschrieben (Molony RR et al., 1986; Horne JA et al., 1991; Anch AM et al., 1991; Branco J et al., 1994; Jemmun P et al., 1993; Carette S, 1995; Leventhal L et al., 1995). In unserer Untersuchung war Fibromyalgie jedoch ein Ausschlusskriterium, wir wollten das

„reine“ Krankheitsbild der CFS mit der Fragestellung einer spezifischen Schlaf- bzw. Schlafwacharchitektur erfassen, weshalb wir auch die in unseren Untersuchungen erstdiagnostizierten Schlafapnoeiker ausschlossen (K. Aulich et al., 2005). Dies bedeutete den Ausschluss von je 3 Personen aus den Reihen der Patienten und Probanden.

Anzumerken ist, dass die Besonderheiten des Schlafes der Fibromyalgiepatienten denen unserer CFS-Patienten nicht entsprechen. Dies Ergebnis bestärkt uns „elektrophysiologisch“, das chronic fatigue Syndrom als eigenständige Krankheit und nicht als Erscheinungsform von Fibromyalgie zu betrachten.

Fibromyalgie (wie bereits oben erwähnt) stellte ein Ausschlusskriterium dar.

1990 beschrieben Goldenberg et al. eine Komorbidität von Fibromyalgie und CFS (bis zu 70% der CFS-Patienten hatten FM), was mit unseren Präselektionskriterien nicht bestätigt werden konnte (FM als Ausschlusskriterium mittels Vorgesprächen mit den Patienten und körperlichen Untersuchung incl. tender points).

Auch in der Studie von B. Fischler et al., 1997, die die Reduktion einer Tiefschlafphase (jedoch Stadium 4) bei CFS ermittelten, handelte es sich um eine Studie mit 49 CFS-Patienten, mit einer Komorbiditätsrate von 51% für FM, 46,9% für generalisierte Angsterkrankung, 46,9% für primäre Depression; also können diese Ergebnisse für eine „reine“ CFS-Erkrankung als „verwässert“ betrachtet werden.

Die signifikanten Ergebnisse vorausgegangener Studien, die den Schlaf von CFS-Patienten untersuchten mit reduzierter Tiefschlafphase (bei uns Stadium 3), erhöhtem Spontanarousalindex, Wach nach Schlafbeginn (ab Schlafstadium 2) und Gesamtwachzeit an der TIB könnten in Zukunft als Verlaufskontrolle und evtl. als Marker bei CFS eingesetzt werden.

Für uns wegweisend war das vorbeschriebene prozentual geringere Tiefschlafstadium, das sich bei uns bestätigte. Die abweichende Tatsache, dass sich bei Fischler et al. ein verringertes Stadium 4 statt 3 fand, ist vermutlich auf den hohen Prozentsatz der psychiatrischen Komorbidität und FM-Komorbidität zurückzuführen und erscheint zudem seit der neueren Terminologie mit Zusammenfassung der Tiefschlafphasen nicht mehr ganz so relevant. Auffälligkeiten im Schlafstadium 4 wurden in vorausgegangenen Studien schon für depressive, Angst- und dysthyme Störungen gezeigt (Arriaga F et al., 1990/91; Reynolds CF et al., 1983; Papadimitriou GN et al., 1988), so dass die Veränderungen in Stadium 4 wohl eher Ausdruck der psychiatrischen

Miterkrankung sind, wobei sich im Subgruppenvergleich (CFS mit versus ohne psychiatrische Komorbidität) kein signifikanter Unterschied zeigte bei kritisch zu sehender geringer Subgruppenzahl (n=17 für CFS ohne psychiatrische Komorbidität) mit damit verbundener fraglicher Reliabilität.

Die Fischler-Studie zeigt also signifikante Ergebnisse für Schlaflatenz, Schlafeffizienz, Arousals, Stadium 2 und 4 wie sie jeweils für Fibromyalgie und Depressionen teilweise schon vorbeschrieben waren oder danach beschrieben wurden (Literaturzitate siehe oben und unten, z.B. Togo et al., 2008). Ausserdem wurde wie in unserer Studie keine signifikant verlängerte REM-Latenz, jedoch ebenso eine signifikant erhöhte Arousalanzahl bei den CFS-Patienten gefunden.

Die bei Fischler et al., 1997 für CFS beschriebene Tiefschlafphasenreduktion findet sich in modifizierter Form (Stadium 3 statt 4) durch unsere Studie bestätigt (bei unterschiedlichem CFS-Kollektiv ohne psychiatrische und Fibromyalgie-Komorbidität). Interessant wären weitere Studien mit hoher Fallzahl „reiner“ CFS-Patienten mit Fokus auf die Anteile der Tiefschlafphasen im Vergleich zu gesunden Individuen.

Verminderte Tiefschlafphasen wurden von R. van Diest et al., 1994 bei erschöpften Menschen beschrieben und eine physische Konditionseinschränkung bei CFS-Patienten wurde von M. Riley et al., 1990 aufgezeigt.

Ein Rückschluss auf die CFS-Patienten ist nur sehr eingeschränkt möglich, da es sich definitionsgemäss bei CFS um eine mindestens seit 6 Monaten anhaltende Erschöpfung handelt, die bei zusätzlich verstärkten Myalgien nach gewohnter körperlicher Belastung mit Sicherheit zu einem Teufelskreis der immer geringeren körperlichen Belastung (häufig zusätzlich mit Arbeitsunfähigkeit verbunden) mit daraus resultierender Inaktivitätsatrophie führen kann.

Dies bedeutet auch, dass ein CFS-Kranker frühestens 6 Monate (definitionsgemäß) nach Krankheitsbeginn als solcher diagnostiziert werden kann und also frühestens nach 6 Monaten mit verminderter körperlicher Aktivität als CFS-Patient an einer Studie teilnehmen wird, was wiederum dafür spricht, den reduzierten Tiefschlaf eher als Verlaufsparemeter denn als primären Marker für CFS zu benutzen.

Ob die Reduktion des Tiefschlafes (nach Rechtschaffen und Kales Schlafstadium 3 und 4) ein Verlaufsparemeter für Erschöpfungszustände z.B. im Rahmen von chronischen Erkrankungen ist oder einen spezifischen Marker für CFS darstellt, werden wohl erst zukünftige longitudinale

Studien und ergänzende Querschnittsstudien (z.B. CFS versus Tumorpatienten mit Erschöpftheitssyndrom) zeigen.

Quintessenz unseres Ergebnis' der Schlafarchitektur ist der Vorschlag des Einsatzes von „relativem und absolutem Stadium 3-Anteil an der Zeit im Bett“ als Parameter in intra- und interindividuellen Studien sowie als Verlaufparameter.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die signifikanten Unterschiede im Non-REM-Schlaf, im Schlaf-Wachstadium oder hinsichtlich der Arousal fanden, so dass für den REM-Schlaf oder die REM-Latenz hier keine signifikanten Ergebnisse verzeichnet wurden.

REM- Schlaf bei Depression und CFS:

In vorausgegangenen Studien wurde der REM-Schlaf bzw. dessen Latenz als „psychobiologischer Marker einer primär depressiven Erkrankung,, (Kupfer DJ, 1976) bzw. der REM-Latenz-Test zur psychiatrischen Diagnostik untersucht (Akiskal HS, 1982) sowie weitere Zusammenhänge von REM-Latenz und Depression gefunden (Reynold CF et al., Biol. Psy.1983).

Da die Ergebnisse unserer Studie keinen signifikanten Unterschied im Bereich des REM-Schlafes und der REM-Latenz zwischen CFS und „gesunder“ Kontrolle zeigten, wird die Hypothese polysomnographisch bekräftigt, dass es sich bei der ätiologisch noch uneingeordneten CFS-Erkrankung nicht um eine primär depressive Erkrankung zu handeln scheint.

Der Ausschluss einer primären Depression war zwar sowieso Einschlusskriterium für unsere Studie (durch ein vorausgegangenes psychiatrisches Gespräch), wird jetzt jedoch durch die Ergebnisse der Elektrophysiologie noch unterfüttert.

Zusammenfassend lässt das Ergebnis der „unauffälligen“ REM-Latenz unter anderem postulieren, dass das CFS von der primären Depression zu trennen ist (hinsichtlich der Ergebnisse der Polysomnographie) und lediglich differentialdiagnostisch oder die Depression im Rahmen einer sekundären Erkrankung bei CFS als Grunderkrankung Bedeutung erhält.

Alpha-Delta-Schlaf:

Ausserdem wurde in der Vergangenheit versucht, ein Zusammenhang mit dem Alpha-Delta-Schlaf (Beschreibung von alpha-Wellen im NREM-Schlaf in den Schlafstadien 2, 3, 4) herzustellen, der aber bislang nicht übereinstimmend bestätigt wurde.

R. Morriss et al., 1993, definierte eine pathologische alpha-Aktivität bei mehr als 25% Anteil von alpha-Wellen in den Schlafstadien 2, 3 und 4, die sich jedoch in seiner Studie ebenso wenig wie in unserer Studie fand. Seine Studie hatte eine relativ geringe Fallzahl von 12 chronic fatigue-Patienten und 12 Kontrollpersonen. Eine „pathologische Alpha-Aktivität wird bei Fibromyalgie- und Fibrositispatienten beschrieben“ (R. Morriss et al., 1993).

1994 wiederum wurde von Peter Manu et al., Long Island Jewish Medical Center festgestellt, dass Alpha-Delta-Schlaf kein Marker für CFS oder Fibromyalgie sei, jedoch bei erschöpften und schlafgestörten Patienten (egal welcher Ätiologie) insgesamt häufiger zu verzeichnen sei als bei Gesunden.

Aus diesem Grunde wurde bei unserer Studie auch das Augenmerk auf den Alpha-Delta-Schlaf bei CFS-Patienten und Kontrollpersonen gelegt und soll an dieser Stelle extra erwähnt werden, obwohl sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dieser Variablen für eine der beiden untersuchten Gruppen ergab: Es zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen CFS- und Kontrollgruppe hinsichtlich des relativen Anteiles von Alpha-Wellen oder Delta-Wellen im Schlafstadium 2, 3 und 4 noch im Alphaprozentanteil an Stadium Wach, REM und Schlafstadium 1. Die von R. Morriss et al., 1993 (siehe oben) festgelegte „25%-Alpha-Schwelle“ in Stadium 2, 3 und 4 wurde von keinem der CFS-Patienten überstiegen. In unserer Studie ist kein pathologischer Alpha-Delta-Schlaf in der CFS- oder Kontrollgruppe zu verzeichnen, weder relativ noch absolut (kein Überschreiten der 25% Alpha-Schwelle).

Als letztes sollen die Ergebnisse unserer Studie mit jener Studie von Ann Sharpley et al., 1997 verglichen werden, die unserer Studie zumindest zum Zeitpunkt der Durchführung am ähnlichsten war. In der „Sharpleystudie“ wurden 20 reine CFS-Patienten 20 gesunden matched pairs gegenübergestellt. „Reine“ CFS-Patienten bedeutete, dass die Patienten vor Studieneinschluss (wie in unserer Studie) eine Reihe von Untersuchungen, unter anderem körperliche, serologische, laborchemische und psychiatrische durchliefen und erst nach Ausschluss z.B. einer Depression

oder anderer Differentialdiagnosen Eingang in die Studie fanden. Patienten und Probanden bei denen polysomnographisch eine Schlafapnoe festgestellt wurde, wurden ausgeschlossen.

Dieses Kollektiv bestand bei A. Sharpley aus 20 matched pairs, die eine Nacht zuhause mit Polysomnograph untersucht wurden (laut AL Sharpley et al., 1988 entfällt bei der häuslichen Messung der first night effect). In unserer Studie bestand das Kollektiv aus 36 CFS- und 28 Kontrollpersonen, initial als matched pairs geplant, da sich jedoch für 8 der Patienten nicht die entsprechenden gesunden Kontrollpersonen fanden, fungierten die 28 Probanden dann als Kontrollkollektiv. In unserer Studie wurden sowohl die Patienten als auch die Probanden jeweils zwei Nächte im Schlaflabor untersucht, wovon nur die zweite Nacht in die Wertung einging.

Übereinstimmend zeigte sich in beiden Studien eine signifikant verlängerte absolute Gesamtwachzeit nach Schlafbeginn für die CFS-Kohorten.

Dies war das einzige übereinstimmende Ergebnis.

Die CFS-Schlafeffizienz zeigte sich in der Sharpleystudie verringert, in unserer Studie nicht, was aber daran liegen mag, dass wir als Registrierungsbeginn den Beginn von Schlafstadium 1 wählten, wohingegen Sharpley et al. den von den Patienten selbst gewählten Zeitpunkt zum Schlafengehen und Beginn der Registrierung zuhause wählten.

Für eine verminderte Schlafqualität sprechen in unserer Studie neben der erhöhten absoluten Gesamtwachzeit nach Schlafbeginn (ebenso bei Sharpley et al.), der erhöhte absolute Wachanteil an der TIB sowie auch der erhöhte Spontanarousalindex, der in dieser Form in der Sharpleystudie nicht explizit erwähnt wurde.

Dahingegen wies die Studie von A. Sharpley Signifikanzen auf in Parametern, die in unserer Messung aus oben erwähntem Grund nicht hervorgehen konnten, nämlich eine von den CFS-Patienten signifikant länger im Bett verbrachte Zeit und damit eine verringerte Schlafeffizienz. Es sollte aber bedacht werden, dass eine Messung bei chronisch kranken Menschen (die daher wohl zum Grossteil arbeitsunfähig waren während der Messung) generell aufgrund der unterschiedlichen Sozialaktivität eher ein Hinweis auf die Schlafeffizienz bei chronisch Kranken und somit häufig weniger aktiven Menschen ergeben denn ein spezifisches Ergebnis für die Schlafeffizienz von CFS-Patienten.

Ausserdem führte die Sharpleygruppe noch eine Zusatzbefragung der Patienten durch hinsichtlich

der subjektiven Schlafqualität (die in diesem Ausmass nicht Eingang in unsere Studie fand). Es zeigte sich weder Signifikanz noch Korrelation zwischen den Schlafstörungen und dem Ausmass des Erschöpftheitsgrades der CFS-Patienten, während das subjektive Empfinden über Ausmass der Schlafstörung mit objektivierbaren Störungen sehr gut korrelierte (vergleichbar den Ergebnissen der Studie von Togo et al., 2008). Auch dies spräche eher gegen den Erklärungsansatz, dass CFS ein Tagessymptom von Schlafstörung sei, wie wäre sonst die Erschöpfung am Tage der laut Sharpley schlafgesunden CFS-Patienten zu erklären?

Anders als die Edinbourgher Gruppe um Sharpley fanden wir Auffälligkeiten in der Schlafarchitektur (verkürztes Tiefschlafstadium/damals Stadium 3) in der Gruppe der CFS-Patienten. Unsere Studie scheint zum damaligen Zeitpunkt neben jener von Fischler eine der wenigen mit einem signifikanten Unterschied für die Tiefschlafphasen zu sein, wobei wie bereits diskutiert, Fischler nicht mit „reinen“ CFS-Gruppen arbeitete.

Aufgrund der zahlenmässig relativ grossen reinen CFS-Gruppe im Vergleich mit einer Kontrollgruppe und der Verwendung der zweiten Messnacht unter standardisierten Bedingungen erlauben wir uns die erhaltenen Signifikanzen (längere Gesamtwachzeit, erhöhter absoluter Wachanteil nach Schlafbeginn, erhöhter Spontanarousalindex, geringerer Stadium 3-Prozentsatz sowie kürzere absolute Stadium 3-Dauer) als reliable Parameter zum Einsatz in der Verlaufskontrolle von CFS vorzuschlagen.

Bei Berücksichtigung dieser Parameter in zukünftigen Studien und bei Bestätigung der Validität, käme eventuell der Einsatz als CFS-Marker in Frage.

Eine primäre Antwort auf die Ätiologie liefern unsere Erkenntnisse nicht, jedoch die Bestärkung in dem Ansatz, dass es sich bei CFS um eine Ausschlussdiagnose bisher noch unklarer Ätiologie handelt und nicht um das Hauptsymptom z. B. einer primären Depression, Schlafstörung, SAS, RLS oder PLM.... was auch Voraussetzung und Ausschlusskriterium für unsere Studie war.

Die oben genannten Ergebnisse sind vergleichend zu den Ergebnissen ähnlicher Studien dargestellt, die etwa zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie in der 1990er Jahren aktuell waren. Ergänzend erlaubt der nun fortgeschrittene zeitliche Verlauf noch den Vergleich mit aktuelleren Studienergebnissen:

Togo et. al., 2008, führten eine Studie über eine Nacht (unsere Patienten wurden je zwei Nächte lang untersucht wegen des first night Effektes und es wurden jeweils die zweiten Nächte in die Studie aufgenommen) im Krankenhaus mit Daten von 26 CFS-Patientinnen (davon 12 mit einer Komorbidität mit FM) vergleichend mit 26 Gesunden durch, in beiden Kohorten ausschließlich Frauen.

Im Gegensatz zu unserer Studie zeigte sich bei Togo et al. kein signifikanter Unterschied für die Tiefschlafphase, jedoch (auch anders als in unserer Studie) eine signifikant verringerte Schlafeffizienz der CFS-Gruppe mit geringerer Dauer von Stadium 1 und 2 (eventuell mit der Komorbidität mit FM zusammenhängend und/oder weil nur eine Nacht gemessen wurde-siehe first-night-effect unter 2.6) sowie der REM-Phase und verringerter Gesamtschlafzeit; die Arousalzahl war hier nicht auffällig (jedoch in unserer Studie, s.o.).

In unserer Studie zeigten sich weder signifikante Unterschiede hinsichtlich Stadium 1 und 2 noch in der REM-Phase.

Togo et al. verglichen ausserdem die Auswertungen der Fragebögen der CFS-Patienten hinsichtlich des subjektiven Eindrucks eines weniger erholsamen Nachtschlafes, der gut mit der objektiven Schlafqualität korrelierte (Patientinnen mit subjektiv weniger erholsamem Schlaf zeigten objektivierbar eine geringere Schlafeffizienz, längere Schlaflatenzen, häufiger unterbrochenen Schlaf und einen höheren Prozentsatz kürzerer Schlafphasen als Patientinnen, die sich nach dem Nachtschlaf erholt fühlten. Letztere wiesen im Vergleich zu den Gesunden noch eine verminderte Gesamtschlafzeit und ein verkürztes Schlafstadium 2 auf).

Neu D. et al., 2009, führten eine polysomnographisch basierte Studie mit 32 „reinen“ CFS-Patienten, 30 Schlaf-/hypopnoeikern und 14 gesunden Vergleichspersonen durch, die wie in unseren Untersuchungen vermehrt Arousals bei CFS-Patienten ergaben. Anders als bei uns zeigte sich in der Studie von Neu mehr Tiefschlaf bei CFS-Patienten und sowohl für die Gruppe der CFS- wie für jene der Schlaf-/hypopnoeiker eine geringere Schlafeffizienz als bei den Gesunden, was in unserer Studie für die CFS-Patienten nicht der Fall war (SAS-Patienten wurden aus unserer Studie ausgeschlossen).

5. Zusammenfassung:

Das „chronic fatigue syndrome“ (=CFS) wurde seit Ende der 1980er Jahre zunehmend bei Patienten beobachtet und entspricht einer chronisch abnormen Erschöpfbarkeit/Ermüdbarkeit ab einem bestimmten Zeitpunkt beginnend. Bereits viel früher, nämlich 1869 beschrieb Béard die Neurasthenie, deren Symptomatik dem CFS ähnlich ist. CFS ist eine Ausschlussdiagnose. Fukuda et al. legten 1994 Diagnosekriterien fest, die sie 2008 überarbeiteten. Diese Kriterien legen ein Hauptkriterium fest, nämlich das der unerklärbaren Erschöpfbarkeit seit mindestens 6 Monaten und fordern das Vorhandensein von mindestens 4 von 8 Nebenkriterien wie Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten (die genaue Auflistung steht in der Einleitung).

Daher wurde geprüft ob im Schlaf die Ursache oder ein Korrelat für die Tagesmüdigkeit der Patienten zu finden ist. Wir untersuchten die objektive Schlafqualität der tagesmüden CFS-Patienten insbesondere im Vergleich zu jener von gesunden Vergleichspersonen.

Als objektive Schlafqualität (Schulz und Paterock, 1996) gelten Gesamtschlafdauer, Einschlaf latenz, Schlafeffizienz, REM-Latenz, Anteil verschiedener Stadien an der Registrierzeit und Schlaffragmentierung. Laut C. Becker-Carus, 1994 (DGSM-Schlafkompendium) und der Enzyklopädie der Schlafmedizin von 2007 sei die Schlafeffizienz der prozentuale Schlafanteil an der Total-Bed-Time oder TIB (=Zeit im Bett) bzw. Registrierzeit. Total-Bed-Time und Registrierzeit sind nicht immer identisch wie z.B. in unserer Studie, wo die Registrierzeit erst ab Schlafstadium 1 begann und bis zu einem fest definierten Zeitpunkt dauerte.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie war die Schlafstadieneinteilung nach Rechtschaffen und Kales Standard nach deren Kriterien wir auch auswerteten (siehe Material und Methoden), in der die Tiefschlafphasen 3 und 4 unterschieden wurde. Die aktuellere Terminologie nach dem AASM (American Academy of Sleep Medicine, 2007 im Steinkopff-Verlag veröffentlicht) bezeichnet den Tiefschlaf als N3 (NREM3) und unterscheidet die Stadien 3 und 4 nicht mehr.

Wir führten eine prospektive, vergleichende Studie durch mit 36 „reinen“ CFS-Patienten (nach Ausschluss der Hauptdifferentialdiagnosen wie z.B. Schlafapnoe durch K. Aulich et al. 2005, Depressionen usw. mittels körperlicher Untersuchung, laborchemischer, psychiatrischer und polysomnographischer Methoden) und 28 Kontrollpersonen, die den Patienten weitgehend in Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index entsprachen. Die polysomnographischen Untersuchungen erfolgten über 2 Nächte im Schlaflabor der Medizinischen Klinik Ziemssenstrasse in München.

Die Auswertung der Untersuchungen erbrachte vier signifikante Unterschiede zwischen CFS- und Kontrollgruppe:

Alle Parameter fanden sich im Non-REM-Schlaf, zugrundegelegt wurde jeweils die zweite Nacht. Die Parameter bestanden in der CFS-Gruppe aus längerer Gesamtwachzeit in Minuten bzw. h nach Schlafbeginn (CFS: 27 min versus Kontrolle: 14 min), längerer Wachzeit an der TIB (=Zeit im Bett) in Minuten (CFS: 37 min., Kontrolle: 19 min), höherem Spontanarousalindex pro Stunde (CFS: 13/h, Kontrolle: 8/h) und vermindertem relativem Stadium 3-Anteil an der Zeit im Bett (CFS: 8%, Kontrolle 10%) sowie einer kürzeren absoluter Dauer von Schlafstadium 3 an der Zeit im Bett (=TIB) in Minuten (CFS: 31 min., Kontrolle: 39 min.).

Mit dem bei CFS- versus Kontrollgruppe signifikant veränderten Schlafstadium 3, Spontanarousalindex, Gesamtwachzeit an der TIB und Wach nach Schlafbeginn konnten wir also objektive Schlafqualitätseinbußen bei den untersuchten chronic fatigue Syndrom-Patienten aufzeigen, ohne ätiologischen Hinweis.

Ausserdem wurden in unserer Untersuchung noch folgende Parameter erhoben, für die sich kein signifikanter Unterschied zwischen CFS und Kontrolle ergaben:

Relative Schlafeffizienz, Schlaferhaltungseffizienz, zusammenhängende Schlafzeit in Minuten, absolute Schlaflatenz, REM-Latenz, Stadium 2,3,4-Latenz, relativer Anteil von Wach, REM, Stadium 1,2 und 4, absoluter REM und Non-REM-Schlaf, absoluter Anteil von Wach, REM, Schlafstadium 1,2 und 4, absolute Gesamtschlafzeit, Gesamtarousalindex, zusammenhängender Schlaf in quantitativer Abstufung zwischen zwei Arousals und Anteile von Alpha- und Delta Frequenz in allen Schlaf-/Wachstadien.

Die Schlafeffizienz ist der prozentuale Schlafanteil an der TIB (Zeit im Bett), was in unserer Studie der Registrierzeit ab Schlafstadium 1 entsprach und bis zu einem fest definierten Zeitpunkt dauerte. In unserer Studie zeigte sich für die Schlafeffizienz keine Signifikanz, was eventuell durch unsere Festlegung des Messbeginns ab Schlafstadium 1 beeinflusst wurde.

Wir trafen eine subjektive Auswahl aus der Masse der erhobenen Daten, die uns besonders wichtig erschien aufgrund der Ergebnisse anderer Studien und dem Wissen um andere relevante Ergebnisse wie z.B. Veränderungen im REM-Schlaf bei depressiven Patienten.

Die mit den oben genannten signifikanten Ergebnissen in unserer Studie aufgezeigte verminderte Schlafqualität in der Gruppe der CFS-Patienten kann jedoch auch Symptom statt Ursache bei den tagesmüden CFS-Patienten sein, da in vorausgegangenen Studien (siehe Diskussionsteil) nicht alle CFS-Patienten eine verminderte Schlafqualität zeigten, jedoch alle das Fatiguesyndrom.

Die Polysomnographie kann bei CFS also zur Dokumentation der Symptome (verminderte Schlafqualität) und somit zur Verlaufskontrolle dienen, aber auch primär zum differentialdiagnostischen Ausschluss von z.B. SAS (K. Aulich et al., 2005), Restless-Legs-Syndrom, PLM...

Die verminderte Schlafqualität der CFS-Patienten kann daher bislang nur rein symptomatisch behandelt werden z.B. mit behaviouristischen Methoden (Erlernen von Copingmethoden), strenger „Schlafhygiene“ und in schweren Fällen überbrückend medikamentös mit z.B. Sedativa. Aufgrund des fehlenden Nachweises einer Ätiologie von CFS können die Schlafstörungen auch nicht ursächlich angegangen werden.

Unsere Studie zeigt eine objektive Qualitätseinschränkung des Non-REM-Schlafes bei CFS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Die erhobenen signifikanten Parameter können zur Verlaufsdocumentation der Erkrankung (intraindividuell), zum Vergleich (interindividuell) oder bei Nachweis von Validität vielleicht eines Tages als Marker für CFS eingesetzt werden.

6. Literaturliste :

- 1) Acheson ED. The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland diseases and epidemic neuromyasthenia. *Am J Med* 1959; 26: 569-595
- 2) Agnew HW, Webb WB, Williams RL. The first night effect: An EEG study of Sleep. *Psychophysiology* 1966; 2: 263-266
- 3) Akiskal HS. The utility of the REM latency test in psychiatric diagnosis: A study of 81 depressed outpatients. *Psychiatry Res.* 1982; 7:101-110
- 4) Allain TJ, Bearn JA, Coskeran P, Jones J, Checkley A, Butler J, Wessely S, Miell JP. Changes in growth hormone, insulin, insulinlike growth factors (IGFs), and IGF-binding-protein-1 in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1997; 41:567-573
- 5) Anch AM, Lue FA, Maclean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can. J. Psychiatry* 1991; 45:179-184
- 6) Arriaga F, Paiva T. Clinical and EEG sleep changes in primary dysthymia and generalized anxiety:A comparison with normal controls. *Neuropsychobiology* 1990/91; 24:109-114
- 7) Aulich KA. Vergleich von nächtlichen respiratorischen Parametern bei Patient/Innen mit Chronic Fatigue Syndrome (CFS) durch Polysomnographie und gesunden Kontrollen. Dissertation LMU München 2005
- 8) Béard GM. Neurasthenia or nervous exhaustion. *Boston Med Surg* 1869; J 3:217-221
- 9) Becker-Carus C..Kap 2.1 aus Schulz-Kompendium der Schlafmedizin (DGSM),1994
- 10) Behan PO, Behan WM, Gow JW, Cavanagh H, Gillespie S.. Enteroviruses and postviral fatigue syndrome (discussion 154-159). *Ciba Found Symp* 1993; 173:146-154
- 11) Behan PO, Behan WM.(1988): Postviral fatigue syndrome. *Crit Rev Neurobiol* 4:157-178
- 12) Bennett AL, Mayes DM, Fagioli LR, Guerriero R, Komaroff AL. Somatomedin C (insulin-like growth factor 1) levels in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res* 1997; 31:91-96
- 13) Bliwise DL, Kryger MH et al.. (Hrsg.) Principles and practice of sleep medicine. 1994; 2nd edition: 26-39
- 14) Booth F. Physiologic and biochemical effects of immobilisation on muscle. *Clin Orthop F* 1987; 10:15-20

- 15) Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J. Rheumatol.* 1994; 21:1113-1117
- 16) Brooks JC, Roberts N, Whitehouse G, Majeed T. Proton magnetic resonance spectroscopy and morphometry of the hippocampus in chronic fatigue syndrome. *Br J Radiol.* 2000; 73:1206-1208
- 17) Buchwald D, Pascualy R, Bombardier C, Kith P. Sleep Disorders in Patients with Chronic Fatigue. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18: 68-72
- 18) Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman Z, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med* 1995; 123:81-88
- 19) Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med* 2005; 55:20-31
- 20) Carette S, Oakson G, Guimint C, Steriade M. Sleep EEG and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1211-1217
- 21) Carruthers BM, Jain AK, de Meirleir KL et al.. Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11:7-115
- 22) Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984; 7:110-114
- 23) CDC, Center for Disease and control. The Revised Case Definition. Online document 2008; www.cdc.gov/cfs/cfsdefinitionHCP.htm .
- 24) Classen M, Diehl V, Kocksiek K. "Klinikleitfaden Innere Medizin". Urban & Fischer Verlag
- 25) Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24:236-52
- 26) Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomized crossover trial. *Lancet* 1999; 353:455-458
- 27) Cooper GL, Lewis S, Bennett D. Psychosocial factors and chronic fatigue syndrome. *Psychosocial Medicine* 1994; 24/3: 661-671
- 28) Coyle PK, Krupp LB, Doscher C, Amin K. *Borrelia burgdorferi* reactivity in patients with severe persistent fatigue who from a region in which Lyme disease is endemic. *Clin Infect Dis* 1994; 18 Suppl 1: 24-27

- 29) Cummins J, Williams TC, Guilleminault C et al.. The detection and quantification of sleep apnea by tracheal sound recording. *American Rev Respiratory Diseases* 1982; 126 (2):221-4
- 30) De Meirleir K, Bisbal C, Campine I, de Becker P, Salehzada T, Demette E, Lebleu. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* (2000); 108:99-105
- 31) De Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, et al.. Neural correlates of the chronic fatigue syndrome an fMRI study. *Brain* 2004; 127:1948-5
- 32) Ewig S, Dengler H. Das Chronische Müdigkeitssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome). *Klinische Wochenschrift* 1990; 68: 789-796
- 33) Farrar D, Loke S, Kantrowitz F. Chronic Fatigue Syndrome 1 + 2 Etiology and Pathogenesis/Treatment and Future Research. *Behavioral Medicine* 1995; 21:5-28
- 34) Fischler B, Le Bon O, Hoffmann G, et al.. Sleep Anomalies in the Chronic Fatigue Syndrome. *Neuropsychobiology* 1997; 35: 115-122
- 35) Floris P, De Lange A, Joke S, Kalkman B, Gijs Bleijenberg B, Hagoort A. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *NeuroImage* 2005; Vol 26/3: 777-81
- 36) Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al.. The Chronic Fatigue Syndrome: A comprehensive approach to its definition and study, *Annals of Internal Medicine* 1994; 121: 953-959
- 37) Goldenberg DL, Simms RW, Geiger A, Komaroff AK. High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. *Arthritis.Rheum* 1990; 33:381-387
- 38) Gow JW, Behan WM, Simpson K, McGarry F, Keir S, Behan PO. Studies on enterovirus in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18 Suppl 1:126-129
- 39) Herold G (Hrsg.) et al.. *Innere Medizin* 1998
- 40) Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al.. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Annals of Internal Medicine* . 1988; 108: 387-389
- 41) Horne JA, Shackell BS. Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *EEG. Clin.Neurophysiol.* 1991; 79:271-276

- 42) Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007
- 43) Ichise M, Salit IE, Abbey SE, Chung DG, Gray B, Kirsch JC, Freedman M. Assessment of regional cerebral perfusion by 99 Tcm-Hmpao SPECT in Chronic fatigue syndrome. Nucl Med Commun 1992; 13:767-772
- 44) Jemmun P., Drewes AM, Andreasen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. J Rheumatol 1993; 20:1756-59
- 45) Komaroff AL. Is human herpesvirus-6 a trigger for chronic fatigue syndrome? Journal of Clinical Virology 2006; Volume 37, Issue null: 39-S46
- 46) Kruesi MJ, Dale J, Straus SE. J Clin Psychiatry 1989; 50:53-56
- 47) Krupp L, Jandorf L, Coyle P, Mendelson W. Sleep Disturbance in Chronic Fatigue Syndrome. Journal of Psychosomatic Research 1993; 37: 325-331
- 48) Kupfer DJ. REM latency: a psychobiological marker for primary depressive disease. Biol. Psychiatry 1976; 11:159-174
- 49) Lange G, Andrei I. Holodny, John DeLuca, Huey-Jen Lee. Quantitative assesment of cerebral ventricular volumes in chronic fatigue syndrome. Applied Neuropsychology 2001; Vol. 8, No. 1, 23–30
- 50) Lawrie SM, Manders DN, Geddes JR, Pelosi AJ. A population-based incidence study of chronic fatigue. Psychol Med 1997; 27:343-353
- 51) Lawrie SM, Pelosi AJ. Chronic fatigue syndrome in the community. Prevalence and associations. Br J Psychiatry 1995; 166:793-797
- 52) Le Bon O, Fischler B, Hoffmann G. How signifikant are primary sleep disorders and sleepiness in the CFS. Sleep Research Online 2000; 3:43-48
- 53) Leventhal L, Freundlich B, Lewis J, Gillen K., Henry J, Dinges D. Controlled study of sleep parameters in patients with fibromyalgia. J Clin Rheumatol 1995; 1:110-113
- 54) Levine P, et al.. Recent Developments in Chronic Fatigue Syndrome. The American Journal of Medicine 1998; 105/3a: 1-125

- 55) Lieb K, Dammann G, Berger M, Bauer J. Das chronische Müdigkeitssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome). *Nervenarzt* 1996; 67: 711-720
- 56) Lund R, Clarenbach P. *Das klinische Schlaflabor*. 1995; Arcis Verlag
- 57) Manu P, Lane T, Matthews D et al.. Alpha - delta sleep in patients with a chief complaint of chronic fatigue. *Southern Medical Journal* 1994; 87/4: 465-470
- 58) Mc Crone P, Ridsdale L, Darbishire L, Seed P. Cost- effectiveness of cognitive behavioural therapy, graded exercise and usual care for patients with chronic fatigue syndrome in primary care. *Psychol. Med* 2004; 34: 991-99
- 59) Molony RR, MAC Peek DM, Schiffmann PL, Frank M, Neubauer JA, Schwartzberg M, Seibold JR. Sleep, sleep apnea and the fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1986; 33:381-387 und 13:97-100
- 60) Morehouse R, Flanigan M, et al.. Depression and Short REM Latency in subjects with Chronic Fatigue Syndrome. *Psychosomatic Medicine* 1998; 60: 347-351
- 61) Morriss R, Sharpe M, Sharpley AL, et al.. Abnormalities of sleep in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1993; 306: 1161-1164
- 62) Morriss R, Wearden A., Battersby L. The Relation of Sleep Difficulties to Fatigue, Mood and Disability in Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 1997; 42: 597-605
- 63) Nakaya T, Takahashi H, Nakamura Y, Kuratsune H, Kitani T, Machii T, Yamanishi K, Ikuta K. Borna disease virus infection in two family clusters of patients with chronic fatigue syndrome. *Microbiol Immunol* 1999; 43: 679-689
- 64) Neu D, Cappeliez B, Hoffmann G, Verbanck P, Linkowski P, Le Bon O. High slow-wave sleep and low-light sleep: chronic fatigue syndrome is not likely to be a primary sleep disorder. *J Clin Neurophysiology* 2009; 26 (3):207-12
- 65) New W. Pulse oximetry. *J of clinical monitoring and computing* 1985; 1:126-129
- 66) Nix WA, Egle UT. Das chronische Erschöpfbarkeitssyndrom. *Akt Neurologie* 1998; 25: 6-12
- 67) Oksenberg A, Silverberg D, Arons E et al.. The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1999, 16:1000-1006
- 68) Papadimitriou GN, Kerkhofs M, Kempnaers C, Mendlewicz J. EEG sleep studies in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1988; 26: 183-190

- 69) Partinen M. Epidemiology of sleep disorder in Kryger MH et al.. (Hrsg.) Principles and practice of sleep medicine. 1994; 2nd edition: 437-452
- 70) Pastelak-Price C. Das internationale 10-20 System zur Elektrodenplatzierung: Begründung, praktische Anleitung zu den Mess-Schritten und Hinweise zum Setzen der Elektroden. EEG-Labor 1983; 5:49-72
- 71) Patel V, Kirkwood BR, Weiss H et al.. Chronic Fatigue in developing countries: population based survey of women in India. BMJ 2005; 330:1190
- 72) Penzel T, Hajak G, Hoffmann RM, et al.. Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor. EEG-EMG 1993; 24: 65-70
- 73) Peter H, Penzel T, Peter JH. Enzyklopädie der Schlafmedizin, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007
- 74) Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. Lancet 2006; 367: 346-55
- 75) Randerath WJ, Schwickert M, Kroll B et al.. Arousals bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe Syndrom - Untersuchung zur Häufigkeit in Abhängigkeit von Lebensalter, Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung. Somnologie 2000; 4: 7-12
- 76) Rasche K, Konermann M, Schäfer T et al.. Schlafbezogene Atemstörungen 1994
- 77) Rechtschaffen A, Kales A et al.. A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System für Sleep Stages of Human Subjects. Washington DC, National Institute of Health Publications 1968
- 78) Reeves WC, Stamey FR, Black JB, Mawle AC, Stewart JA, Pellett PE. Human herpesvirus 6 and 7 in chronic fatigue syndrome: a case-control study. Clin Infect Dis 2000; 31:48-52
- 79) Reynolds CF, Kupfer DJ. Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987. Sleep 1987; 10:199-215
- 80) Reynolds CF, Shaw DH, Newton TF, Coble PA, Kupfer DJ. EEG sleep in outpatients with generalized anxiety: A preliminary comparison with depressed outpatients. Psychiatry Res 1983; 8:81-89
- 81) Reid S, Chalder, Cleare A, et al.. Chronic fatigue syndrome-Clinical review; BMJ 2000; 320: 292-296

- 82) Riley M, O'Brien C, Mc Cluskey D, Bell N, Nicholls D. Aerobic work capacity in patients with chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 1990, 301: 953-956
- 83) Rollheim J, Osnes T, Miljeteig H. The relationship between obstructive sleep apnoea and body mass index. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 1997; 22/59: 419-422
- 84) Rowe PC, Calkins H, Debusk K, Mc Kenzie R, Anand R, Sharma G, Cuccherini BA, Soto N, Hohman P, Snaders S, Lucas KE, Wolff M, Straus SE. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* 2001; 285: 52-59
- 85) Rowe PC, Calkins H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *American Journal of Medicine* 1998; 105:15
- 86) Schäfer J. Schnarchen, Schlafapnoe und obere Luftwege. Thieme Verlag Stuttgart, 1996
- 87) Schmidt, Thews. " Physiologie des Menschen". Springer-Lehrbuch, 24. Auflage
- 88) Schmitz S, Tesch H, Bohlen H. Das chronische Müdigkeitssyndrom („Chronic Fatigue Syndrome, CFS“). *Medizinische Klinik* 1994; 89: 154-159
- 89) Schulz H, Paterok B. Schlafstörungen. *Enzyklopädie der Psychologie: Psychologische Störungen und ihre Behandlung*, Göttingen Hogrefe 1996
- 90) Schutzer SE, Natelson BH. Absence of *Borrelia burgdorferi*-specific immun complexes in chronic fatigue syndrome. *Neurology* 1999; 53:1340-1341
- 91) Schwartz RB, Garada BM, Komaroff AL. Detection of intracranial abnormalitis in patients with chronic fatigue syndrome: Comparison of MRI imaging and SPECT. *AJR* 1994; 162:935
- 92) Sharpe M, Chalder T, Palmer I, et al.. Chronic fatigue syndrome – a practical guide to assessment and management. *General Hospital Psychiatry* 1997; 19: 185-199
- 93) Sharpe M, Hawton K, Clements A, Cowen PJ. Increased brain serotonin function in men with chronic fatigue syndrome. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 1997; 315: 164-165
- 94) Sharpley A, Clements A, et al.. Do patients with „pure“ chronic fatigue syndrome (neurasthenie) have abnormal sleep; *Psychosomatic Medicine* 1997; 59: 592-96
- 95) Sharpley AL, Solomon RA, Cowen PJ. Evaluation of first night effect using ambulatory monitoring automatic sleep stage analysis. *Sleep* 1988; 11: 273-76

- 96) Sirois DA, Natelson B. Clinicopathological findings consistent with primary Sjögren's syndrome in a subset of patients diagnosed with chronic fatigue syndrome: preliminary observations. *Journal of Rheumatology* 2001; 28:126
- 97) Späth, M. Das chronische Erschöpfbarkeitssyndrom (CFS). *Aktuelle Rheumatologie* 2002; 27: 90-96
- 98) Stores G, Fry A, Crawford C. Sleep abnormalities demonstrated by home polysomnography in teenagers with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 1997; 45: 85-91
- 99) Togo F, Natelson BH, Cherniack NS et al.. Sleep structure and sleepiness in chronic fatigue syndrome with or without coexisting fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R56
- 100) Van Diest R, Appels WPM. Sleep physiological characteristics of exhausted men. *Psychosom Med* 1994; 56:28-35
- 101) Vernon SD, Reeves WC. Evaluation of autoantibodies to common and neuronal cell antigens in chronic fatigue syndrome; *J Autoimmune Dis* 2005; 2:5
- 102) Vollmer-Conna U, Cameron B, Hadzi-Pavlovic D et al.. Postinfective fatigue syndrome is not associated with altered cytokine production. *Clin Infect Dis* 2007; 45:732
- 103) Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 1997; 87:1449-1455
- 104) Whelton CL, Salit I, Moldofsky H. Sleep, Epstein-Barr virus infection, musculoskeletal pain, and depressive symptoms in chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 939-943
- 105) White P et al. (2001); Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet* 2001, Vol. 358, N.9297: 1946-1953
- 106) Zheng H, Sowers MF, Buysse DJ, Consens F, Kravitz HM, Matthews KA, Owens JF, Gold EB, Hall M. Sources of Variability in Epidemiological Studies of Sleep Using Repeated Nights of In-Home Polysomnography: SWAN Sleep Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2012; Vol. 8, N.1:87-96

7. Verzeichnis der Abkürzungen in alphabetischer Auflistung:

AASM: American Academy of Sleep Medicine

BMI: body mass index

CDC: center for disease control and prevention

CFIDS: chronic fatigue and immune dysfunction syndrome

CFS: chronic fatigue syndrome

CPAP: continous positive airways pressure

DGSM: Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin

EEG: Elektroencephalogramm

EKG: Elektrokardiogramm

EMG: Elektromyogramm

EOG: Elektrooculogramm

FM: Fibromyalgie

h: Stunde

HPA: Hypothalamus-, Hypophysen-, Nebennierenrinden-Achse

IGF: insulin-like growth factor

K: Kontrollgruppe

LNKS: low natural killer cells syndrome

MCS: multiple chemical disorder

min.: Minute

MSLT: multiple sleep latency test/ Multipler-Schlaf-Latenz-Test

MTA: medizinisch-technische Assistentin/Assistent

Mw: Mittelwert

Non-REM oder NREM: non-rapid eye movement

OSAS: obstruktives Schlafapnoesyndrome

PLM: periodic limb movement/s

REM: rapid eye movement

SAS: Schlafapnoesyndrome

SD: Standardabweichung

TIB: Time in Bed= Zeit im Bett

TST: Total Sleep Time

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. R. Fischer und Prof. Dr. R. M. Huber ohne die das Vorlegen der Arbeit nicht möglich gewesen wäre und die zum entscheidenden Zeitpunkt mit Ihrem Wissen, Ihrem Einsatz, Ihrer Freundlichkeit und Ihrem Rat als Betreuer und ihrer Bereitschaft als Doktorvater für mich zur Verfügung standen.

Ausserdem danke ich Prof. Dr. Hubert Hautmann für die gemeinsame Schlaflaborzeit.

Besonders danken möchte ich dem Team des Schlaflabors und der pneumologischen Abteilung, insbesondere Uli Schürmann für ihren grossen Beitrag an der Auswertung der erhobenen Daten und insgesamt für die gute Zusammenarbeit während meiner mehrjährigen Tätigkeit als „Schlaflaborstudentin“ und zeitweilig auch als Famulantin und PJ-Studentin.

Ausserdem danke ich Gerald Morawe für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Vielen Dank an die Patienten und Kontrollpersonen, die sich bereiterklärten zwei Nächte im Schlaflabor zu verbringen und dies dann auch tatsächlich taten zum Wohle der Sache. Ohne diese Bereitschaft hätten wir die Studie nicht und insbesondere nicht in diesem Umfang durchführen können.

Dank an Prof. Pongratz, der bis zu seiner Erkrankung der Doktorvater dieser Arbeit war und an Dr. M. Späth, der mein Betreuer war bis er aufgrund vielfältiger anderer beruflicher Verpflichtungen davon Abstand nehmen musste.

Dank an Dr. med. Kai Aulich, der sich für die Studie und die Thematik begeistern konnte und dann die respiratorischen Aspekte würdigte.

Also Dank an jene, die keine schlaunen Bemerkungen sondern Konstruktives, Raum, Zeit oder ihren guten Namen gaben.

Das Vollenden der Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne Emilia, die an ihrem papierenen Laptop „arbeitete“ und Florentine, die auf ihrer Robbe „Traumzauberbaum“ hörte und J, der mir jeweils zwar nach monatelangem Bitten aber dann unvergleichlich Raum und Zeit für die erforderlichen Korrekturarbeiten gab.

Danke an Andreas und Kai fürs Ausdrucken: das i-Tüpfelr auf der Endstrecke.

Zuletzt möchte ich Inge dafür danken, dass sie mir ihr unerschütterliches Durchhaltevermögen und Erich seinen Hang zur Anarchie in die Wiege gelegt haben.

Eidesstattliche Versicherung

Wenzelburger-Sinner, Christina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Vergleich von Schlafarchitektur und Parameter der Schlafqualität bei
Patienten/innen mit Chronic Fatigue Syndrome und gesunden
Kontrollpersonen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle
Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich
gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher
Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Stuttgart, den 2.1.2014

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand