

Narkolepsie oder REM-Schlafmangel?
24-Stunden-Überwachung und polysomnographische
Messungen bei adulten „narkoleptischen“ Pferden

CHRISTINE FUCHS



Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München



edition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Narkolepsie oder REM-Schlafmangel?
24-Stunden-Überwachung und polysomnographische Messungen
bei adulten „narkoleptischen“ Pferden

von

Christine Fuchs
aus Buchen (Odenwald)

München 2017

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Dr. Michael Erhard

Mitbetreuung durch: Dr. Anna-Caroline Wöhr

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun
Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. Dr. Michael Erhard
Korreferent/en:	Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek Prof. Dr. Andrea Fischer Priv.-Doz. Dr. Bettina Wollanke
Tag der Promotion:	11. Februar 2017

Meiner Oma und meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Allgemeines zum Schlaf	3
1.1.	Schlafstadien.....	3
1.1.1.	Polysomnographie zur Erfassung des Schlafes	3
1.1.1.1.	EEG	4
1.1.2.	Einteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales	7
1.1.2.1.	NREM-Schlaf	9
1.1.2.2.	REM-Schlaf.....	9
1.2.	Schlafarchitektur	10
1.2.1.	Hypnogramm.....	10
1.3.	Neurologische Prozesse im Schlaf-Wach Zyklus: Schlaf-Wach Systeme	11
1.3.1.	Den Wachzustand fördernde neurochemische Systeme.....	11
1.3.2.	Den NREM-Schlaf fördernde Systeme.....	12
1.3.3.	Den REM-Schlaf fördernde Systeme	13
1.4.	Funktion des Schlafes	14
1.4.1.	Die triviale Funktion des Schlafes	15
1.4.2.	Restaurative Schlaftheorie	15
1.4.3.	Die Bedeutung des Schlafes für das Lernen und die Gedächtnisbildung	15
1.4.4.	Energieerhaltungstheorien	16
1.4.5.	Circadiane Schlaftheorien	17
1.4.6.	Die immunologische Funktion des Schlafes.....	17
1.4.7.	Die Bedeutung des Schlafes für die individuelle Entwicklung	18
2.	Der Schlaf von Pferden.....	18
2.1.	Das Liegeverhalten von Pferden	19
2.1.1.	Schlaf im Liegen.....	19
2.1.1.1.	Liegedauer	19
2.1.1.2.	Liegepositionen	20
2.1.1.3.	Zeitpunkt der Liegephasen.....	21
2.1.1.4.	Liegeplätze.....	21
2.2.	Schlafstadien.....	22
2.2.1.	Polysomnographie zur Erfassung des Pferdeschlafes	22

2.2.2.	Einteilung der Schlafstadien.....	23
2.2.2.1.	Wachzustand	24
2.2.2.2.	NREM-Schlaf	24
2.2.2.3.	REM-Schlaf.....	27
2.3.	Schlafarchitektur	29
3.	Schlafstörungen.....	30
3.1.	Schlafstörungen bei Menschen	30
3.1.1.	Insomnien	31
3.1.1.1.	Schlafmangel	31
3.1.2.	Schlafbezogene Atmungsstörungen	32
3.1.3.	Zentrale Störungen mit Tagesschläfrigkeit.....	33
3.1.4.	Circadiane Rhythmusstörungen	34
3.1.5.	Parasomnien.....	35
3.1.6.	Schlafbezogene Bewegungsstörungen.....	36
3.1.7.	Andere Schlafstörungen.....	37
3.2.	Schlafstörungen bei Tieren	37
3.2.1.	Insomnie	38
3.2.2.	Hypersomnie.....	38
3.2.3.	Schlafapnoe	39
3.2.4.	Narkolepsie	39
3.3.	Schlafmangel bei Tieren	39
3.3.1.	Schlafmangel bei Ratten	40
3.3.2.	Schlafmangel bei Hunden	40
3.3.3.	Schlafmangel bei Pferden	40
3.3.3.1.	Klinik und Symptome	40
3.3.3.2.	Ätiopathogenese	41
3.3.3.3.	Diagnostik	42
3.3.3.4.	Therapie.....	42
3.3.4.	Schlafmangel bei anderen Tieren	43
4.	Narkolepsie.....	43
4.1.	Narkolepsie beim Menschen.....	43
4.1.1.	Geschichte	43
4.1.2.	Definition	43
4.1.3.	Klinik und Symptome	44

4.1.3.1.	Narkoleptische Tetrade	44
4.1.4.	Komplikationen, Beeinträchtigungen	46
4.1.5.	Ätiopathogenese	46
4.1.5.1.	Hypokretin- (Orexin-) Mangel	46
4.1.5.2.	Genetik.....	48
4.1.5.3.	Immunsystem.....	48
4.1.6.	Epidemiologie.....	49
4.1.7.	Diagnostik	49
4.1.7.1.	Narkolepsie Typ 1 und Typ 2	50
4.1.8.	Differentialdiagnosen	50
4.1.9.	Therapie.....	50
4.2.	Narkolepsie bei Hunden.....	52
4.2.1.	Geschichte und Epidemiologie.....	52
4.2.2.	Klinik und Symptome	52
4.2.2.1.	Narkoleptische Tetrade	52
4.2.3.	Ätiopathogenese	54
4.2.3.1.	Hypokretin- (Orexin-) Mangel und Genetik.....	54
4.2.3.2.	Immunsystem.....	55
4.2.3.3.	Medikamentenassoziiert	55
4.2.3.4.	Komplikation bei anderen neurologischen Erkrankungen	56
4.2.4.	Diagnostik	56
4.2.5.	Differentialdiagnosen	57
4.2.6.	Therapie.....	57
4.3.	Narkolepsie bei Katzen	59
4.4.	Narkolepsie bei Rindern.....	60
4.5.	Narkolepsie bei Schafen	61
4.6.	Narkolepsie bei Alpakas.....	61
4.7.	Narkolepsie bei Pferden.....	61
4.7.1.	Geschichte	61
4.7.2.	Klinik und Symptome	61
4.7.2.1.	Narkoleptische Tetrade	62
4.7.3.	Narkolepsie-Formen.....	64
4.7.3.1.	Juvenile, familiäre Form	64
4.7.3.2.	“Adult-onset“-Form	64
4.7.4.	Komplikationen, Beeinträchtigungen.....	65

4.7.5.	Ätiopathogenese	65
4.7.5.1.	Hypokretin- (Orexin-) Mangel	65
4.7.5.2.	Genetik.....	66
4.7.6.	Epidemiologie.....	66
4.7.7.	Diagnostik	66
4.7.8.	Differentialdiagnosen	68
4.7.9.	Therapie.....	69
5.	Untersuchungen zu Schlafstörungen beim Pferd: Narkolepsie versus Schlafmangel.....	70
5.1.	Online-Fragebogen zur Narkolepsie des Pferdes	70
5.2.	Untersuchungen vor Ort.....	73
5.2.1.	Pferde	73
5.2.2.	Klinische Untersuchung	76
5.2.3.	Hämatologische Untersuchungen	76
5.2.4.	Haltung und Management	77
5.2.5.	Anamnese zum atonischen Kollaps	77
III.	TIERE, MATERIAL UND METHODEN	78
1.	Aufruf an betroffene Pferdebesitzer	78
2.	Online-Fragebogen	78
3.	Untersuchungen vor Ort.....	79
3.1.	Auswahl der Pferde	79
3.2.	Klinische Untersuchungen, Evaluation der Haltungsbedingungen	79
3.3.	24-Stunden-Überwachung und Polysomnographie.....	79
3.3.1.	Polysomnograph	80
3.3.2.	Elektroden und Elektrodenkabel	81
3.3.2.1.	Anbringen der Elektroden	81
3.3.3.	Durchführung der Messungen.....	83
3.3.4.	Zusätzliche Videokameras	83
4.	Datenerfassung und (statistische) Auswertung.....	84
4.1.	Analysesoftware	84
4.2.	Manuelles Editieren der Messungen	84
4.3.	Erfassung der Anfälle.....	85
4.4.	Statistische Methoden.....	86

5.	Weiterer Verlauf.....	87
5.1.	Follow-Up der an der Studie teilnehmenden Pferde.....	87
5.2.	Pathologische Untersuchungen	87
IV.	ERGEBNISSE.....	88
1.1.	24-Stunden-Überwachung	88
1.1.1.	Häufigkeit der Kollapse, Wälz- und Liegeverhalten.....	88
1.1.2.	Zeitliche Verteilung der Kollapse.....	91
1.2.	Polysomnographische Messungen	94
1.2.1.	Liegedauer	96
1.2.2.	Schlafprofile	96
1.2.3.	Schlafstadien.....	101
1.2.3.1.	Länge der REM-Phasen.....	105
1.2.3.2.	Schlafstadienwechsel.....	108
1.2.4.	Charakterisierung der Kollapse.....	108
1.2.4.1.	Schweregrade.....	108
1.2.4.2.	Zeitliche Verteilung der Kollapse.....	115
1.2.4.3.	Schlafstadien vor, während und nach den Kollapsen.....	116
1.2.4.4.	Länge der Kollapse	124
1.3.	Follow-Up der an der Studie teilnehmenden Pferde.....	124
1.4.	Pathologische Untersuchungen	125
V.	DISKUSSION.....	126
1.	Diskussion der Methodik.....	126
1.1.	Aufruf und Online-Umfrage	126
1.2.	Datenerhebung vor Ort	126
1.2.1.	Auswahl der Probanden für die Untersuchungen vor Ort.....	126
1.2.2.	Durchführung der Untersuchungen vor Ort	127
1.2.2.1.	24-Stunden-Überwachung	127
1.2.2.2.	Polysomnographie	127
2.	Diskussion der Ergebnisse	129
2.1.	Ergebnisse der Untersuchungen vor Ort.....	129
2.1.1.	Pferde	129
2.1.2.	Klinische und hämatologische Untersuchungen.....	130
2.1.3.	Haltung und Management.....	131

2.1.4.	Anamnese zum atonischen Kollaps	132
2.2.	24-Stunden-Überwachung	133
2.2.1.	Kollapse	133
2.2.2.	Liege-/ Wälzverhalten	135
2.3.	Polysomnographische Messungen	137
2.3.1.	Schlafprofile, Schlafstadien	137
2.3.2.	Kollapse in der Polysomnographie	137
2.4.	Narkolepsie oder REM-Schlafmangel?	140
2.5.	Fazit	143
2.6.	Empfehlungen	145
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	148
VII.	SUMMARY	150
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	152
IX.	ANHANG	188
1.	Artikel in der Pferdezeitschrift CAVALLO	188
2.	Fragenkatalog der Online-Umfrage	189
3.	E-Mail-Anschreiben	196
4.	Startseite des Online-Fragebogens	197
5.	Beschreibung des praktischen Teils im Online-Fragebogen	198
6.	Untersuchungsbogen	199
7.	Überwachungsbogen für die Dokumentation der Anfälle, des Wälzens und Ablegens	201
8.	Schlafprofile und Ergebnisse der tagsüber durchgeführten polysomnographischen Messungen der Pferde 2-3, 5-12, 14-17, 19-25, 27-35 und 37-39	202
X.	DANKSAGUNG	232

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µV	Mikrovolt
5-HT	Serotonin
AASM	American Academy of Sleep Medicine, Amerikanische Akademie für Schlafmedizin
ACh	Acetylcholin
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa, ungefähr
CI ₉₅	95% iges Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CSF	cerebrospinal fluid, Zerebrospinalflüssigkeit
d.h.	das heißt
DA	Dopamin
DIN	Deutsche Industrie-Norm
DLA	dog leukocyte antigen, canines Leukozytenantigen
Dr. med. vet.	doctor medicinae veterinariae
DVR	digital video recorder, digitaler Videorekorder
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
et al.	et alii/aliae/alia, und andere
FDA	Food and Drug Administration, Behörde für Lebens- und Arzneimittel
FECT	food elicited cataplexy test
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GSZ	Gesamtschlafzeit
H1N1	Hämagglutinin 1 Neuraminidase 1
HA	Histamin
Hcrt-1	hypocretin-1, Hypokretin-1
Hcrt-2	hypocretin-2, Hypokretin-2
Hcrtr 1	hypocretin receptor 1, Hypokretinrezeptor-1
Hcrtr 2	hypocretin receptor 2, Hypokretinrezeptor-2
HLA	human leukocyte antigen, humanes Leukozytenantigen
Hz	Hertz
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös

IBM	International Business Machines Corporation
ICSD	International Classification of Sleep Disorders, Internationale Klassifikation von Schlafstörungen
ins-1	insomnia-like
kg	Kilogramm
LS	Leichtschlaf
M	movement, Bewegungsstadium
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MCH	melaninkonzentrierendes Hormon
mg	Milligramm
MHC	major histocompatibility complex, Hauptgewebeverträglichkeitskomplex
min	Minute
MNPO	mediane präoptische Region
MSLT	Multipler Schlaflatenztest
n	Anzahl
N1	Schlafstadium, zum Leichtschlaf gehörend
N2	Schlafstadium, zum Leichtschlaf gehörend
N3	Schlafstadium, zum Tiefschlaf gehörend
NE	Norepinephrin
Nr.	Nummer
NREM	non-rapid eye movement sleep
OSA	obstruktive Schlafapnoe
Österr.	österreichisch
p	probability, Wahrscheinlichkeit
PC	Personal Computer
PD	Privatdozent/in
PECT	play elicited cataplexy test
PSG	Polysomnographie
REM	rapid eye movement
rho	Spearman-Korrelationskoeffizient
s	Sekunde
s.c.	subkutan
sog.	sogenannt
SOREMP	sleep onset rapid eye movement period, sleep-onset REM-Periode

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, Software zur Analyse von Daten
SRBD	sleep-related breathing disorder, schlafbezogene Atmungsstörung
SRMD	sleep-related movement disorder, schlafbezogene Bewegungsstörung
SSRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer
Std	Stunde
SWS	slow wave sleep
TM	unregistered trademark, unregistrierte Warenmarke
tschech.	tschechisch
u.v.m.	und vieles mehr
USB	Universal Serial Bus
usw.	und so weiter
v.a.	vor allem
VLPO	ventrolaterale präoptische Region
W	Wachstadium
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
α	Alpha
β	Beta
γ	Gamma
δ	Delta
$\vartheta = \theta$	Theta

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Einteilung der Schlafstadien beim Menschen (nach RECHTSCHAFFEN und KALES, 1969)
Tabelle 2:	Aktivitätsprofile der Neurotransmittersysteme während des Wachzustandes und des Schlafes (nach ESPANA und SCAMMELL, 2011)
Tabelle 3:	Vergleichende Literaturangaben zu den Anteilen an der Brustbauch- und der Seitenlage an der Gesamtliegezeit
Tabelle 4:	EEG-Frequenzen beim Pferd (nach KALUS, 2014 und WILLIAMS et al., 2008)
Tabelle 5:	Einteilung der Schlafstörungen beim Menschen anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)
Tabelle 6:	Einteilung der Insomnien anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)
Tabelle 7:	Einteilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)
Tabelle 8:	Einteilung der zentralen Störungen mit Tagesschläfrigkeit anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)
Tabelle 9:	Einteilung der circadianen Rhythmusstörungen anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)
Tabelle 10:	Einteilung der Parasomnien anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)
Tabelle 11:	Einteilung der schlafbezogenen Bewegungsstörungen anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)
Tabelle 12:	Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des letzten Stallwechsels und dem Beginn der „Narkolepsie“ ($n_{\text{gesamt}} = 177$; $p < 0,0005$), KIEFNER (2016)
Tabelle 13:	Pferdenummer, Geschlecht, Alter, Rasse und Stockmaß der am praktischen Teil der Studie partizipierenden Pferde ($n = 39$)
Tabelle 14:	Einteilung der Kollapse in 4 verschiedene Schweregrade

Tabelle 15:	Pferdenummer, Geschlecht, Anzahl der Kollapse in 24 Stunden und Wälz- und Liegeverhalten der am praktischen Teil der Studie partizipierenden Pferde (n = 39)
Tabelle 16:	Messdauern der polysomnographischen Aufzeichnungen und Liegezeiten während der Polysomnographie von den an der Studie teilnehmenden Pferden (n = 39) und die Durchschnittswerte der Pferde aus der Studie von KALUS (2014), (n = 7, Pferd A - G), (n _{gesamt} = 46)
Tabelle 17:	Vergleich der mittleren Polysomnographie- und Schlafstadiendauer der Pferde mit Kollapsen (n = 35) und der Durchschnittswerte der Kontrollpferde aus der Studie von KALUS (2014), (n = 7)
Tabelle 18:	Dauer und Anzahl der REM-Phasen der Pferde mit Kollapsen (n = 35) und der Durchschnittswerte der Kontrollpferde aus der Studie von KALUS (2014), (n = 7)
Tabelle 19:	Anzahl und Länge der einzelnen REM-Phasen der Pferde mit Kollapsen (n = 35) und Durchschnittswerte der Pferde aus der Studie von KALUS (2014), (n = 7, Pferd A - G)
Tabelle 20:	Wahrscheinlichkeiten und Standardabweichungen für das Auftreten eines weiteren Kollapses während der Epoche eines „Bezugskollapses“ (Epoche 0) und in den jeweils 4 Epochen vor und nach der Epoche, in der der „Bezugskollaps“ stattfand
Tabelle 21:	Prozentuale Verteilung der Schlafstadien während der Epoche eines „Bezugskollapses“ (Epoche 0) und in den jeweils 4 Epochen vor und nach der Epoche, in der der „Bezugskollaps“ stattfand (n = 1.882 „Bezugskollapse“)
Tabelle 22:	Anteil der Kollapse pro Pferd (%), die in einer REM-Epoche vorkamen (n _{gesamt} = 1.882 Kollapse)
Tabelle 23:	Schlafstadien während der Epochen, in denen Kollapse stattfanden, eingeteilt nach den Schweregraden der Kollapse (n = 1.882)

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1:** **a-f:** Beispiele von EEG-Wellen der verschiedenen Frequenzbänder, Amplituden und Formen. (POECK und HACKE, 2006)
- Abbildung 2:** Idealisiertes Hypnogramm eines Menschen während eines 7-stündigen Nachtschlafs; die REM-Phasen sind grau dargestellt (VAITL, 2012)
- Abbildung 3:** Entspannter Wachzustand in der Polysomnographie (KALUS, 2014)
- Abbildung 4:** Leichtschlaf im Stehen in der Polysomnographie (KALUS, 2014)
- Abbildung 5:** SWS im Liegen in der Polysomnographie (KALUS, 2014)
- Abbildung 6:** REM-Schlaf in Seitenlage in der Polysomnographie (KALUS, 2014)
- Abbildung 7:** **a)** „Ruhiges“ Schlafprofil, **b)** „ruheloses“ Schlafprofil (KALUS, 2014)
- Abbildung 8:** Verletzungen, die im Zusammenhang mit einem „narkoleptischen Anfall“ aufgetreten sind (KIEFNER, 2016)
- Abbildung 9:** Geographische Verteilung der Teilnehmer der Untersuchungen vor Ort (n = 39), (KIEFNER, 2016)
- Abbildung 10:** **a)** SOMNOscreen™ plus, **b)** SOMNOscreen™ plus fixiert am Hals eines Pferdes
- Abbildung 11:** Lokalisationsschema der Elektroden (GÜNTNER, 2010)
- Abbildung 12:** **a)** Pferde mit angebrachten Elektroden, **b)** Pferd mit angebrachten Elektroden und Animal Polster, **c)** Pferd mit angebrachten Elektroden, Animal Polster und Sleepy
- Abbildung 13:** Mittelwerte der Kollapse pro Pferd pro 24 Stunden, bezogen auf das Liege- und Wälzverhalten
- Abbildung 14:** Summe aller beobachteten Kollapse pro 30 min im 24-Stunden-Verlauf (n = 37 Pferde, n = 2.328 Kollapse); Pferd 2 wurde nur 13 Stunden beobachtet
- Abbildung 15:** Darstellung der Summe der beobachteten Kollapse pro 30 Minuten mit **a)** ansteigendem Korrelationskoeffizienten ($\rho = 0,29$; $p < 0,001$) zwischen 21:00 und 04:00 Uhr und **b)** abfallendem Korrelationskoeffizienten ($\rho = -0,38$; $p < 0,001$) zwischen 04:00 und

07:30 Uhr; Pferd 2 wurde nur 13 Stunden beobachtet

- Abbildung 16:** **a-f:** Nächtliche Schlafprofile von Pferd 1, 4, 13, 18, 26 und 36: Auf der x-Achse ist die Uhrzeit zu sehen; auf der y-Achse sind im oberen Abschnitt die Schlafstadien (W = Wach, N1 = Leichtschlaf, N3 = SWS, R = REM-Schlaf) und im unteren die Kollapse in pink als Arousals graphisch dargestellt, wobei die Höhe der pinken Linien der Länge des Arousals/Kollapses entspricht
- Abbildung 17:** Prozentuale mittlere Verteilung der Schlafstadien auf die Gesamtschlafzeit der Pferde mit Kollapsen (n = 35) und der Durchschnittswerte der Kontrollpferde aus der Studie von KALUS (2014)
- Abbildung 18:** Graphische Darstellung der positiven Korrelation zwischen der Anzahl der Kollapse/24 Std und der REM-Schlafzeit in % an der GSZ (n = 35); $\rho = 0,72$, $p < 0,001$
- Abbildung 19:** Graphische Darstellung der negativen Korrelation zwischen der Anzahl der Kollapse/24 Std und der LS-Zeit in % an der GSZ (n = 35); $\rho = -0,4$; $p = 0,018$; LS = Leichtschlaf
- Abbildung 20:** Darstellung der mittleren Länge der REM-Phasen pro Pferd von den Pferden mit Kollapsen (n = 35) und Durchschnittswerte der Pferde aus der Studie von KALUS (2014), (n = 7, Pferd A - G)
- Abbildung 21:** **a-e:** Unvollständige und vollständige Kollapse Grad 1 bis 4
- Abbildung 22:** Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines weiteren Kollapses während der Epoche eines „Bezugskollapses“ (Epoche 0) und in den jeweils 4 Epochen vor und nach der Epoche, in der der „Bezugskollaps“ stattfand (n = 1.882 „Bezugskollaps“)
- Abbildung 23:** Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung der Schlafstadien während der Epoche eines „Bezugskollapses“ (Epoche 0) und in den jeweils 4 Epochen vor und nach der Epoche, in der der „Bezugskollaps“ stattfand (n = 1.882 „Bezugskollaps“)
- Abbildung 24:** **a-d:** Polysomnographische Bilder von als REM-Schlaf gewerteten Epochen mit mindestens einem Kollaps

-
- Abbildung 25:** Errechnete zeitliche Verteilung der REM-Phasen von 7 Pferden über 3 bzw. 4 Nächte (KALUS, 2014)
- Abbildung 26:** Errechnete zeitliche Verteilung der Liegephasen von 7 Pferden über 3 bzw. 4 Nächte (KALUS, 2014)
- Abbildung 27:** Körperlage in den verschiedenen Schlafstadien bei 7 Pferden über 3 bzw. 4 Nächte (nach KALUS, 2014)

I. EINLEITUNG

Die Narkolepsie ist eine neurologische Erkrankung, die mit einer Störung des Schlaf-Wachzyklus und oft mehr oder weniger schweren Anfällen mit Verlust des Skelettmuskeltonus, sogenannten Kataplexien, einhergeht. Bei Pferden kommt eine Narkolepsie laut Literatur sehr selten vor. Das Krankheitsbild ist den meisten Tierärzten geläufig, genauere Details über Ätiologie, Pathogenese und Behandlung der Erkrankung sind jedoch kaum bekannt. In den einschlägigen Fachbüchern gibt es oft nur kurze Kapitel zur Narkolepsie der Pferde und in der Literatur findet man fast nur Fallberichte mit wenigen Pferden. Auch vielen Pferdebesitzern ist die Krankheit der Pferde mit den Anfällen bekannt und betroffene Besitzer schließen sich im Internet auf entsprechenden Seiten und in Diskussionsforen zusammen. Die "narkoleptischen" Pferde weisen oft Verletzungen und Narben vor allem an den Fessel- und Karpalgelenken auf und inzwischen gibt es sogar spezielle "Narkolepsiebandagen" um die Gelenke der erkrankten Tiere bei Stürzen zu schützen.

Am Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung aus dem Department für Veterinärwissenschaften der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität wird schon seit einigen Jahren über das Schlafverhalten bei Pferden geforscht. Da die Anfälle der an Narkolepsie leidenden Pferde fast immer aus der Ruhe heraus passieren und die Pferde dabei einzuschlafen scheinen, traten Besitzer betroffener Pferde immer wieder an den Lehrstuhl heran. In der Literatur gibt es außerdem einige Hinweise dafür, dass die Tiere möglicherweise an einem Schlafmangel und gar nicht an Narkolepsie leiden. Aufgrund dieser Besitzeranfragen und der Informationen aus der Literatur entstand das Forschungsprojekt zur Narkolepsie bei Pferden.

Ziel war es, betroffene Pferde und deren Besitzer zu finden, diese Tiere genauer zu untersuchen und deren Haltung und das individuelle Schlafverhalten mit einem tragbaren Polysomnographen, der sich bereits in anderen Studien zum Schlafverhalten von Pferden bewährt hat, zu evaluieren. Zuerst wurde ein Aufruf in einer Pferdezeitschrift veröffentlicht, ein Online-Fragebogen verfasst und der Link den interessierten Besitzern zum Ausfüllen zugesandt. Daraufhin wurden einige der Pferde ausgewählt und im heimatlichen Stall untersucht.

Das Thema wurde zeitgleich von zwei Doktorandinnen bearbeitet. Der erste bereits veröffentlichte Teil befasst sich mit der Auswertung des Online-Fragebogens, den

klinischen Untersuchungen der ausgewählten Pferde und der Evaluation der Haltungsbedingungen dieser Tiere (KIEFNER, 2016: „Untersuchungen zu Schlafstörungen beim Pferd: Narkolepsie versus Schlafmangel“). Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Auswertung der vor Ort durchgeführten Beobachtungen und der polysomnographischen Messungen dieser ausgewählten „narkoleptischen“ Pferde.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Allgemeines zum Schlaf

Der Schlaf ist ein komplexer physiologischer Prozess, der durch viele sowohl innere als auch äußere Faktoren beeinflusst wird (TOTH und BHARGAVA, 2013). Schlaf kann im Allgemeinen dadurch erkannt werden, dass sich das Tier oder der Mensch in einer speziesspezifischen Haltung in einer anhaltenden Ruhe befindet, begleitet von einer verminderten Ansprechbarkeit durch externe Stimuli (ZEPELIN et al., 2005; ALLADA und SIEGEL, 2008). Per definitionem müssen für den Zustand des „Schlafens“ bei Säugetieren allerdings noch weitere Kriterien erfüllt sein, wie eine schnelle Reversibilität zurück zum Wachzustand (PIÉRON, 1913; ZEPELIN et al., 2005; BOVEROUX et al., 2008) und charakteristische Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) (ZEPELIN et al., 2005; DEBOER, 2007; PATERSON et al., 2011). Die schnelle Reversibilität unterscheidet den Schlaf von komatösen und hypothermischen Zuständen (z. B. Winterschlaf). Weiterhin kann man durch Veränderungen im EEG zuverlässig Rückschlüsse auf schlafbezogene Verhaltens- und Gehirnaktivitätsveränderungen ziehen.

1.1. Schlafstadien

Bei Säugetieren wird der Schlaf-Wach-Zyklus traditionellerweise in 3 Stadien, basierend auf verschiedenen Verhaltensmustern und neurophysiologischen Besonderheiten unterteilt (JONES, 1998; HARRIS, 2005; WINKELMAN und PLANTE, 2010): den Wachzustand, der charakterisiert ist durch interaktives Verhalten bei vollem Bewusstsein, den Non-REM-Schlaf (NREM), der sich durch ruhiges Verhalten mit reduzierter Reaktionsfreudigkeit auf Umweltreize auszeichnet und den REM-Schlaf, bei dem die Reaktionsfreudigkeit auf Umweltreize noch weiter reduziert ist (CHEMELLI et al., 1999). Diesen Stadien lassen sich zusätzlich zu dem charakteristischen Verhalten bestimmte Veränderungen im EEG, im Muskeltonus und bei den Augenbewegungen zuordnen.

1.1.1. Polysomnographie zur Erfassung des Schlafes

Die Polysomnographie (PSG) ist ein diagnostisches Verfahren zur Messung physiologischer Funktionen während des Schlafes. Als primäre Parameter werden zeitgleich das EEG, das Elektrookulogramm (EOG) und das Elektromyogramm (EMG) aufgezeichnet und somit die Schlaftiefe und die Schlafqualität bestimmt (DEBOER, 2007; WINKELMAN und PLANTE, 2010; KEENAN und HIRSHKOWITZ, 2011). Zusätzlich erfolgt

die Registrierung weiterer Parameter wie die Bewegung der Arme und Beine, die Herz- und Atemfrequenz und die Pulsoxymetrie, was vor allem der Diagnostik von Schlafstörungen in der Humanmedizin dient (WINKELMAN und PLANTE, 2010).

1.1.1.1. EEG

Die Elektroenzephalographie ist die Registrierung der bioelektrischen Aktivität der Nervenzellen im Gehirn (POECK und HACKE, 2006). Die EEG-Signale an der Schädeloberfläche stellen stets die summierte Aktivität aus der Vielzahl der elektrischen Prozesse dar, die in zahlreichen neuronalen Strukturen unter Beteiligung unterschiedlicher Transmittersysteme ablaufen (BIRBAUMER und SCHMIDT, 2010). Bereits im Jahre 1875 berichtete CATON von spontanen Spannungsschwankungen, die er am unverletzten Kortex von Kaninchen und Affen ableiten konnte, er gilt somit als Entdecker des tierischen EEG. Heutzutage gilt das EEG als die wichtigste Methode zur Erforschung der Zusammenhänge zwischen Hirn und Verhalten (BIRBAUMER und SCHMIDT, 2010).

Die 3 Hauptparameter zur Beschreibung von EEG-Wellen sind deren Frequenz, die Amplitude und deren Morphologie (HARRIS, 2005). Aufgrund der Unterschiede in diesen Parametern ergibt sich folgende Einteilung der EEG-Wellen.

a) α -Wellen

Sie besitzen eine Frequenz von 8-13 Hz und stellen den physiologischen Grundrhythmus des ruhenden Gehirnes dar, der im Wachzustand bei geringer visueller Aufmerksamkeit auftritt. Ihr Maximum liegt gewöhnlich über der Okzipitalregion (POECK und HACKE, 2006; BIRBAUMER und SCHMIDT, 2010), (siehe Abbildung 1 a).

b) β -Wellen

Bei visueller Konzentration oder Aufmerksamkeit wird der α -Rhythmus sofort blockiert und geht meist in den höherfrequenten β -Rhythmus über (13-30 Hz) (BIRBAUMER und SCHMIDT, 2010) (siehe Abbildung 1 b).

c) θ - (θ -) oder Zwischenwellen

θ - (θ -) oder Zwischenwellen haben einen Frequenzbereich von 4-8 Hz und treten im Stadium 1 (VAITL, 2012), im Tiefschlaf oder auch bei pathologischen Veränderungen auf (BIRBAUMER und SCHMIDT, 2010) (siehe Abbildung 1 d).

d) δ -Wellen

Auch δ -Wellen erscheinen v.a. im Tiefschlaf und bei pathologischen Veränderungen und haben einen Frequenzbereich von < 4 Hz (BIRBAUMER und SCHMIDT, 2010), (siehe Abbildung 1 e).

e) γ -Wellen

Als γ -Wellen werden Wellen mit einer Frequenz > 30 Hz bezeichnet. Sie werden mit lokalen Zusammenschlüssen von sog. Zellensembles zu synchron feuernden Nervennetzen in Verbindung gebracht (BIRBAUMER und SCHMIDT, 2010).

f) Schlafspindeln

Schlafspindeln sind niedrigamplitudige rasche Wellenzüge von 0,5-1 s Dauer und sie sind ein Zeichen für die verminderte Aufnahmebereitschaft des Kortex für Reize von außen und stellen wahrscheinlich einen Schutzmechanismus gegen das Aufwachen dar (VAITL, 2012). Schlafspindeln konnten bei Säugetieren im NREM-Schlaf (ZEPELIN et al., 2005), aber auch bei Schafen während des Dösens und Rindern während des Wiederkauens beobachtet werden (RUCKEBUSCH, 1972), (siehe Abbildung 1 c).

g) K-Komplexe

K-Komplexe sind plötzliche, scharf konturierte Wellenzüge mit sehr hoher Amplitude, die etwa 0,5 s lang andauern. Sie kommen beim Menschen nur im Schlafstadium 2 bzw. N2 (siehe II.1.1.2) vor und sind als die hirnelektrische Antwort auf einen äußeren, meist unerwarteten Reiz zu interpretieren. (WINKELMAN und PLANTE, 2010, VAITL, 2012). Bei Ponys konnten K-Komplexe ebenfalls im NREM-Schlaf beobachtet werden (HALE und HUGGINS, 1980) (siehe Abbildung 1 f).

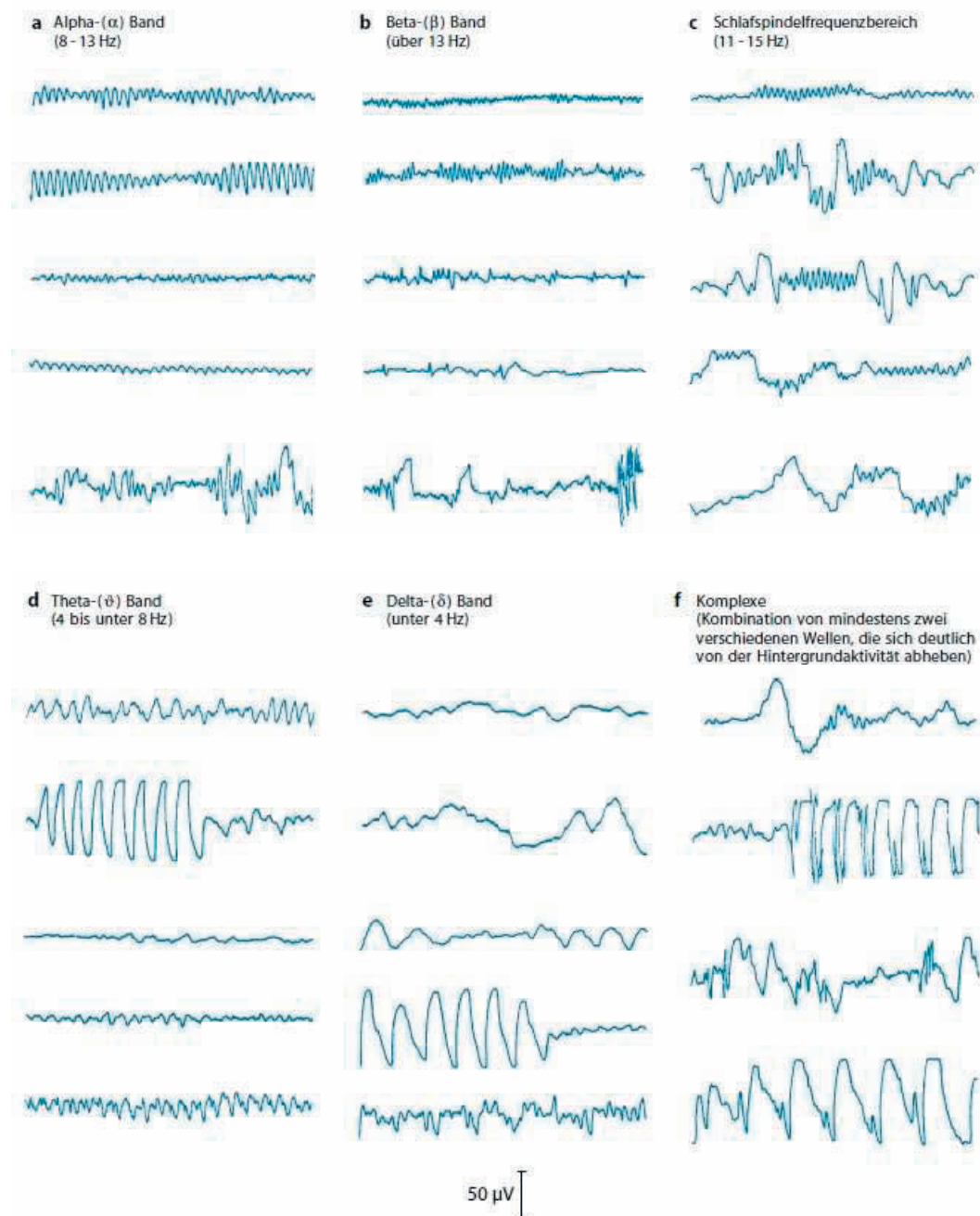


Abbildung 1 a-f: Beispiele von EEG-Wellen der verschiedenen Frequenzbänder, Amplituden und Formen; es ist jeweils ein Ausschnitt von ca. 3,3 s dargestellt; die Amplitudenhöhen können nicht zwischen den einzelnen Ableitungen verglichen werden, da sie mit unterschiedlichen Verstärkungsfaktoren aufgezeichnet wurden (POECK und HACKE, 2006)

1.1.2. Einteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales

Angesichts der unsicheren Reliabilität zwischen verschiedenen Auswertern bei der Bestimmung von Schlafstadien gründete die Association for the Psychological Study of Sleep 1967 ein Komitee, das sich die Standardisierung und Vereinheitlichung der Kriterien zur Charakterisierung der Schlafstadien zum Ziel gesetzt hatte (ROTTE, 2005). Die Ergebnisse wurden 1968 in dem „Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects“ veröffentlicht (RECHTSCHAFFEN und KALES, 1969). In dem Manual werden unter anderem die Elektrodenlokalisationen, die Ableitungen von EEG, EOG und EMG sowie die Epochen zur Auswertung und die Schlafstadien definiert (siehe Tabelle 1). Eine Epoche ist immer 30 s lang und jeder Epoche wird ein Schlafstadium zugeordnet, darauf basierend, welches Schlafstadium > 50 % in der zu bestimmenden Epoche vorkommt (WINKELMAN und PLANTE, 2010).

Tabelle 1: Einteilung der Schlafstadien beim Menschen (nach RECHTSCHAFFEN und KALES, 1969)

Stadium		Polysomnographie
W	Wachzustand	Individuelle EEG-Grundrhythmen, meist α -Aktivität; im EOG langsame bis schnelle Augenbewegungen; wechselndes meist hochgespanntes EMG
1	Einschlafen, im Schlaf nach Körperbewegungen, niedrige Weckschwelle	Flache unregelmäßige EEG-Aktivität mit Vorherrschen von θ -Aktivität, α -Aktivität < 50 %, keine K-Komplexe oder Schlafspindeln; im EOG langsame Augenbewegungen; geringere EMG-Amplitude als im Wachzustand
2	Leichter Schlaf	Relativ niedergespannter, gemischtfrequenter Rhythmus, Vorkommen von K-Komplexen und/oder Schlafspindeln in max. 3-minütigem Abstand ohne Arousal (Weckreaktion) oder Muskeltonuserhöhung, keine δ -Aktivität; im EOG keine Augenbewegungen, wechselndes EMG mit abnehmender Amplitude
3	Mitteltiefer Schlaf	20-50 % der Epoche δ -Aktivität mit Amplituden > 75 μ V (hochamplitudiger langwelliger Rhythmus), evtl. Schlafspindeln; keine Augenbewegungen im EOG; wechselndes EMG mit niedriger Amplitude
4	Tiefschlaf	> 50 % δ -Wellen, evtl. Schlafspindeln; keine Augenbewegungen im EOG; wechselndes EMG mit niedriger Amplitude
REM	Traumschlaf, Gliedmaßenzuckungen, hohe Weckschwelle	Flache, unregelmäßige und gemischtfrequente Aktivität mit θ -Wellen (Grundaktivität ähnelt Stadium 1 oder dem Wachzustand), teilweise sog. „Sägezahnwellen“; schnelle konjugierte Augenbewegungen im EOG (REMs); niedrigste EMG-Amplitude mit gelegentlichen EMG-Bursts
M	Bewegung (Movement Time)	> 50 % Bewegungsartefakte pro Epoche, gehen der Schlafaktivität voran oder folgen ihr

(REM = Rapid Eye Movement Schlaf)

Von der American Academy of Sleep Medicine (AASM) werden immer wieder Überarbeitungen dieser ubiquitär gültigen Stadien veröffentlicht. Die momentan aktuelle Version ist „The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events - Rules, Terminology and technical Specifications, Version 2.2“ (BERRY et al., 2015).

Inzwischen werden die Stadien in Wach, N1, N2, N3 und REM eingeteilt, wobei Stadium 3 und 4 zu N3 zusammengefasst worden sind und das Stadium M nicht mehr vorhanden ist.

1.1.2.1. NREM-Schlaf

Die Stadien N1, N2 und N3 werden zum NREM-Schlaf (Non-REM-Schlaf) zusammengefasst. Bei Tieren werden die im EEG aufgezeichneten NREM-Schlafstadien in der Regel nur in Tief- und Leichtschlaf unterteilt (WINKELMAN und PLANTE, 2010).

a) Leichtschlaf

Stadium N1 und N2 werden zum Einschlafstadium (VAITL, 2012) oder zum Leichtschlaf (WERTHER et al., 2014; SAUL et al., 2015) zusammengefasst. Subjektiv haben Personen im Stadium 1 den Eindruck zu dösen und sich in einem Übergangsstadium zwischen Wachen und Schlafen zu befinden. Ab Stadium 2 gilt der Schlaf als „stabiler Schlaf“, jedoch ist das Bewusstsein noch nicht völlig ausgeblendet und man ist leicht zu erwecken (VAITL, 2012; SAUL et al., 2015).

b) Tiefschlaf

Stadium N3 wird als Tiefschlaf (WINKELMAN und PLANTE, 2010; WERTHER et al., 2014; SAUL et al., 2015) oder aufgrund der langsamen Wellenzüge als slow wave sleep (SWS) bezeichnet. Die Weckschwelle ist erhöht, der Blutdruck sinkt ab, Atmung und Herzrate sind verlangsamt und es werden vermehrt Wachstumshormone ausgeschüttet (VAITL, 2012).

1.1.2.2. REM-Schlaf

Der REM-Schlaf wurde in den frühen 1950ern von Aserinsky und Kleitman erstmals beschrieben (ASERINSKY und KLEITMAN, 1953). Er hat seinen Namen durch die charakteristischen „rapid eye movements“ (REMs). Diese REMs sind plötzlich auftretende, heftige Salven von schnellen konjugierten Augenbewegungen, die im Durchschnitt einige Sekunden lang andauern und von ruhigen Epochen unterbrochen werden. Charakteristisch für dieses Schlafstadium ist, dass der Tonus der quergestreiften Muskulatur völlig verschwindet, die vegetativen Reaktionen aber auf ein hohes Aktivierungsniveau hindeuten (Anstieg der Herzrate, der Atmung und des Blutdrucks, Zunahme der gastrointestinalen Aktivität und vermehrte Durchblutung der äußeren Geschlechtsorgane).

Teilweise ist sogar die Temperaturregulation aufgehoben. Aufgrund dieses Reaktionsmusters wird der REM-Schlaf auch als „paradoxe Schlaf“ bezeichnet (VAITL, 2012).

Der REM-Schlaf wird auch als Traumschlaf bezeichnet, da das Auftreten von Träumen stark in zeitlicher Verbindung mit dem Stadium des REM-Schlafes steht (DEMENT und KLEITMAN, 1957; FISHER et al., 1965; MCCARLEY und HOFFMAN, 1981). BERGER und OSWALD (1962) konnten sogar einen Zusammenhang zwischen dem Inhalt eines Traumes und der Anzahl der korrespondierenden Augenbewegungen nachweisen. Die REM-Phasen werden gegen Ende der Nacht länger und die Träume intensiver (HIRSHKOWITZ, 2004). Träume sind jedoch nicht exklusiv im REM-Schlaf, sondern auch im NREM-Schlaf anzutreffen (CAVALLERO et al., 1992).

1.2. Schlafarchitektur

Als Schlafarchitektur bezeichnet man die typische Abfolge der Schlafstadien im Laufe einer Schlafperiode (VAITL, 2012).

1.2.1. Hypnogramm

Jedes Lebewesen hat ein seiner Spezies eigenes, charakteristisches, zirkadianes Schlafprofil, das Hypnogramm (RUCKEBUSCH, 1975), in dem die Architektur des Schlafes dargestellt wird. Die Wechselfolge von ruhigem Schlaf und REM-Schlaf bildet einen Schlafzyklus, auch NREM-Zyklus genannt. Ein Schlafzyklus stellt sozusagen die organisatorische Grundeinheit des Schlafes dar. Diese zyklische Organisation des Schlafes ist charakteristisch für Säugetiere und Vögel und die Dauer der Zyklen variiert erheblich zwischen den verschiedenen Spezies (CAMPBELL und TOBLER, 1984; ZEPELIN et al., 2005; DATTA und MACLEAN, 2007; ALLADA und SIEGEL, 2008).

Eine Schlafepisode besteht in der Regel aus mehreren Schlafzyklen, wobei der erste Schlafzyklus mit dem Einschlafen beginnt. Beim Menschen werden anschließend die Stadien N1, N2, N3 durchlaufen und der Zyklus endet mit der ersten REM-Phase (siehe Abbildung 2). Die Periodendauer eines NREM-Zyklus beträgt bei jungen Menschen im Durchschnitt 90 Minuten und sie wird gegen Ende der Nacht etwas länger. Innerhalb der einzelnen Schlafzyklen nimmt im Laufe einer Nacht die Dauer der Tiefschlafphasen ab und die der REM-Phasen zu (WINKELMAN und PLANTE, 2010; VAITL, 2012).

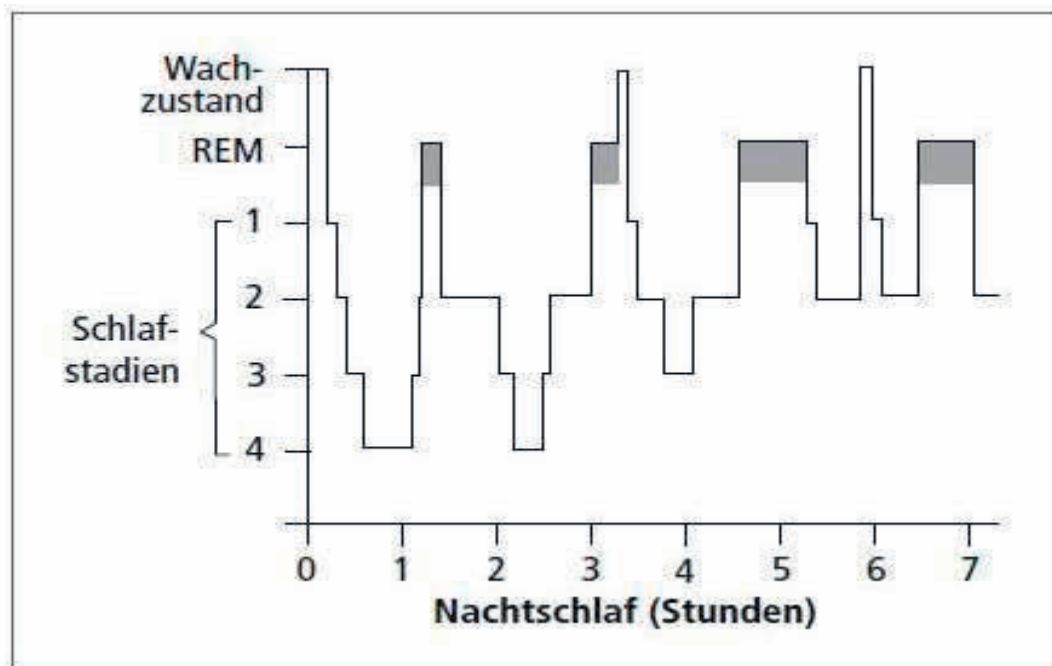


Abbildung 2: Idealisiertes Hypnogramm eines Menschen während eines 7-stündigen Nachtschlafs; die REM-Phasen sind grau dargestellt (VAITL, 2012)

1.3. Neurologische Prozesse im Schlaf-Wach Zyklus: Schlaf-Wach Systeme

Es gibt viele verschiedene neurochemische Systeme, die im Wachzustand und im Schlaf interagieren (ESPANA und SCAMMELL, 2011).

1.3.1. Den Wachzustand fördernde neurochemische Systeme

Die den Wachzustand fördernden Systeme nutzen 2 verschiedene Transmittersysteme: Acetylcholin (ACh) und monoamine Neurotransmitter wie Serotonin (5-HT), Dopamin (DA), Norepinephrin (NE) und Histamin (HA) (ESPANA und SCAMMELL, 2011). Das Orexin- bzw. Hypokretin-System ist ein stabilisierendes Element im Schlaf-Wach Zyklus mit Transmittern, die für das Aufrechterhalten des Wachzustandes notwendig sind (SAPER et al., 2005).

a) Acetylcholin

Eine Gruppe von cholinergen Neuronen, die den Wachzustand, aber auch den REM-Schlaf begünstigen, befindet sich im basalen Vorderhirn. Sie projizieren direkt zum Cortex und wirken exzitatorisch auf die corticalen Neurone (ESPANA und SCAMMELL, 2011; SCAMMELL, 2015). Eine andere große Gruppe von cholinergen Neuronen befindet sich in der Pons. Diese Neuronen projizieren, im Unterschied zu den cholinergen Neuronen aus dem basalen Vorderhirn, direkt zu den subcorticalen Regionen mit dem Thalamus, dem

lateralen Hypothalamus und dem basalen Vorderhirn (SATO und FIBIGER, 1986; HALLANGER et al., 1987). Auch diese cholinergen Neuronen sind vor allem im Wachzustand und im REM-Schlaf aktiv und unterstützen die corticale Aktivierung durch eine Acetylcholinausschüttung in den Thalamus (WILLIAMS et al., 1994; MARROSU et al., 1995). Während des NREM-Schlafes sind cholinerge Neuronen wenig aktiv (SCAMMELL, 2015).

b) Monoamine Neurotransmitter

Die monoaminen Transmitter werden in verschiedenen Regionen im Gehirn produziert (ESPANA und SCAMMELL, 2011) und sie werden in den Cortex und in andere Regionen freigesetzt, wo sie exzitatorische Effekte haben und die neuronale Aktivität erhöhen. Die monoaminen Neurone sind während der Wachperiode aktiv, während des Schlafes jedoch, insbesondere im REM-Schlaf, inaktiv (SCAMMELL, 2015).

c) Das Orexin-/Hypokretin-System

Während die Hypokretin-produzierenden Zellen nach Aussage vieler Studien beim Menschen ausschließlich im dorso-lateralen Hypothalamus zu finden sind (GAUTVIK et al., 1996; SAKURAI et al., 1998), sind ihre Projektionen im gesamten Gehirn (NAMBU et al., 1999; PEYRON et al., 2000; THANNICKAL et al., 2000) und im Rückenmark (VAN DEN POL, 1999) anzutreffen. Andere Studien weisen darauf hin, dass hypokretinhaltige Neuronen und/oder Rezeptoren auch peripher im Nebennierenmark (LOPEZ et al., 1999) und im enterischen Nervensystem des Gastrointestinaltraktes (KIRCHGESSNER und LIU, 1999) vorkommen, jedoch konnten sie nicht, wie andere gastrointestinale Neuropeptide, im Blut nachgewiesen werden (TORNHAGE et al., 1997).

Orexine/Hypokretine sind Neuropeptide, die an G-Protein gekoppelte Rezeptoren binden und diese aktivieren. Wie die meisten anderen den Wachzustand fördernden Systeme feuern die Orexin-/Hypokretinneurone vor allem im Wachzustand und sind inaktiv während des NREM- und REM-Schlafes (MILEYKOVSKIY et al., 2005; LEE et al., 2005). Ihre Wirkung besteht darin, den Wachzustand während des Tages aufrechtzuerhalten (SCAMMELL, 2015). So verbringen Menschen und Mäuse mit Hypokretinmangel einen fast normalen Zeitanteil im Wachzustand, haben jedoch Schwierigkeiten, diesen Zustand aufrecht zu erhalten (MOCHIZUKI et al., 2004) (Siehe auch 4.1.5.1.).

1.3.2. Den NREM-Schlaf fördernde Systeme

Bis vor etwa 20 Jahren dachte man, dass der NREM-Schlaf passiv einsetzt, wenn alle den Wachzustand fördernden Systeme inaktiv sind. Inzwischen weiß man, dass auch der

NREM-Schlaf ein reguliertes Phänomen ist (ESPANA und SCAMMELL, 2011). Die wichtigsten, den NREM-Schlaf beeinflussenden Zellgruppen sind die Neuronen der ventrolateralen (VLPO) und der medianen präoptischen Region (MNPO) (SHERIN et al., 1996; GONG et al., 2004). Viele der Neuronen in diesen beiden Regionen feuern vor allem im NREM-, aber auch im REM-Schlaf und sind inaktiv im Wachzustand (SZYMUSIAK et al., 1998; TAKAHASHI et al., 2009). Um inhibitorische Signale an die Gehirnregionen zu senden, die eigentlich den Wachzustand fördern, dienen γ -Aminobuttersäure (GABA) und Galanin als Transmitter (SHERIN et al., 1998; GAUS et al., 2002).

1.3.3. Den REM-Schlaf fördernde Systeme

a) Acetylcholin

Ein Teil der cholinergen Neuronen in der Pons ist auch während des REM-Schlafes aktiv (EL MANSARI et al., 1989; STERIADE et al., 1990; KAYAMA et al., 1992; BOISSARD et al., 2002). Sie führen zu einer thalamischen und corticalen Aktivierung, was wahrscheinlich für die komplexen Träume während des REM-Schlafes benötigt wird. Diese Neuronen der Pons aktivieren ebenfalls die zur Atonie führenden Neuronen in der ventromedialen Medulla (BOISSARD et al., 2002; MORALES et al., 1987). Die medullären Zellen setzen wiederum GABA und Glycin (weitere inhibitorische Transmitter) frei, welche während des REM-Schlafes an den spinalen Motoneuronen und an den Motoneuronen im Gehirnstamm wirken und dort zu einer Hyperpolarisation und Inhibition führen (CURTIS et al., 1968).

b) Monamine Neurotransmitter

Monoamine (5-HT, NE und HA) werden nur im Wachzustand und zu einem geringen Maße im NREM-Schlaf freigesetzt und unterdrücken den REM-Schlaf durch eine Hemmung der REM-aktiven cholinergen Neuronen (LEONARD und LLINAS, 1994). Sie erhöhen bei ihrer Freisetzung auch den Muskeltonus indem sie direkt exzitatorisch auf die Motoneurone wirken (JELEV et al., 2001; FEDIRCHUK und DAI, 2004). Generell geht man davon aus, dass die Atonie während des REM-Schlafes durch eine Kombination der Inhibition durch GABA und Glycin und durch den Wegfall der exzitatorischen Wirkung von NE und 5-HT zustande kommt (ESPANA und SCAMMELL, 2011).

c) GABA

Im sublaterodorsalen Nukleus (SLD) finden sich GABA-produzierende Zellen (SAKAI et al., 1979), die während des REM-Schlafes aktiv sind (BOISSARD et al., 2002; VERRET et al., 2005). Eine Aktivierung dieser Neuronen führt zur Atonie und zu einer REM-Schlaf

typischen EEG-Aktivität (BOISSARD et al., 2002), wohingegen eine Inaktivierung des SLD den REM-Schlaf unterdrückt und den Wachzustand fördert (ESPANA und SCAMMELL, 2011).

d) Melaninkonzentrierendes Hormon (MCH)

Zwischen den Orexin-/Hypokretin-produzierenden Neuronen des lateralen Hypothalamus befindet sich eine große Anzahl an Neuronen, die während des REM-Schlafes aktiv sind und sowohl MCH als auch GABA produzieren (ALAM et al., 2002; VERRET et al., 2003). Diese Zellen innervieren fast alle gleichen Zielregionen wie die Orexin-/Hypokretinneurone, haben jedoch im Gegensatz zu diesen eine inhibitorische Wirkung und fördern den REM-Schlaf durch eine Hemmung der Erregungsregionen (ESPANA und SCAMMELL, 2011). Elektrophysiologische Aufzeichnungen zeigen, dass die MCH-Neurone während des REM-Schlafes eine schnelle und während des NREM-Schlafes eine sehr langsame Feuerungsrate aufzeigen, wohingegen sie während des Wachzustandes absolut inaktiv sind (HASSANI et al., 2010).

Eine Übersicht über die einzelnen den Wachzustand und den NREM- und REM-Schlaf fördernden Systeme ist in Tabelle 2 zu sehen.

Tabelle 2: Aktivitätsprofile der Neurotransmittersysteme während des Wachzustandes und des Schlafes (nach ESPANA und SCAMMELL, 2011)

Neurotransmitter	Wachzustand	NREM-Schlaf	REM-Schlaf
Acetylcholin	↑↑	-	↑↑
Monoamine	↑↑	↑	-
Orexin/Hypokretin	↑↑	-	-
MCH	-	-	↑↑
VLPO/MNPO	-	↑↑	↑↑

Neuronale Aktivität: ↑↑ schnelle neuronale Feuerungsrate, ↑ langsamere neuronale Feuerungsrate, - wenig oder keine neuronalen Feuerungen

1.4. Funktion des Schlafes

Im Gegensatz zu anderen physiologischen Phänomenen wie Essen, Atmen und Laufen ist trotz der Allgegenwärtigkeit des Schlafes und der Fortschritte im Verstehen der Prozesse, die den Schlaf einleiten und aufrechterhalten, seine Funktion noch nicht komplett

verstanden (CAMPBELL und TOBLER, 1984; KRUEGER und OBÁL JR, 2002; PAYNE, 2011). Bei Menschen kann ein Schlafmangel zu Gedächtnis- und Konzentrationsproblemen, Gemütsstörungen, eingeschränkter Funktionalität und zu Arbeits- und Verkehrsunfällen aufgrund von Übermüdung führen (SCAMMELL, 2015). Auf längere Zeit führt ein Schlafmangel zum Tod (RECHTSCHAFFEN et al., 1983; BENTIVOGLIO und GRASSI-ZUCCONI, 1997). Im Folgenden werden verschiedene Hypothesen und Theorien beschrieben, die versuchen die Funktion des Schlafes zu erklären.

1.4.1. Die triviale Funktion des Schlafes

RIAL et al. (2007) stellten die These auf, dass der Schlaf von Säugetieren nichts weiter als eine Verhaltenspause ist und der Schlaf somit wie bei einfachen Organismen über das Einnehmen von Ruhepositionen hinaus keine weiteren Funktionen hat. Im Gegensatz dazu steht die Bedeutung des Schlafes für die Vitalität der Tiere; ein totaler Schlafentzug führte zum Tod von Versuchstieren (RECHTSCHAFFEN et al., 1983; BENTIVOGLIO und GRASSI-ZUCCONI, 1997). Außerdem sprechen die Komplexität des Schlafes und die Existenz einer Schlafregulation gegen eine Funktionslosigkeit des Schlafes (WÖHR und ERHARD, 2010).

1.4.2. Restaurative Schlaftheorie

Die restaurative Theorie des Schlafes geht davon aus, dass der Wachzustand die Homöostase des Körpers stört und der Schlaf somit der Wiederherstellung des Gleichgewichtes im Körper dient. Als wichtigste homöostatische Funktion kühlen sich das Hirn und der Körper während des Schlafes ab und die motorische Aktivität sowie der Körper- und Hirnstoffwechsel sind um 30 % reduziert (NOFZINGER et al., 2002). Durch die restaurative Theorie können jedoch die starken Interspezies-Schwankungen der täglichen Schlafzeiten in Korrelation zu Aktivitätsniveau und Körpergröße bei verschiedenen Säugetieren nicht erklärt werden (ZEPELIN und RECHTSCHAFFEN, 1974; MEDDIS, 1977; ELGAR et al., 1988; ELGAR et al., 1990).

1.4.3. Die Bedeutung des Schlafes für das Lernen und die Gedächtnisbildung

Da der Schlaf, insbesondere der REM-Schlaf, cerebrale Funktionen hat, ging JOUVET (1975) aufgrund seiner Versuche mit Katzen davon aus, dass der REM-Schlaf bei Spezies, die viel erlerntes Verhalten zeigen, dem täglichen Umprogrammieren von angeborenem Verhalten dient. Diese Ansicht würde die Tatsache erklären, dass Reptilien keinen und Vögel fast keinen REM-Schlaf zeigen, da sie vor allem von instinktivem Verhalten

abhängig sind. Andererseits müssten nach dieser Theorie die Tiere mit der größten Lernfähigkeit, wie z. B. Primaten, den meisten REM-Schlaf zeigen, was jedoch nicht der Fall ist (ZEPELIN et al., 2005). Gegen die Rolle des REM-Schlafes als Stärkung für die Gedächtnisleistung spricht auch die Beobachtung, dass Menschen mit pharmakologisch reduziertem REM-Schlaf keine Gedächtnislücken aufzeigen und die Zeit, die im REM-Schlaf verbracht wird, nicht mit der Lernfähigkeit im Zusammenhang steht (SIEGEL, 2001).

FISCHER et al. (2002) und WALKER et al. (2003) jedoch konnten nachweisen, dass Schlaf direkt nach dem Lernen die motorische Gedächtnisbildung unterstützt und PLIHAL und BORN (1999) fanden heraus, dass SWS die deklarative Gedächtnisbildung, also das bewusste Abrufen von Fakten und Ereignissen, und der REM-Schlaf die non-deklarative Gedächtnisbildung, also das Lernen ohne Zugriff auf bewusste Gedächtnisleistung, fördert. Auch DIEKELMANN und BORN (2010) sehen eine Funktion des Schlafes in der Festigung von neuen Informationen im Gedächtnis. Dabei sind sowohl NREM- als auch REM-Schlaf dafür verantwortlich, neue neuronale Schaltstellen, welche der Gedächtnisleistung und -festigung dienen, zu bilden (MEDNICK et al., 2003). Die sogenannte „Radiergummi-Theorie“ des REM-Schlafes von CRICK und MITCHISON (1983) geht davon aus, dass der REM-Schlaf unerwünschte Interaktionen zwischen den Zellen des zerebralen Kortex beseitigt und somit einen umgekehrten Lernprozess, ein sogenanntes „Feintuning“ für das Gehirn, darstellt. TONONI und CIRELLI (2003) gehen des Weiteren davon aus, dass im Schlaf unwichtige Verbindungen im Gehirn entfernt und somit Platz für neue Informationen gemacht wird.

1.4.4. Energieerhaltungstheorien

Eine Variante der Energieerhaltungstheorien geht davon aus, dass der Schlaf den Energieaufwand noch weiter absenkt als die reine körperliche Ruhe (BERGER, 1975). Die maximale Energieersparnis, die dadurch erreicht werden kann, liegt jedoch nur bei etwa 15 % (SHAPIRO et al., 1984). Außerdem spricht gegen diese Theorie die Tatsache, dass sich z. B. Delfine während des Schlafens kontinuierlich bewegen (PILLERI, 1979).

Die andere Variante der Energieerhaltungstheorien, die aus einer Studie von ZEPELIN und RECHTSCHAFFEN (1974) hervorging, sieht die Verminderung des Grundumsatzes während des Schlafes nur von geringer Bedeutung. Der Hauptbeitrag des Schlafes wird sozusagen als „Zwang zur Ruhe“ gesehen, um die generelle Aktivität und den Energieaufwand einzuschränken. Spezies, die lange schlafen, haben in der Regel eine kürzere Lebenserwartung, sind eher kleiner und haben einen höheren Ruhegrundumsatz

bezogen auf das Körpergewicht (ZEPELIN und RECHTSCHAFFEN, 1974). Es konnte ein eindrucksvoller Zusammenhang zwischen dem Grundumsatz und der Länge des täglichen Schlafes festgestellt werden (ZEPELIN, 1986). Auch die Tatsache, dass sich der Energieverbrauch bei körperlicher Bewegung umgekehrt proportional zur Körpergröße verhält (SCHMIDT-NIELSEN, 1972) und dass der tägliche Nahrungsbedarf bei kleinen Tieren im Bezug auf die Körpergröße unproportional hoch ist (CALDER, 1984), unterstützt diese Energiekonservierungstheorie. Säugetiere schlafen auch in ihrer Reifungs- und Wachstumsphase wesentlich mehr, da die Energie für das Wachstum benötigt wird (ZEPELIN et al., 2005). Auch ELGAR et al. (1988; 1990) konnten mithilfe von elektrographischen Schlafuntersuchungen von 69 Spezies ähnliche Schlussfolgerungen ziehen. Des Weiteren entspricht diese Theorie den Anforderungen der Endothermie, da diese nicht nur die Thermoregulation, sondern auch den erhöhten Bedarf bei körperlichen Anstrengungen umfasst und bei Säugetieren über fünfmal höher als bei wechselwarmen Tieren ist (BENNETT und RUBEN, 1979). Bei Ratten, die einem Schlafentzug mit fatalem Ausgang ausgesetzt waren, konnte man einen erhöhten Metabolismus, gekennzeichnet durch einen Körpergewichtsverlust trotz ausreichender Energieaufnahme, im Zusammenhang mit einem Abfall der Körpertemperatur, trotz des erhöhten Metabolismus, sehen (RECHTSCHAFFEN et al., 1983; RECHTSCHAFFEN et al., 1989; RECHTSCHAFFEN und BERGMANN, 1995).

1.4.5. Circadiane Schlaftheorien

Die circadianen Schlaftheorien sehen den Schlaf als Sicherungsfunktion, als einen in der Evolution entstandenen Mechanismus, der vor Gefahren schützt und Energievorräte schont. Durch die verminderte Aktivität ergibt sich ein geringeres Verletzungsrisiko, der Verbrauch von Ressourcen ist reduziert und das Risiko von einem Raubtier angegriffen zu werden ebenfalls (CAPELLINI et al., 2008). Evolutionsbiologisch ist es für ein Tier besser zu bestimmten Zeiten zu schlafen als wach zu sein, da z. B. nachts die Dunkelheit vor Gefahren schützt (MEDDIS, 1975).

1.4.6. Die immunologische Funktion des Schlafes

In einer Studie von PRESTON et al. (2009) konnte gezeigt werden, dass der evolutionäre Anstieg der Schlafzeiten bei Säugetieren in Verbindung mit einer stärkeren Immunabwehr und einer höheren Anzahl an im peripheren Blut zirkulierenden Immunzellen steht. Die länger schlafenden Säugetiere haben ein besseres Immunsystem und weisen einen deutlich geringeren Parasitenbefall auf als die nur kurz schlafenden. Außerdem konnte

eine wundheilungsfördernde Wirkung des Schlafes nachgewiesen werden, Schlafentzug beeinflusste in einer Studie von GUMUSTEKIN et al. (2004) die Heilung von Brandwunden bei Ratten negativ.

1.4.7. Die Bedeutung des Schlafes für die individuelle Entwicklung

Der Schlaf im Allgemeinen hat eine wichtige Bedeutung für die individuelle Reife. Der REM-Schlaf ist unabdinglich für die Entwicklung von Landsäugetern und Menschen, zum Zeitpunkt der Geburt hat er seine maximale tägliche Dauer und ist in der frühen Entwicklung deutlich länger als im Jugend- und Erwachsenenalter (ROFFWARG et al., 1966; MARKS et al., 1995; WINKELMAN und PLANTE, 2010; VAITL, 2012). Jedoch scheint auch der NREM-Schlaf eine wichtige Rolle in der individuellen Entwicklung zu spielen (PEIRANO et al., 2003). Studien an Rattenwelpen mit Schlafmangel zeigten eine ungewöhnlich hohe Nervenzellsterblichkeit und eine reduzierte Gehirnmasse (MIRMIRAN et al., 1983; MORRISSEY et al., 2004). Gegen diese Theorie spricht das Schlafverhalten von Killerwalen und Tümmlern, deren Kälber im ersten Lebensmonat gar nicht schlafen (LYAMIN et al., 2004).

2. Der Schlaf von Pferden

Frei lebende Pferde verbringen neben dem Fressen unter langsamer Fortbewegung die meiste Zeit des Tages mit Ruhen. Das Ruhen beinhaltet alle Ruheintensitäten, von der leichten Schläfrigkeit über das Dösen bis hin zum Tiefschlaf. Erwachsene Pferde ruhen etwa 6 bis 9 Stunden des 24-Stunden-Tages (WÖHR und ERHARD, 2006; ZEITLER-FEICHT, 2015). Als Fluchttiere ruhen Pferde polyphasisch und ihre Ruheperioden sind in mehrere kurze Intervalle über den gesamten Tag verteilt (ALEMAN, 2015; ZEITLER-FEICHT, 2015). Gelegentlich ruhen Pferde auch tagsüber, der größte Teil des Schlafes wird jedoch nachts verbracht (RUCKEBUSCH, 1972; ALEMAN et al., 2008).

Pferde schlafen zwischen 3 und 4 Stunden täglich (ZEPELIN et al., 2005; DE LAHUNTA et al., 2014; ALEMAN, 2015). DALLAIRE (1986) geht von einer täglichen Schlafdauer von 3-5 Stunden pro Tag aus. WILLIAMS et al. (2008) konnte bei Pferden in Boxenhaltung in ungewohnter Umgebung eine durchschnittliche tägliche Schlafdauer von 3 Stunden feststellen und KALUS (2014) ermittelte bei Pferden in Boxenhaltung in gewohnter Umgebung eine nächtliche Gesamtschlafzeit von etwa 3,5 Stunden.

Zeitpunkt, Art und Dauer der Ruheperioden werden von verschiedenen internen und

externen Faktoren beeinflusst. Unter den bei uns üblichen Haltungsbedingungen stellt der Mensch den stärksten Faktor dar (WÖHR und ERHARD, 2010; ALEMAN, 2015; ZEITLER-FEICHT, 2015). RUCKEBUSCH et al. (1970) gehen davon aus, dass es, je nach Temperament des Pferdes, Monate dauert, bis sich ein Pferd in einer neuen Umgebung soweit an die veränderte Umwelt gewöhnt hat, dass es ein normales Schlafverhalten zeigt. Ein Schlafmangel kann die Gesundheit, die Leistung und die Lebensqualität beeinträchtigen (ALEMAN et al., 2008; ALEMAN, 2015).

Wie beim Menschen reduziert sich auch beim Pferd der Schlafbedarf vom Fohlen bis zum ausgewachsenen Pferde erheblich (ALEMAN et al., 2008; ZEITLER-FEICHT, 2015).

2.1. Das Liegeverhalten von Pferden

Pferde liegen nie längere Zeit an einem Stück, was nach ALEMAN et al. (2008) wahrscheinlich durch die Körpergröße und das Gewicht der Pferde bedingt ist. Folglich verbringen adulte Pferde etwa 80 % der Ruhezeit im Stehen. Durch die Spannsägenkonstruktion gelingt es Pferden jeweils eine Hintergliedmaße passiv zu fixieren, so dass alternierend eine weitgehende Entspannung der Muskulatur auch im Stehen möglich ist (ZEITLER-FEICHT, 2015). ALEMAN (2015) vermutet, dass es sich bei der Entlastung eines Hinterbeines auch um einen Ausdruck der steten Bereitschaft einen Angreifer mit einem Tritt in die Flucht zu schlagen handeln könnte. In einer gewohnten Umgebung ist es wahrscheinlicher, dass ein Pferd den Großteil des SWS im Liegen in Brustbauchlage und den REM-Schlaf in Seitenlage verbringt (RUCKEBUSCH et al., 1970).

Mittels polysomnographischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Pferde nicht nur im Liegen, sondern auch im Stehen in den Tiefschlaf gelangen (KALUS, 2014), was durch den Spannsägenmechanismus ermöglicht wird und für das Fluchttier Pferd von entscheidendem Vorteil ist. Der REM-Schlaf, der die Phase der totalen Muskelrelaxation darstellt, kann jedoch nur im Liegen ausgeübt werden (HOUP, 1980; HALE und HUGGINS, 1980; WILLIAMS et al., 2008; KALUS, 2014).

2.1.1. Schlaf im Liegen

2.1.1.1. Liegedauer

Die liegende Position wird im Freiland von adulten Pferden mit einem Anteil von 3-11 % am täglichen Timebudget bzw. 2-3,5 Stunden je Tag nur relativ kurze Zeit eingenommen (ZEITLER-FEICHT, 2015). Die Liegedauer bei adulten Pferden ist im Durchschnitt nicht länger als 20 bis 30 Minuten am Stück (KEIPER und KEENAN, 1980; BAUMGARTNER,

2012). Die Liegeperioden bei Pferden werden von vielen verschiedenen Faktoren wie Rasse, Gesundheitszustand, Trainingszustand, Rangordnung, Geschlecht, Futterangebot, Alter, Witterungsverhältnissen und den Dimensionen der zur Verfügung stehenden Liegefläche beeinflusst. Im Freiland weisen Stuten längere Liegedauern auf als Hengste und allgemein gilt, dass je älter das Pferd, je knapper das Futterangebot und je unangenehmer das Wetter ist, desto kürzer die Liegezeit. Auch hochtragende Stuten legen sich nur selten zum Ruhen ab (ZEITLER-FEICHT und PRANTNER, 2000; ZEITLER-FEICHT, 2015; ALEMAN, 2015). Die oben beschriebene Liegedauer ist im Konsens mit Beobachtungen an wilden Pferden, die zeigten, dass ein Pferd mindestens 30 Minuten täglich in liegender Position verbringt (DUNCAN, 1980). Die mittlere tägliche Gesamtliegedauer lag in Untersuchungen an Offenstallpferden in Abhängigkeit zum Untergrund zwischen 63 und 112 Minuten (ZEITLER-FEICHT und PRANTNER, 2000; FADER, 2002; POLLMANN, 2003; MUGGENTHALER et al., 2010; BAUMGARTNER, 2012). Bei Boxenhaltung konnten durchschnittliche Liegedauern von 35 bis zu 118 Minuten (RUCKEBUSCH, 1972; FADER, 2002; GÜNTNER, 2010), bei KALUS (2014) sogar Werte von durchschnittlich 132 (40-262) Minuten pro Nacht gemessen werden. KALUS (2014) konnte außerdem feststellen, dass erwachsene Pferde in Boxenhaltung etwa 50 % ihrer Gesamtschlafzeit im Liegen verbringen.

Weitere Untersuchungen des Schlafverhaltens von Pferden zeigten unterschiedliche Ergebnisse. So beobachteten Zeitler-Feicht und Buschmann bei Pferden in Ständerhaltung, dass sich diese über 3 Tage hinweg gar nicht hinlegten (ZEITLER-FEICHT und BUSCHMANN, 2002). In einer Studie von GÜNTNER (2010) legten sich 2 von 7 Pferden in der Beobachtungszeit von 2 Nächten nicht ab und im Gegensatz dazu legten sich in der Untersuchung von KALUS (2014) jedes der über 3 bzw. 4 Nächte beobachteten 7 Pferde in jeder Nacht ab. Ebenso verhielten sich 3 Ponys im Verlauf von mehreren Wochen in einer Beobachtung von DALLAIRE und RUCKEBUSCH (1974a).

Fohlen verbringen bis zu einem Alter von 3 Monaten 70-80 % und Jährlinge etwa 50 % der täglichen Ruhezeit im Liegen und dies vor allem in Seitenlage (ZEITLER-FEICHT, 2015). CROWELL-DAVIS (1994) konnte bei Welsh Pony Fohlen beobachten, welche innerhalb der ersten Lebenswoche 32 % des Tages in einer liegenden Position verbrachten.

2.1.1.2. Liegepositionen

Beim Ruhen im Liegen nehmen Pferde entweder die Brustbauch- oder Sternallage oder die Seitenlage ein. In der Brustbauchlage wird der Kopf frei getragen oder mit dem Maul

auf den Boden aufgestützt. Die seitliche Liegeposition nimmt im Vergleich zur Sternallage nur einen geringen Zeitanteil ein (ZEITLER-FEICHT, 2015). In Tabelle 3 sind vergleichend Angaben aus der Literatur zu den Anteilen an der Brustbauch- und der Seitenlage an der Gesamtliegezeit dargestellt.

Tabelle 3: Vergleichende Literaturangaben zu den Anteilen an der Brustbauch- und der Seitenlage an der Gesamtliegezeit

Autor	Haltungsform	Tägliche Gesamt-liegezeit (min)	Anteil BBL an Gesamt-liegezeit	Anteil Seitenlage an Gesamt-liegezeit
ALEMAN (2015)	wildlebend	180-240	91-98 %	2-9 %
ALEMAN (2015)	Stallhaltung	180-240	85-95 %	5-15 %
DALLAIRE und RUCKEBUSCH (1974a)	Stallhaltung	252	80 %	20 %
KALUS (2014)	Stallhaltung	132	85 %	15 %
DUNCAN (1980)	Weidehaltung	≥ 30	94,7 %	5,3 %
LITTLEJOHN und MUNRO (1972)		150	80 %	20 %

BBL = Brustbauchlage

2.1.1.3. Zeitpunkt der Liegephasen

Auch bei Pferden häufen sich die Liegeperioden während der Dunkelheit und sind bei adulten Pferden gewöhnlich zwischen Mitternacht und Morgengrauen zu beobachten (KEIPER und KEENAN, 1980; BAUMGARTNER, 2012; KALUS, 2014; ZEITLER-FEICHT, 2015). Während des Tages liegen Pferde im Freiland vor allem am Vormittag und Mittag, relativ selten am Nachmittag und Abend (ZEITLER-FEICHT, 2015). In einem natürlichen Herdenverband werden liegende Positionen meist nur dann eingenommen, wenn ein oder mehrere Herdenmitglieder die Herde bewachen, somit liegen sehr selten alle Herdenmitglieder zur gleichen Zeit (WÖHR und ERHARD, 2010; ZEITLER-FEICHT, 2015; ALEMAN, 2015).

2.1.1.4. Liegeplätze

Pferde legen sich nur in einer vertrauten Umgebung ab, die ihr Sicherheitsbedürfnis befriedigt, weswegen freilebende und auch im Offenstall gehaltene Equiden häufig bestimmte Liegeplätze bevorzugen. Natürlicherweise legen sich Pferde nicht in ihren Kot und Harn und suchen sich ihre Liegeplätze meist an erhöhten, übersichtlichen Orten mit

trockennem, verformbarem Boden (WÖHR und ERHARD, 2010; BAUMGARTNER, 2012; ZEITLER-FEICHT, 2015).

2.2. Schlafstadien

Die meisten älteren Untersuchungen zum Schlafverhalten von Pferden beruhen nur auf Beobachtungen, wodurch auch nur eine subjektive Einschätzung der Schlafstadien möglich ist (TYLER, 1972; STEBBINS, 1974; KEIPER und KEENAN, 1980). Der Pferdeschlaf wurde von RUCKEBUSCH et al. (1970) in die 3 Ruheintensitäten Dösen, Leichtschlaf (Halbschlaf) und Tiefschlaf eingeteilt und den unterschiedlichen Intensitäten typische Stellungen zugeordnet: beim Dösen eine stehende Position mit leicht gesenktem Hals und Kopf und einem wechselndem Standbein der Hintergliedmaße, beim Leichtschlaf eine Brustbauchlage und beim Tiefschlaf die Seitenlage (HASSENBERG, 1971; DALLAIRE, 1986). RUCKEBUSCH et al. (1970) beobachteten entsprechend dieses Schemas während einer Nacht 10-12 Tiefschlafphasen von je 2-13 Minuten.

2.2.1. Polysomnographie zur Erfassung des Pferdeschlafes

Durch elektroenzephalographische Messungen und die Polysomnographie als Kombination von EEG, EOG und EMG ist eine exaktere Einteilung in verschiedene Schlafstadien möglich.

Die ersten elektroenzephalographischen Messungen bei Equiden wurden an Eseln durchgeführt (RUCKEBUSCH, 1963a, 1963b) und die ersten Messungen bei Pferden erfolgten von LAPRAS et al. (1968), GRABOW et al. (1969) und RUCKEBUSCH et al. (1970). Bei den Elektroden, die bei diesen und auch bei anderen Untersuchungen (GARNER et al., 1972; DALLAIRE und RUCKEBUSCH, 1974a; HALE und HUGGINS, 1980) verwendet wurden, handelte es sich um mit Silber überzogene Schrauben, die in Vollnarkose implantiert werden mussten. GRABOW et al. (1969) benutzen neben den implantierten auch oberflächliche Elektroden, die jedoch geringere Spannungen und weniger komplexe Signale aufwiesen. TOTH et al. (2012) führten elektroenzephalographische Untersuchungen an Fohlen durch, wofür sie 6 Nadelelektroden verwendeten, die teilweise im Stehen, teilweise im Liegen, aber bei vollem Bewusstsein angebracht wurden und LEWIN (1998) benutzte Pilzelektroden, die mit einer speziellen Elektroden-Halterungsmaske am Kopf befestigt wurden. Bis heute existiert noch keine standardisierte Methode für die Platzierung der Elektroden am Kopf des Pferdes (VAN DER REE und WIJNBERG, 2012). WILLIAMS et al. (2008) entwickelten eine noninvasive Methode zur Platzierung der Elektroden am Pferdekopf, wobei die

Platzierung der Elektroden auf dem 10/20 System beim Menschen (JASPER, 1958) basierte. 19 Elektroden wurden am Kopf platziert und das EMG mittels einer subkutan platzierten Nadel im Musculus Splenius gemessen. Der Schlaf konnte so, wie auch bei den Untersuchungen mit den implantierten Nadeln, in 4 Stadien eingeteilt werden: Wachstadium, Dösen, SWS und REM-Schlaf.

Polysomnographische Untersuchungen mit einem portablen Polysomnographen bei Pferden wurden erstmals von WÖHR und ERHARD (2006) durchgeführt, gefolgt von GÜNTNER (2010) und KALUS (2014). Hierbei wurden 8 mit Gold beschichtete Napfelektroden mit langen flexiblen Kabeln auf der Kopfhaut befestigt und auch das Elektromyogramm submental mit 2 weiteren oberflächlichen Elektroden abgeleitet.

Für Pferde in Gruppenhaltung liegen noch keine polysomnographischen Untersuchungsergebnisse vor (ZEITLER-FEICHT, 2015).

2.2.2. Einteilung der Schlafstadien

Alle bisherigen Ergebnisse der EEG-Untersuchungen bei Pferden basieren auf der Schlafstadieneinteilung beim Menschen, da sich die Übernahme humanmedizinischer Bandgrenzen in die Veterinärmedizin universal durchgesetzt hat (KLEMM und HALL, 1974). In Tabelle 4 ist die Einteilung der EEG-Frequenzen beim Pferd zu sehen. Die Einteilung der Schlafstadien gestaltet sich jedoch beim Pferd durch Muskulatur- und Bewegungsartefakte deutlich schwieriger als beim Menschen (ALEMAN et al., 2008; WILLIAMS et al., 2008; KALUS, 2014).

Tabelle 4: EEG-Frequenzen beim Pferd (nach KALUS, 2014 und WILLIAMS et al., 2008)

Bandbereich	Frequenz (in Hz)
δ	0 - < 4
θ	4 - < 8
α	8 - < 13
β	13 - < 30
γ	> 30

2.2.2.1. Wachzustand

Die Wachphase des Pferdes kann abhängig vom Aktivitätslevel im EEG sehr unterschiedliche Erscheinungsbilder mit einem breiten Frequenzspektrum mit sowohl hoch- als auch niederfrequenten, meist gemischtfrequenten Aktivitäten mit verschiedenen hohen Amplituden (kurzfristig deutlich $< 75 \mu\text{V}$) haben. EOG und EMG zeigen dementsprechend ebenfalls unregelmäßige Aktivität (KALUS, 2014). Im entspannten Wachzustand (siehe Abbildung 3) konnte eine instabile Grundtätigkeit von 15-35 Hz bei $10 - 40 \mu\text{V}$ (LEWIN, 1998), 20-30 Hz Wellen bei $50 \mu\text{V}$ (RUCKEBUSCH et al., 1970; WILLIAMS et al., 2008) und ein niederamplitudiges ($< 40 \mu\text{V}$) EEG mit gemischter α -, γ -, und zum Teil auch β -Aktivität beobachtet werden (KALUS, 2014).



Abbildung 3: Entspannter Wachzustand in der Polysomnographie (KALUS, 2014)

Zu Abbildung 3-6: die x-Achse stellt die Zeitlinie dar, auf der y-Achse sind von oben nach unten in dunkelgrün die Ableitungen des rechten und linken Auges (EOG R, EOG L), in schwarz die Ableitungen der EEG-Elektroden C 3 und C 4 und ganz unten in hellgrün der Ausschlag des EMGs dargestellt; links ist eine Momentaufnahme einer synchronisierten Kamera zu sehen

2.2.2.2. NREM-Schlaf

a) Dösen, Leichtschlaf

Bei Pferden fehlt ein richtiger α -Rhythmus, so dass der Übergang zwischen dem Wachzustand und dem Dösen nur mit dem EEG sehr schwierig zu identifizieren ist (ALEMAN et al., 2008). In der Literatur werden verschiedene Begriffe, wie entspannter Wachzustand (LEWIN, 1998), diffuser Wachzustand (DALLAIRE und RUCKEBUSCH, 1974a), Schläfrigkeit (WILLIAMS et al., 2008) und Schlaftrunkenheit (RUCKEBUSCH,

1963a) verwendet, um diesen Zustand der Wachsamkeit zu beschreiben. KALUS (2014) fasst die humanen Schlafstadien 1 und 2 als Leichtschlaf zusammen.

Bei RUCKEBUSCH et al. (1970) ist das Dösen mit 4 Hz Wellen und 10-12 Hz Spindeln bei 50 μ V gekennzeichnet. Auch bei den Beobachtungen von DALLAIRE (1986) und WILLIAMS et al. 2008 war im Dösen eine intermittierende rhythmische 4-Hz Hintergrundaktivität beständig vorhanden. Im EEG waren bei WILLIAMS et al. (2008) außerdem weitere Aktivitäten von 20 Hz bei 10–20 μ V zu beobachten. Auch KALUS (2014) beschreibt den Leichtschlaf mit einer unregelmäßigen gemischtfrequenten Aktivität mit gelegentlichen K-Komplexen und Schlafspindeln bei allgemein sehr niedriger Amplitude; im EOG können teilweise kleine, gleichmäßig rollende Augenbewegungen beobachtet werden und das EMG zeigt einen wechselnden Tonus bei schwankender Amplitudenhöhe. Die typische Körperhaltung ist eine stehende Position mit anfangs erhobenem, dann gesenktem Hals und Kopf und einem wechselnden Standbein der Hintergliedmaße (WILLIAMS et al., 2008; ALEMAN et al., 2008; KALUS, 2014), wie auch in Abbildung 4 zu sehen. Jedoch kann Leichtschlaf zu etwa 50 % auch im Liegen beobachtet werden (KALUS, 2014).

Die Dauer des Leichtschlafes hatte in den Untersuchungen von KALUS (2014) die größte zeitliche Variationsbreite und nahm zwischen 10 % und 30 % der Gesamtschlafzeit ein.



Abbildung 4: Leichtschlaf im Stehen in der Polysomnographie (KALUS, 2014)

b) Tiefschlaf, SWS

Das schrittweise Auftreten einer δ -Aktivität mit hoher Amplitude (hochgespannt und niederfrequent) ist bei Pferden ähnlich wie bei Menschen und charakterisiert ein tieferes

Schlafstadium, welches eindeutig zu identifizieren ist (DALLAIRE und RUCKEBUSCH, 1974a; WILLIAMS et al., 2008). Die δ -Wellen weisen in der Regel eine Amplitude von 75 μ V auf, können aber auch deutlich über 100-150 μ V liegen. Schlafspindeln können selten, K-Komplexe häufiger beobachtet werden (KALUS, 2014). RUCKEBUSCH et al. (1970) charakterisierte den SWS mit 2-4 Hz Wellen bei 200 μ V mit vorübergehendem Vorkommen von 7-8 Hz bei 100 μ V und 10-12 Hz bei 50 μ V. WILLIAMS et al. (2008) zeichnen eine Hintergrundaktivität von 1-4 Hz bei 60-80 μ V mit vielfachen vorübergehenden Ereignissen wie 10-14 Hz und 30-40 μ V Schlafspindeln, K-Komplexen und Vertex-Wellen mit einer Frequenz von 8 Hz und 40-90 μ V auf. Eine EMG-Aktivität ist im SWS vorhanden, flüchtige Entladungen können vorkommen und Augenbewegungen treten häufig auf (GÜNTNER, 2010).

WILLIAMS et al. (2008) fassen bei der Übertragung auf das Pferd die humanen Schlafstadien 2-4 und KALUS (2014) die Stadien 3-4 als SWS zusammen. Die Position im SWS entspricht entweder der stehenden des Leichtschlafes mit einem etwas tieferen Kopf oder die Pferde liegen, wie in Abbildung 5 dargestellt (RUCKEBUSCH, 1975; WÖHR und ERHARD, 2006; ALEMAN et al., 2008, WILLIAMS et al., 2008; GÜNTNER, 2010; DE LAHUNTA et al., 2014; KALUS, 2014). Einige Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine liegende Position bevorzugt wird und die stehende Position bei gewisser Unsicherheit mit der Umwelt oder bei Schmerzen beim Hinlegen eingenommen wird (RUCKEBUSCH et al., 1970; ALEMAN et al., 2008).

Die Literaturangaben zur Dauer des Tiefschlafes reichen von 125 (RUCKEBUSCH, 1972) bis 203 Minuten pro Nacht (DALLAIRE und RUCKEBUSCH, 1974b). In polysomnographischen Untersuchungen konnten bei (GÜNTNER, 2010) starke Variationen zwischen 0 % und 72,6 % der Gesamtschlafzeit beobachtet werden und bei KALUS (2014) stellte der SWS den größten Teil der Gesamtschlafzeit mit etwa 130 Minuten und 65 % der nächtlichen Schlafzeit dar, wobei etwa 40 % des SWS im Stehen verbracht wurden. DE LAHUNTA et al. (2014) beobachteten pro Schlafzyklus 6,4 Minuten SWS.



Abbildung 5: SWS im Liegen in der Polysomnographie (KALUS, 2014)

2.2.2.3. REM-Schlaf

Ebenso wie beim Menschen ist der REM-Schlaf beim Pferd durch eine niedrige Spannung und gemischte Frequenz mit episodischen schnellen Augenbewegungen gekennzeichnet. Das EEG ist dem des schläfrigen Zustandes sehr ähnlich (WILLIAMS et al., 2008). RUCKEBUSCH et al. (1970) charakterisierten den REM-Schlaf mit 17-22 Hz Wellen bei 20 μ V und bei DALLAIRE und RUCKEBUSCH (1974b) war der paradoxe Schlaf durch eine schnelle Aktivität (> 30 Hz) bei niedriger Spannung und einen vollständig erloschenen Muskeltonus gekennzeichnet. WILLIAMS et al. (2008) geben eine Aktivität von 20-30 Hz und 5-10 μ V gemischt mit einer 4 Hz Aktivität zwischen 30 und 40 μ V an, weiterhin war eine Muskelaktivität auch hier nicht nachweisbar. Das EEG in der Studie von KALUS (2014) wies ebenso eine unregelmäßige, gemischtfrequente Aktivität mit niedriger Amplitude auf, die dem EEG des Wachzustandes und der Leichtschlafphase sehr ähnlich war. Wie beim Menschen traten häufig sog. „Sägezahnwellen“ im θ -Rhythmus auf. Auch hier war das EMG durch die niedrigste gemessene Amplitude gekennzeichnet.

In polysomnographischen Untersuchungen bei Boxenpferden konnte bei KALUS (2014) jede Nacht REM-Schlaf nachgewiesen werden, nicht jedoch in den Untersuchungen von GÜNTNER (2010). Die tägliche REM-Schlafdauer geben KALUS (2014), ZEPELIN et al. (2005) und ALEMAN (2008) mit etwa 30 Minuten pro Nacht und etwa 15 % der Gesamtschlafzeit an. Auch laut BELL (1972) bestehen 10-15 % der Gesamtschlafzeit aus REM-Schlaf und nach DALLAIRE und RUCKEBUSCH (1974a) verbringen Pferde 7 % des Tages im REM-Schlaf. Eine REM-Periode dauert nur etwa 4 Minuten (DE LAHUNTA et al., 2014).

Eine signifikante zeitliche Verteilung der REM-Phasen über die Nacht konnte KALUS

(2014) feststellen. Der deutlich größte Anteil des REM-Schlafes fand nach Mitternacht und nach 3 Uhr statt.

DALLAIRE und RUCKEBUSCH (1974b) konnten den paradoxen Schlaf nur in Sternal- und in Seitenlage beobachten und auch bei ALEMAN et al. (2008) und KALUS (2014) befanden sich die Pferde im REM-Schlaf entweder in Sternallage mit aufgestütztem Kopf oder in Seitenlage. Ebenso bestätigten HOUP (1980) und HALE und HUGGINS (1980) in ihren Untersuchungen den Zusammenhang zwischen paradoxem Schlaf und der liegenden Position des Pferdes und schlussfolgerten daraus, dass der REM-Schlaf im Stehen aufgrund der starken Muskelentspannung nicht möglich ist. Bei WILLIAMS et al. (2008) zeigte ein Pferd im Stehen kurze REM-Schlaf Phasen, die mit partiellen Kollapsen vergesellschaftet waren. Auch bei anderen Pferden konnten sehr kurze REM-Schlafphasen im Stehen von etwa 5-10 Sekunden Dauer beobachtet werden, aus denen die Tiere jedoch immer sofort wieder aufwachten, bevor sie einknicken konnten (WILLIAMS et al., 2008; KALUS, 2014). Nach DALLAIRE und RUCKEBUSCH (1974b) ist die tägliche Dauer an paradoxem Schlaf bei einem plötzlichen Wechsel der Umgebung deutlich reduziert. Pferde, die im Stehen SWS zeigen, legen sich zum Teil hin und gelangen sofort in den REM-Schlaf (ALEMAN et al., 2008; KALUS, 2014). Dies könnte als sleep-onset REM-Schlaf (SOREM) bezeichnet werden, entspricht aber wahrscheinlich eher den Microarousals (kurze Weckreaktion), die auch bei Menschen beobachtet werden können (ALEMAN et al., 2008). In Abbildung 6 ist ein Pferd während polysomnographischer Untersuchung im REM-Schlaf im Liegen zu sehen. Zusätzlich zu den schnellen Augenbewegungen können Zuckungen, Augenzwinkern, ein Blähen der Nüstern, Schweißschlagen und sogar ein Strecken und Ausschlagen der Gliedmaßen im REM-Schlaf bei Pferden beobachtet werden (ALEMAN et al., 2008).



Abbildung 6: REM-Schlaf in Seitenlage in der Polysomnographie (KALUS, 2014)

2.3. Schlafarchitektur

Die durchschnittliche Dauer eines Schlafzykluses (Dauer vom Ende einer REM-Phase bis zum Ende der nächsten REM-Phase) ist beim Fluchttier Pferd relativ kurz. Sie wird beim adulten Pferd mit durchschnittlich 14-15 Minuten (DALLAIRE und RUCKEBUSCH, 1974b; DE LAHUNTA et al., 2014) bzw. 20 (5-30) Minuten (KUHNE, 2003) angegeben und ist beim Jungtier etwa doppelt so lange (ZEITLER-FEICHT, 2015). Die mittlere Dauer einer Schlafepoche, dem Zeitraum zwischen 2 Wachphasen, liegt bei 41 Minuten, wobei einzelne Tiere bis zu 90 Minuten am Stück schlafen (DALLAIRE und RUCKEBUSCH, 1974a). ALEMAN (2015) berichtet von durchschnittlich 6 solcher Schlafphasen während der Nacht. Es konnte bisher kein einheitliches Schlafmuster und kein regelmäßiger Schlafzyklus ausgemacht werden. Die Dauer des Schlafes und die der Schlafstadien unterscheiden sich bei den verschiedenen Pferden, sind jedoch für ein und dasselbe Tier über mehrere Nächte relativ gleichbleibend (KALUS, 2014; DALLAIRE und RUCKEBUSCH, 1974a). Es scheint so, als gäbe es 2 verschiedene Schlaftypen bei Pferden. Zum einen diejenigen, die häufig zwischen den verschiedenen Schlafstadien wechseln und dadurch ein „ruheloses“ Schlafprofil aufweisen, und zum anderen Tiere, deren Schlaffragmentierung klar strukturierter und „ruhiger“ ist (siehe Abbildung 7 a und b).

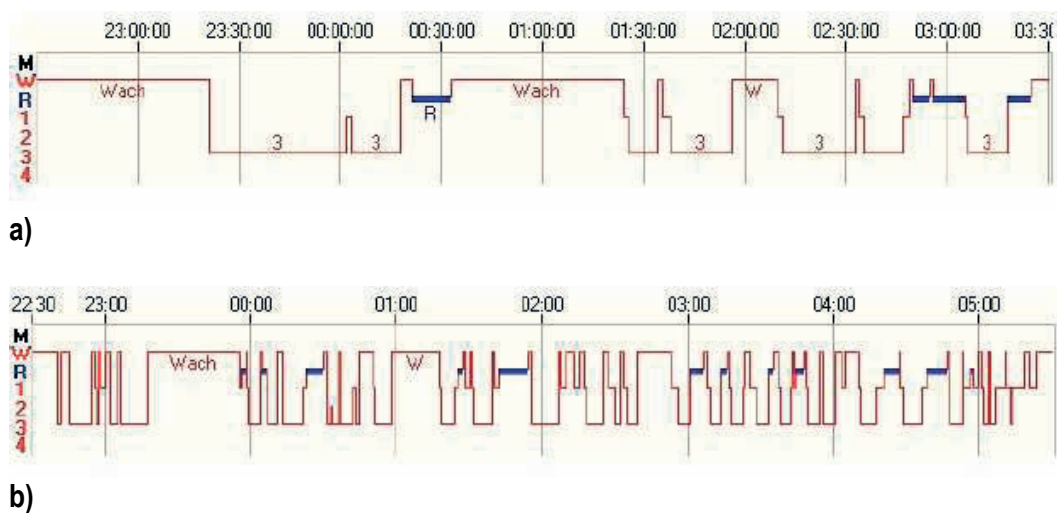


Abbildung 7: a) „Ruhiges“ Schlafprofil, b) „ruheloses“ Schlafprofil (KALUS, 2014); W = Wach, R = REM-Schlaf, 1 = Leichtschlaf, 3 = SWS; M = Movement, 2 und 4 entspricht der ehemaligen Einteilung der Schlafstadien beim Menschen, die jedoch beim Pferd nicht gebräuchlich ist

3. Schlafstörungen

3.1. Schlafstörungen bei Menschen

Ein großer Teil der menschlichen Bevölkerung ist von Schlafstörungen betroffen. Nach einer Studie von LEGER et al. (2008) klagen über die Hälfte der Bevölkerung der USA im Verlauf ihres Lebens über Schlafprobleme oder exzessive Müdigkeit. In Westeuropa waren dies 31 % und in Japan 23 % der Menschen. Die meisten Betroffenen sahen in den Schlafproblemen einen Faktor, der ihr tägliches Leben stark beeinflusst, jedoch hatte fast die Hälfte der Betroffenen noch nie einen Arzt deswegen aufgesucht. Während der letzten 30 Jahre hat das Wissen über die Physiologie des Schlafes und die gesundheitlichen Konsequenzen, die ein Schlafmangel und Schlafstörungen hervorrufen können, stark zugenommen (TOTH und BHARGAVA, 2013).

Die erste Klassifikation der Schlafstörungen wurde im Jahre 1979 veröffentlicht. Im Jahre 2014 publizierte die „American Academy of Sleep Medicine“ (AASM) die dritte Auflage der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3), die den Leitfaden für die Diagnose der Schlafstörungen darstellt (SATEIA, 2014). Für Schlafregistrierungen und Auswertungen im Rahmen der Diagnostik gelten die Kriterien der jeweils aktuellen Version des AASM-Manuals zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen (BERRY et al., 2012). Die Einteilung der Schlafstörungen erfolgt in der ICSD-3 in 7 Hauptgruppen mit jeweils vielen Untergruppen und Diagnosen, wie in Tabelle 5 dargestellt (SATEIA, 2014). Über 80 spezifische Schlafstörungen konnten von der AASM inzwischen identifiziert werden (TOTH und BHARGAVA, 2013).

Tabelle 5: Einteilung der Schlafstörungen beim Menschen anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)

Insomnia
Sleep-related breathing disorders
Central disorders of hypersomnolence
Circadian rhythm sleep-wake disorders
Parasomnias
Sleep-related movement disorders
Other sleep disorders

3.1.1. Insomnien

Die Schlaflosigkeit ist eine Schlafstörung, die trotz vorhandener ausreichender Möglichkeiten und Gegebenheiten die Schwierigkeit einzuschlafen beinhaltet und somit ausgeprägte negative Effekte auf das Leben der betroffenen Personen hat (MELTZER und MINDELL, 2006; CHOKROVERTY, 2010). Sie ist eine häufige Schlafstörung unter der bis zu 40 % der Älteren, aber durchaus auch jüngere Leute leiden. Sie berichten von Einschlafproblemen, frühem und unerholtem Aufwachen. Risikofaktoren für die Schlaflosigkeit sind medizinische und psychische Störungen, psychologische Faktoren, Stress, Tagesschläfchen, Übererregbarkeit und fortschreitendes Alter, aber auch störende Aktivitäten wie nächtliches Fernsehen oder Videospiele spielen (ALESSI und VITIELLO, 2011; CAIN und GRADISAR, 2010). Wie in Tabelle 6 dargestellt, werden in der ICSD-3 die Insomnien in chronische Insomnien, Kurzzeit-Insomnien und andere Insomnien unterteilt (SATEIA, 2014).

Tabelle 6: Einteilung der Insomnien anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)

Chronic insomnia disorder
Short-term insomnia disorder
Other insomnia disorder

3.1.1.1. Schlafmangel

Nach RIEMANN et al. (2011) sollten die Begriffe „Schlafmangel“ und „Insomnie“ (Schlaflosigkeit) nicht synonym verwendet und nicht verwechselt werden. Ein Schlafmangel ist eine Verkürzung der üblichen Schlafdauer, die durch äußere Umstände oder motivationale Faktoren bedingt ist und keine Einschlafstörung. Er ist auch nicht als Schlafstörung nach ICSD-3 zu klassifizieren. Somit handelt es sich bei einem Schlafmangel um eine Schlaflosigkeit, die durch externe Faktoren bedingt ist. Bei einer Insomnie liegt hingegen eine für den Betroffenen nicht erklärbare und mit einem Leidensdruck verbundene Störung des Schlafs vor, obwohl die äußeren Umstände nicht gegen einen ausreichend langen Schlaf sprechen (RIEMANN et al., 2011). Ein Schlafmangel hat Einfluss auf physiologische und psychologische Funktionen und führt zu Problemen wie Aufmerksamkeitsdefiziten, reduzierten Energieleveln und erhöhten Reaktionszeiten (GOEL et al., 2013). Er zieht somit ähnliche Probleme wie eine Insomnie

nach sich. Auch eine zentrale Störung mit Tagesschläfrigkeit wie z. B. die Narkolepsie (siehe II.3.1.3 und II.4.1.3) verursacht vergleichbare Symptome.

3.1.2. Schlafbezogene Atmungsstörungen

Die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SRBD) umfassen ein weites Spektrum an Erkrankungen, bei denen es zu einem periodisch wiederkehrenden partiellen oder komplettem Atemstillstand kommen kann. Sie sind in Tabelle 7 dargestellt und reichen vom einfachen Schnarchen bis hin zu lebensbedrohlichen Schlafapnoen (QUAN et al., 1999). Auch die schlafbezogenen Atmungsstörungen sind weit verbreitet und haben nicht nur negative Auswirkungen auf die Gesundheit des Patienten, sondern bringen auch erhebliche soziale und wirtschaftliche Belastungen mit sich (NAMEN et al., 2002; FOLEY et al., 2004; ALGHANIM et al., 2008).

Tabelle 7: Einteilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)

OSA disorders
OSA, adult
OSA, pediatric
Central sleep apnea syndromes
Central sleep apnea with Cheyne-Stokes breathing
Central sleep apnea due to a medical disorder without Cheyne-Stokes breathing
Central sleep apnea due to high altitude periodic breathing
Central sleep apnea due to a medication or substance
Primary central sleep apnea
Primary central sleep apnea of infancy
Primary central sleep apnea of prematurity
Treatment-emergent central sleep apnea
Sleep-related hypoventilation disorders
Obesity hypoventilation syndrome
Congenital central alveolar hypoventilation syndrome
Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction
Idiopathic central alveolar hypoventilation
Sleep-related hypoventilation due to a medication or substance
Sleep-related hypoventilation due to a medical disorder
Sleep-related hypoxemia disorder

OSA = obstructive sleep apnea (obstruktive Schlafapnoe)

3.1.3. Zentrale Störungen mit Tagesschläfrigkeit

Zentrale Störungen mit Tagesschläfrigkeit sind gekennzeichnet durch eine exzessive Tagesschläfrigkeit (Hypersomnolenz), die sich nicht auf andere Schlafstörungen, im speziellen auf die, die einen gestörten Schlaf nach sich ziehen (z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen) oder auf einen abnormen circadianen Rhythmus zurückführen lassen. Die zentralen Störungen mit Tagesschläfrigkeit sind meist auf intrinsische ZNS-

Abnormalitäten bei der Kontrolle von Schlaf-Wach-Rhythmen zurückzuführen. Wie in Tabelle 8 zu sehen, gehört auch ungenügender Schlaf aufgrund von Verhaltensauffälligkeiten zu dieser Gruppe (SATEIA, 2014). Bei der Diagnose einer zentralen Störung mit Tagesschläfrigkeit sollte unbedingt darauf geachtet werden, dass auch durch einen Schlafmangel, verursacht durch externe Faktoren (siehe II.3.1.1.1), exzessive Tagesschläfrigkeit und ähnliche Untersuchungsergebnisse im multiplen Schlaflatenztest (MSLT, siehe II.4.1.7) auftreten können (DINGES et al., 1997).

Tabelle 8: Einteilung der zentralen Störungen mit Tagesschläfrigkeit anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)

Narcolepsy type 1
Narcolepsy type 2
Idiopathic hypersomnia
Kleine-Levin syndrome
Hypersomnia due to a medical disorder
Hypersomnia due to a medication or substance
Hypersomnia associated with a psychiatric disorder
Insufficient sleep syndrome

3.1.4. Circadiane Rhythmusstörungen

Der circadiane Rhythmus steuert die Terminierung und die Ausführung von fast allen biologischen Vorgängen im Körper, allen voran der Schlaf-Wach-Zyklus. Eine Störung in diesem System kann sich sowohl auf die körperliche als auch die mentale Gesundheit ungünstig auswirken. Die circadianen Rhythmusstörungen, die in Tabelle 9 dargestellt sind, beruhen in erster Linie auf einer Pathologie der inneren circadianen Uhr oder einer Verlagerung des endogenen circadianen Rhythmus im Zusammenhang mit der Umwelt, wie dies z. B. bei Schicht- oder Nachtarbeit der Fall ist (ABBOTT et al., 2015).

Tabelle 9: Einteilung der circadianen Rhythmusstörungen anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)

Delayed sleep-wake phase disorder
Advanced sleep-wake phase disorder
Irregular sleep-wake rhythm disorder
Non-24-h sleep-wake rhythm disorder
Shift work disorder
Jet lag disorder
Circadian sleep-wake disorder not otherwise specified

3.1.5. Parasomnien

Parasomnien sind ungewöhnliche körperliche Phänomene oder Verhaltensweisen, die während des Schlafens (MATWIYOFF und LEE-CHIONG, 2010; OZGUN et al., 2016) oder auch beim Einschlafen oder Aufwachen (OZGUN et al., 2016) auftreten. Sie werden, wie in Tabelle 10 dargestellt, unterteilt in Arousal-Störungen aus dem NREM-Schlaf, REM-Schlafgebundene Parasomnien und andere Parasomnien (MATWIYOFF und LEE-CHIONG, 2010; SATEIA, 2014). Während nach MATWIYOFF und LEE-CHIONG (2010) die Prognose bei den Störungen aus dem NREM-Schlaf wie Schlafwandeln sehr gut ist, ist sie bei einer REM-Schlaf-gebundenen Verhaltensanomalie deutlich schlechter, da diese oft mit neurodegenerativen Störungen einhergehen und eine regelmäßige neurologische Überwachung benötigen. Nach FURET et al. (2011) leiden insbesondere Kinder oft an Parasomnien.

Tabelle 10: Einteilung der Parasomnien anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)

NREM-related parasomnias
Confusional arousals
Sleepwalking
Sleep terrors
Sleep-related eating disorder
REM-related parasomnias
REM sleep behavior disorder
Recurrent isolated sleep paralysis
Nightmare disorder
Other parasomnias
Exploding head syndrome
Sleep-related hallucinations
Sleep enuresis
Parasomnia due to a medical disorder
Parasomnia due to a medication or substance
Parasomnia, unspecified

3.1.6. Schlafbezogene Bewegungsstörungen

Die schlafbezogenen Bewegungsstörungen (sleep related movement disorders = SRMD), die in Tabelle 11 aufgelistet sind, sind charakterisiert durch einfache, oft stereotype Bewegungen, die während des Schlafens auftreten (SATEIA, 2014; LIN et al., 2015). Patienten mit schweren SRMD leiden dadurch oft unter fragmentiertem Schlaf, Einschlafschwierigkeiten und exzessiver Tagesschläfrigkeit, was die Lebensqualität deutlich einschränken kann (PIGEON und YURCHESHEN, 2009; EL-AD und KORCZYN, 1998).

Tabelle 11: Einteilung der schlafbezogenen Bewegungsstörungen anhand der ICSD-3 (SATEIA, 2014)

Restless legs syndrome
Periodic limb movement disorder
Sleep-related leg cramps
Sleep-related bruxism
Sleep-related rhythmic movement disorder
Benign sleep myoclonus of infancy
Propriospinal myoclonus at sleep onset
Sleep-related movement disorder due to a medical disorder
Sleep-related movement disorder due to a medication or substance
Sleep-related movement disorder, unspecified

3.1.7. Andere Schlafstörungen

In dieser Kategorie werden die Schlafstörungen aufgelistet, die nicht in den anderen Kapiteln der ICSD klassifiziert werden können. Dies kann zum einen daran liegen, dass manche Schlafstörungen Merkmale verschiedener diagnostischer Kategorien aufweisen oder dass im Verlauf des diagnostischen Prozesses noch nicht ausreichende Daten für die Klassifizierung einer Schlafstörung vorliegen und diese dann vorübergehend als „andere Schlafstörung“ diagnostiziert wird (SCHLAFMEDIZINISCHES ZENTRUM MÜNCHEN, 2008).

3.2. Schlafstörungen bei Tieren

Schlaf ist ein komplexer physiologischer Prozess, der durch viele innere wie auch äußere Faktoren beeinflusst wird, so dass Schlafprobleme oft mit den spezifischen persönlichen Umständen zusammenhängen und Beschwerden über unzureichenden Schlaf meist dem subjektiven Empfinden der betroffenen Person entspringen. Aus diesen Gründen ist die Erforschung der Schlafstörungen bei Tieren wesentlich komplizierter als bei Menschen. Hierzu muss auch auf die Gemeinsamkeiten und Unterschiede vom typischen Schlaf von Menschen im Vergleich zu Tieren sowie auch von verschiedenen Tierarten untereinander eingegangen werden. Obwohl Menschen mit Schlafapnoe nicht über Insomnie klagen, führt der unterbrochene nächtliche Schlaf zu Problemen, wie Müdigkeit und

Tagesschläfrigkeit. Im Gegensatz dazu ist der Schlaf bei Nagetieren auch physiologisch stark fragmentiert mit individuellen Schlafperioden von weniger als 5 Minuten wie z. B. bei Mäusen (TOTH und BHARGAVA, 2013).

Trotz der vielen Unterschiede im Schlaf von Menschen und Tieren sind durch die vorhandenen Gemeinsamkeiten Studien zum Schlaf bei Tieren auch für die menschliche Schlafforschung, insbesondere die Erforschung der Schlafstörungen, zur Grundlage geworden (DEBOER, 2007).

3.2.1. Insomnie

Bei Tieren ist es schwierig festzustellen, ob sie unter Insomnie leiden, da man nicht wirklich bestimmen kann, ob die Tiere vergeblich versuchen zu schlafen oder ob sie einfach nur nicht schlafen (TOTH und BHARGAVA, 2013). Bei Ratten konnten durch eine belastende, unruhige Umgebung Schlafstörungen, ähnlich denen von Menschen mit stressinduzierter Insomnie, hervorgerufen werden. Durch immunhistochemische Untersuchungen der entstandenen spezifischen Gehirnläsionen konnte eine gleichzeitige Aktivierung von wach- und schlaffördernden Regionen im Gehirn festgestellt werden (CANO et al., 2008).

Bestimmte im Labor selektierte Linien von Drosophila Fliegen unterscheiden sich von ihren Artgenossen durch die Zeit und die Muster, in denen sie sich in einem, dem enzephalographisch definierten Schlaf bei Säugetieren ähnlichen Zustand befinden (SHAW, 2003). Diese sogenannten „insomnia-like (ins-1) flies“ schlafen weniger als normale Fliegen, haben Schwierigkeiten beim Einschlafen und Aufrechterhalten des Schlafes und zeigen tagsüber kognitive Störungen. Außerdem sind diese Fliegen hyperaktiv und reagieren hyperreaktiv auf Störungen in ihrer Umwelt. Untersuchungen des Genoms der ins-1 Fliegen zeigten eine veränderte Expression von 2 Genen, die auch bei Menschen nach akutem Schlafmangel hochreguliert waren (SEUGNET et al., 2009).

3.2.2. Hypersomnie

ALEMAN et al. (2008) und ALEMAN (2015) berichten von einer Hypersomnie bei Pferden, die augenscheinlich normale Schlafzyklen haben, jedoch möglicherweise keine REM-Perioden zeigen, trotz einer liegenden Schlafposition. Diese Tiere zeigen zusätzlich zu exzessiver Schläfrigkeit oft eine verminderte Leistungsfähigkeit. Es wird vermutet, dass diese Erkrankung sekundär bei einigen Erkrankungen, insbesondere bei Endokrinopathien wie dem Cushing-Syndrom (MCFARLANE et al., 2007) und neurologischen Erkrankungen auftritt. Ein solcher Fall konnte von ALEMAN (2015) bei einem Pferd, das mit dem West-

Nile-Virus infiziert war, beobachtet werden. Die Mechanismen, warum diese Erkrankungen zu einem Mangel an Schlaf führen können, sind bisher ungeklärt. Bevor bei Pferden von einer Hypersomnie gesprochen wird, sollte als Differentialdiagnose zuerst ein Schlafmangel aufgrund externer Ursachen abgeklärt werden (ALEMAN et al., 2008).

3.2.3. Schlafapnoe

Die Schlafapnoe, bei der es zu einer Pause im normalen Atemluftstrom kommt, gehört nach der ICSD-3 zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen. Es werden eine obstruktive Form (OSA), die mit der Obstruktion der oberen Atemwege zusammenhängt und oft in Gesellschaft mit dem Schnarchen zu beobachten ist, und eine zentrale Form unterschieden (TOTH und BHARGAVA, 2013). Der Schlafende wacht in der Regel bei einer Atemwegsobstruktion auf. Das mehrfache Aufwachen während der Nacht, vergesellschaftet mit hypoxischen Zuständen kann zu systemischem und pulmonalem Überdruck, zu Schlaganfällen, Koronararterienerkrankungen und kardialen Arrhythmien führen. Außerdem leiden Betroffene oft unter Tagesschläfrigkeit und verminderter Gedächtnisleistung und Konzentration (DEMPSEY et al., 2010).

Schlafbezogene Atmungsstörungen treten nicht besonders häufig bei Tieren auf, jedoch gibt es spontane Fälle bei einigen Arten. Zum Beispiel leiden englische Bulldoggen, bedingt durch einen vergrößerten weichen Gaumen und einen engen Oropharynx an einer obstruktiven Schlafapnoe, die sich durch Schnarchen, schlafbezogene Atmungsstörungen, Oxyhämoglobin-Entsättigung während des Schlafens, häufigem Aufwachen und starker Schläfrigkeit mit verkürzten Schlafphasen zeigt. Die OSA hat bei diesen Hunden rein anatomische Gründe und ist nicht wie bei vielen Menschen mit einer Obesitas vergesellschaftet (HENDRICKS et al., 1987; HENDRICKS et al., 1991). Bei fettleibigen Yucatan Minischweinen jedoch konnte eine Obesitas-abhängige Schlafapnoe mit Oxyhämoglobin-Entsättigung nachgewiesen werden (LONERGAN et al., 1998). Auch bei fettleibigen weißen Mäusen wiesen BRENNICK et al. (2009) einen deutlich verengten Luftweg aufgrund von größeren parapharyngealen Fettdepots und einem größeren Umfang der Weichteile der oberen Atemwege nach.

3.2.4. Narkolepsie

Siehe II.4.2. ff

3.3. Schlafmangel bei Tieren

Auch bei Tieren kann Schlafmangel durch externe Faktoren bedingt durch die

Lebensumstände auftreten. Es existieren Tiermodelle mit einem experimentell ausgelösten Schlafmangel zur Untersuchung der Folgen eines Schlafmangels auf den Organismus (RECHTSCHAFFEN et al., 1983; BENTIVOGLIO und GRASSI-ZUCCONI, 1997).

3.3.1. Schlafmangel bei Ratten

RECHTSCHAFFEN et al. (1983) konnten in einem Experiment mit Ratten nachweisen, dass die Tiere nach 5-33 Tagen nicht verhungerten oder wegen ständiger Bewegung starben, sondern aufgrund von Schlafmangel.

3.3.2. Schlafmangel bei Hunden

Bereits im Jahre 1894 berichtete Marie de Manacéine von Hundewelpen, die konstant wach gehalten wurden und nach wenigen Tagen kompletten Schlafentzuges starben. Sie wiesen ausgeprägte Gehirnläsionen auf. 1998 hielten Lamberto Daddi und Giulio Tarozzi Hunde durch ständiges Laufen wach; die Tiere starben nach 9-17 Tagen und das Überleben war unabhängig von der Futteraufnahme. Auch bei diesen Hunden konnten in der histologischen Untersuchung degenerative Prozesse im zentralen Nervensystem nachgewiesen werden. Von ähnlichen Beobachtungen berichtete Cesare Agostini, der Hunde in einem Metallkäfig hielt, um sie vom Schlafen abzuhalten (BENTIVOGLIO und GRASSI-ZUCCONI, 1997).

3.3.3. Schlafmangel bei Pferden

3.3.3.1. Klinik und Symptome

Bei Pferden kann sich ein Schlafmangel in exzessiver Tagesschläfrigkeit mit Episoden von Einknicken bis hin zu Zusammenbrüchen äußern (HINES, 2005; BERTONE, 2006b; ALEMAN et al. 2008 und 2015; LAVOIE, 2008; BERTONE, 2009; LYLE und KEEN, 2010; LACOMBE, 2010; DE LAHUNTA et al., 2014). Hierdurch kann es zu Verletzungen, Abschürfungen und Narben dorsal an den Fesselköpfen und den Karpalgelenken und an Lippe und Gesichtsschädel kommen (BERTONE, 2006b; ALEMAN et al., 2008; MAYHEW, 2011; ALEMAN, 2015). Die Kollapse passieren ausschließlich aus einer stehenden und dösenden Situation heraus. Der Kopf sinkt langsam ab, die Muskelspannung lässt nach und es kommt zu einem Einknicken mit gestreckten oder abgewinkelten Vorderbeinen bis hin zu einem kompletten Umfallen (BERTONE, 2006b; LYLE et al., 2010; MAYHEW, 2011; DE LAHUNTA et al., 2014). Nach BERTONE (2006a) sind vor allem Pferde mit einem Alter über 15 Jahre betroffen. KIEFNER (2016) konnte weiterhin unter einer Gruppe von Pferden mit „atonischen Kollapsen“ als vermeintliche Folge eines (REM-) Schlafmangels

einen deutlich erhöhten Anteil an Pferden mit einer Verhaltensstörung feststellen.

3.3.3.2. Ätiopathogenese

Eine Ruhephase im Liegen ist für einen gesunden Pferdeschlaf notwendig (DALLAIRE und RUCKEBUSCH, 1974a; BERTONE, 2006a; ALEMAN et al., 2008; KALUS, 2014) und ein „sich-nicht-Ablegen“ kann über längere Zeit zu einem Schlafmangel, insbesondere einem REM-Schlafmangel führen (DALLAIRE, 1986; ALEMAN et al., 2008; LAVOIE, 2008; LYLE et al., 2010).

Eine Reihe von Faktoren kann dazu beitragen den normalen Schlaf eines Pferdes zu stören, diese sind primär externer Natur. Beeinflussende Umweltfaktoren können bei wildlebenden Pferden zum einen Rangordnungsprobleme oder die Gefahr durch Raubtiere sein, zum anderen können aber auch die Suche nach Futter, extreme Witterungen, Naturkatastrophen oder der physiologische Zustand einzelner Tiere, wie z. B. bei laktierenden Stuten mit Fohlen bei Fuß, die ihr Fohlen beschützen wollen, zu einem Mangel an Schlaf beitragen (ALEMAN, 2015). Bei domestizierten Pferden stellen mögliche beeinflussende Umweltfaktoren vor allem die Unruhe durch den Menschen z. B. in der Nacht und die Stallhaltung dar. Als Folgen der Stallhaltung können reine Boxenhaltung, ungeeignete Einstreu oder der Mangel an Gefährten Probleme darstellen (LACOMBE, 2010; DE LAHUNTA et al., 2014; ALEMAN, 2015). Die Rangordnung spielt auch bei domestizierten Pferden eine Rolle und es kann sich sowohl um die ranghohen als auch die rangniedrigen Pferde handeln, die entweder, weil sie die ganze Zeit aufmerksam sein müssen, oder weil sie dauernd durch andere gestört werden, nicht ausreichend zur Ruhe kommen. Ebenso kann eine Eingliederung neuer Pferde oder ein Herausnehmen von Pferden aus einer bestehenden Herde Stress bedeuten, der zu einem Schlafmangel bei einzelnen Tieren führen kann (ALEMAN et al., 2008). Die Gefahr durch, bzw. die bloße Anwesenheit von Raubtieren kann auch bei Pferden in Stallhaltung zu großer Unruhe führen (LACOMBE, 2010; DE LAHUNTA et al., 2014; ALEMAN, 2015). Des Weiteren können Reisen zu und Übernachtungen auf Turnieren und Klinikaufenthalte Pferde in ihrem natürlichen Schlafverhalten beeinträchtigen (ALEMAN, 2015). ALEMAN et al. (2008) konnten bei einigen Stuten unter Klinikbedingungen beobachten, dass sie sich im letzten Monat der Trächtigkeit überhaupt nicht mehr hingelegt haben.

Zusätzlich zu den Umweltfaktoren können auch vor allem chronisch schmerzhaft, orthopädische, gastrointestinale oder auch respiratorische Konditionen oder neurologische Erkrankungen dazu beitragen, dass sich Pferde entweder gar nicht oder nur unter

Schmerzen hinlegen und wieder aufstehen können und somit das normale Schlafverhalten deutlich eingeschränkt wird (HINES, 2005; BERTONE, 2006b; ALEMAN et al., 2008; LAVOIE, 2008; LACOMBE, 2010; MAYHEW, 2011; DE LAHUNTA et al., 2014; ALEMAN, 2015). KIEFNER (2016) konnte allerdings keinen direkten Zusammenhang zwischen anderen Erkrankungen und dem Auftreten des Symptoms „atonischer Kollaps“ als Folge eines möglichen Schlafmangels bei Pferden herstellen. BERTONE (2009) teilte den Schlafmangel im Liegen in 4 Kategorien, entsprechend der Ursache, ein: Schmerzen, Umweltstress, Monotonie oder Dominanzverdrängung.

Durch den fehlenden Schlaf im Liegen kommt es zu einer exzessiven Schläfrigkeit im Stehen, die nach BERTONE (2007) in einen verfrühten SWS oder einem Übergang vom SWS in den REM-Schlaf mündet und dadurch zu partiellen Kollapsen mit plötzlichem Aufwachen führten. Anstatt sich anschließend hinzulegen, wiederholt sich dieses Muster bei den betroffenen Pferden immer wieder. WILLIAMS et al. (2008) konnten bei einem Pferd, das sich nicht ablegte, im Stehen kurze REM-Schlaf Phasen nachweisen, die mit partiellen Kollapsen einhergingen. In dem Online-Fragebogen von KIEFNER (2006) gaben 31 % der Besitzer von Pferden mit narkolepsie-ähnlichen Anfällen an, dass sich ihr Pferd nicht zum Schlafen ablegt und 30 % waren sich nicht sicher.

3.3.3.3. Diagnostik

Eine ausführliche Untersuchung der Pferde, deren Krankheitsgeschichte und vor allem auch eine Evaluation der Haltungsbedingungen können bei der Diagnose weiterhelfen (HINES, 2005; DE LAHUNTA et al., 2014; ALEMAN, 2015). Hierbei ist vor allem auch eine ausführliche Befragung der Pferdebesitzer wichtig (ALEMAN et al., 2008). Eine Langzeitvideoüberwachung kann behilflich sein die Kollapse zu charakterisieren und festzustellen, ob und wie lange sich ein Pferd ablegt (ALEMAN et al., 2008; MAYHEW, 2009; KIEFNER, 2016).

3.3.3.4. Therapie

Da der Auslöser für einen Schlafmangel vielgestaltig sein kann, sollte versucht werden die Ursache zu suchen und diese zu beheben. Bei schmerzhaften Prozessen kann eine Behandlung mit Schmerzmitteln versucht werden (BERTONE, 2006b; ALEMAN et al. 2008 und 2015; MAYHEW, 2009; LACOMBE, 2010). Eventuell kann das Anbieten einer sicheren angenehmen Umwelt oder auch eines Kameraden zu einem gesunden Schlaf beitragen (BERTONE, 2006b; ALEMAN et al. 2008, ALEMAN, 2015). Die Fluktuation in einer Gruppe ist so gering wie möglich zu halten (KIEFNER, 2016). Da sich die Liegedauer

mit zunehmender Größe der Liegefläche verlängert (FADER, 2002), sollte auf eine ausreichend große Liegefläche geachtet werden. Außerdem wird zum Teil eine Einstreu mit Stroh empfohlen, da sich Pferde generell auf Stroh öfter in Seitenlage ablegen als z. B. auf Sägespänen oder Gummimatten (NINOMIYA et al., 2008; ZEITLER-FEICHT, 2013; ALEMAN, 2015; RUFENER et al., 2015). Nach Beseitigung der Ursache des Schlafmangels im Liegen kann es vorübergehend zu einer Periode exzessiven Schlafes im Liegen kommen (BERTONE, 2006b).

3.3.4. Schlafmangel bei anderen Tieren

Bei männlichen Graubruststrandläufern konnte von LESKU et al. (2012) nachgewiesen werden, dass die Tiere, je weniger sie in der Balzzeit schlafen, umso mehr Chancen bei den Weibchen haben und mehr Nachkommen zeugen. Die Männchen, die am wenigsten schliefen, hatten den tiefsten Schlaf, weswegen davon ausgegangen wird, dass sie so den Schlafmangel zumindest teilweise ausgleichen. Der Schlafmangel der männlichen Graubruststrandläufer, der von begrenzter Dauer ist, hat hier offenbar keine gesundheitliche Folgen. Möglicherweise ist sogar das Gegenteil der Fall. Da nicht alle Männchen gleich gut mit dem Schlafmangel zurechtkommen, geht man von genetischen Voraussetzungen für eine Toleranz des Schlafentzuges bei diesen Tieren aus.

4. Narkolepsie

4.1. Narkolepsie beim Menschen

4.1.1. Geschichte

Die erste Fallbeschreibung der Narkolepsie erfolgte 1877 (WESTPHAL, 1877), und im Jahre 1880 wurde in Frankreich zum ersten Mal der Begriff "Narkolepsie" benutzt (GÉLINEAU, 1880). Im PSCHYREMBEL (2014) wird auch der Begriff "Gélineau-Syndrom" als Synonym zum Begriff "Narkolepsie" verwendet.

4.1.2. Definition

Der Begriff Narkolepsie leitet sich von den griechischen Wörtern „narke“ (Erstarrung, Krampf, Lähmung) und „lepis“ (annehmen, empfangen) ab und kann somit frei mit „von Schläfrigkeit ergriffen“ übersetzt werden (KINNE, 2005).

Die ICSD-3 zählt die Narkolepsie zu der Kategorie der zentralen Störungen mit Tagesschläfrigkeit, auch zentrale Hypersomnien (Schlafsuchte) genannt (SATEIA, 2014).

Eine Hypersomnie ist laut PSCHYREMBEL (2014) "eine Form der "Schlafstörung" mit erhöhtem Schlafbedürfnis (> 10 Std. pro Tag) u./od. vermehrter Tagesschläfrigkeit, häufig verbunden mit erschwerter Weckbarkeit am Morgen od. Schlaftrunkenheit nach dem Wecken, ggf. mit qualitativer Störung des Nachtschlafes". Als Unterformen werden primäre und sekundäre Hypersomnien genannt, wobei die Narkolepsie zu den primären Hypersomnien gehört. Während diese durch über längeren Zeitraum auftretende Zustände von Schläfrigkeit zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit und der subjektiven Befindlichkeit führen und nicht durch andere physische oder psychische Ursachen zu erklären sind, sind sekundäre Hypersomnien ein "symptomat. erhöhtes Schlafbedürfnis, z. B. bei Intoxikation".

4.1.3. Klinik und Symptome

Die Krankheit ist charakterisiert durch eine exzessive Tagesschläfrigkeit, gestörten Nachtschlaf und pathologische Manifestationen des rapid-eye movement (REM) Schlafes. Diese REM Abnormitäten beinhalten sleep-onset REM-Perioden (SOREMPs) und die dissoziierten REM-Schlafereignisse wie Kataplexien, Schlaflähmungen und hypnagoge Halluzinationen (ROTH et al., 1969; TAKAHASHI und JIMBO, 1963; BASSETTI und ALDRICH, 1996; OKUN et al., 2002). Im Gegensatz hierzu gehen NISHINO et al. (2000b) nach einer Studie mit Hunden davon aus, dass es sich bei der Narkolepsie eher nicht um eine REM-Schlafkrankung handelt und die Mechanismen für die Entstehung von REM-Schlaf und Kataplexien wahrscheinlich unterschiedlich sind.

Entgegen der landläufigen Meinung schlafen Narkolepsiepatienten in einer 24-Stundenperiode nicht mehr als gesunde Menschen. Zusätzlich zur Tagesschläfrigkeit und den unfreiwilligen Schlafattacken leiden diese Menschen meist auch unter einem gestörten Nachtschlaf mit häufigem Aufwachen (MITLER et al., 1990; ROTH et al., 2013; MAYER, 2014) und unter "automatischem Verhalten", was die Fortführung automatisierter Tätigkeiten, wie z. B. Schreiben oder Autofahren in Schläfrigkeitsphasen bezeichnet (RIEGER et al., 2003).

4.1.3.1. Narkoleptische Tetrad

Die Hauptsymptome der Narkolepsie werden in eine Symptomtetrad, die sogenannte "narkoleptische Tetrad" (YOSS und DALY, 1957) zusammengefasst. Hierzu gehören nach der ICSD-3 die exzessive Tagesschläfrigkeit, Kataplexien, hypnagoge Halluzinationen und Schlaflähmungen. Nur 10-15 % der Erkrankten haben jedoch alle vier Symptome (DRAKATOS und LESCHZINER, 2014). MITLER et al. (1990) schlagen vor,

den gestörten Nachtschlaf als fünftes Symptom hinzuzufügen und somit eine narkoleptische "Pentade" zu schaffen.

a) Exzessive Tagesschläfrigkeit

Die exzessive Tagesschläfrigkeit ist das einzige verbindlich auftretende Symptom der Narkolepsie (DRAKATOS und LESCHZINER, 2014), welches jedoch auch bei allen anderen zentralen Hypersomnien auftritt (SATEIA, 2014). Sie wird durch die ICSD-3 als tägliche Episoden einer ununterdrückbaren Notwendigkeit zu schlafen definiert (SATEIA, 2014) und reicht von kurzen Schlafattacken bis hin zu einer konstanten Schläfrigkeit mit gelegentlichen Verschlimmerungen. In der Regel fallen die Patienten für einige Sekunden bis Minuten in den Schlaf und erleben diese Episoden als sehr erfrischend (LESCHZINER, 2014). Sie tritt in der Regel in monotonen Situationen auf und darf nicht mit „Müdigkeit“, die durch Schlafdefizit bedingt ist, verwechselt werden (DINGES et al., 1997; MAYER, 2014).

b) Kataplexien

Nach DRAKATOS und LESCHZINER (2014) treten Kataplexien bei 60-70 % der Patienten auf und sind definiert als ein plötzlicher Verlust des Muskeltonus bei vollem Bewusstsein in der Regel als Reaktion auf eine starke Emotion, möglicherweise aber auch spontan. Als mögliche Trigger werden vor allem Lachen (MITLER et al., 1990; LAMMERS et al., 2000; EBRAHIM et al., 2002; MAYER, 2014), Überraschung (EBRAHIM et al., 2002; MAYER, 2014), Stolz (MAYER, 2014), Aufregung und Wut (MITLER et al., 1990) genannt. Die Kataplexie kann komplett sein, das heißt alle Muskeln – außer dem Zwerchfell und den extraokulären Muskeln – oder nur segmental z. B. die Gliedmaßen, das Gesicht oder die Sprachmuskeln betreffen (MITLER et al., 1990; STURZENEGGER und BASSETTI, 2004). Sehr starke affektive Auslöser können zu Stürzen mit Verletzungen führen. Während eines kataplektischen Anfalls sind die Betroffenen bei vollem Bewusstsein und können sich danach an alles erinnern. Die Dauer der Kataplexien variiert abhängig von den Auslösern von einigen Sekunden bis hin zu 30 Minuten und sie enden schlagartig (MAYER, 2014). Die Kataplexien entwickeln sich meist 3 bis 5 Jahre (STURZENEGGER und BASSETTI, 2004) bzw. 4 bis 8 Jahre (MAYER, 2014) nach dem Beginn der exzessiven Tagesschläfrigkeit, können jedoch auch bis zu 45 Jahre später auftreten (STURZENEGGER und BASSETTI, 2004). Nach ALDRICH (1990) treten Kataplexien fast nur im Zusammenhang mit der Narkolepsie auf und sind deswegen ein wichtiges Diagnosekriterium. GUILLEMINAULT und GELB (1995) sehen die Kataplexie als eine abnorme Expression der Atonie, die normalerweise den REM-Schlaf begleitet. Im Gegensatz hierzu gehen NISHINO et al. (2000b) nach einer Studie mit Hunden davon aus,

dass Mechanismen für die Entstehung von REM-Schlaf und Kataplexien wahrscheinlich unterschiedlich sind.

c) Hypnagoge Halluzinationen

Hypnagoge Halluzinationen sind beim Einschlafen, aber auch beim Aufwachen (hypnopomp) auftretende visuelle aber auch auditive oder sensorische Halluzinationen, die sehr angsteinflößend sein können. Sie können auch begleitend zu Schlafstörungen auftreten und kommen bei 30-60 % (DRAKATOS und LESCHZINER, 2014) bzw. zwei Drittel (MAYER, 2014) der Narkolepsiepatienten vor. Nach EBRAHIM et al. (2002) treten solche Halluzinationen meist beim Einschlafen auf.

d) Schlafstörungen

Schlafstörungen treten bei 25-50 % (LUCA et al., 2013; DRAKATOS und LESCHZINER, 2014) der von Narkolepsie betroffenen Menschen auf, können sowohl partiell als auch komplett sein und ereignen sich bei vollem Bewusstsein (DRAKATOS und LESCHZINER, 2014). Sie kennzeichnen die vorübergehende Unfähigkeit, beim Übergang vom Wachen zum Schlafen (hypnagog) oder Schlafen zum Wachen (hypnopomp), Bewegungen auszuführen oder zu sprechen (MAYER, 2014). Sie lassen sich durch eine anhaltende Dauer der REM-Schlafatonie beim Aufwachen erklären (EBRAHIM et al., 2002).

4.1.4. Komplikationen, Beeinträchtigungen

Narkolepsiepatienten sind am stärksten durch die Tagesschläfrigkeit eingeschränkt, gefolgt von den Symptomen gestörter Nachtschlaf, Kataplexie, automatisches Verhalten, Schlafstörung und hypnagoge Halluzinationen (MAYER, 2014). Im Bereich Ausbildung und Beruf sind die Einschränkungen etwas höher und in einer Studie von DODEL et al. (2007) konnte gezeigt werden, dass 59 % des Patientenkollektivs aufgrund der Krankheit arbeitslos war.

Selten kommt es im Rahmen der Kataplexien oder der REM-Schlafverhaltensstörungen zu Selbstverletzungen. Das Risiko für Verkehrs- und andere Unfälle (z. B. Verbrennungen bei Rauchen) ist jedoch gegenüber Gesunden deutlich erhöht (MAYER, 2014).

4.1.5. Ätiopathogenese

4.1.5.1. Hypokretin- (Orexin-) Mangel

Bereits 1996 wurden Neuropeptide ähnlich dem Hormon Sekretin beschrieben, die aus dem Hypothalamus von Ratten isoliert worden waren (GAUTVIK et al.). Die Hypokretine bzw. Orexine wurden dann unabhängig voneinander von DE LECEA et al. (1998) und von

SAKURAI et al. (1998) mit verschiedenen Techniken entdeckt.

Hypokretine wirken in erster Linie als exzitatorische Transmitter und spielen eine primäre Rolle in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus (LIN et al., 1999; SUTCLIFFE und DE LECEA, 2000; KILDUFF und PEYRON, 2000). Sie werden außerdem mit vielen anderen Körperfunktionen wie der Nahrungsaufnahme und der Energieregulation (SAKURAI et al., 1998, IDA et al., 2000), der neuroendokrinen Regulation (VAN DEN POL et al., 1998), der Kontrolle des gastrointestinalen (KIRCHGESSNER und LIU, 1999) und des kardiovaskulären Systems (SAMSON et al., 1999), der Regulation des Wasserhaushaltes und der Schmerzwahrnehmung (SUTCLIFFE und DE LECEA, 2000) in Verbindung gebracht (siehe auch II.1.3.1.c).

Es gibt 2 Formen von Hypokretin bzw. Orexin: Hypokretin-1 (Hcrt-1) oder Orexin-A und Hypokretin-2 (Hcrt-2) oder Orexin-B. Die Hypokretine binden an 2 ähnliche G-Protein gekoppelte Rezeptoren, den Hypokretinrezeptor-1 (Hcrtr 1) und den Hypokretinrezeptor-2 (Hcrtr 2). Hcrt-1 und Hcrt-2 können beide Rezeptoren aktivieren, Hcrt-1 hat eine hohe Affinität für beide Rezeptoren, wohingegen Hcrt-2 20-100 mal selektiver für den Rezeptor Hcrtr 2 ist (SAKURAI et al., 1998).

LIN et al. (1999) fanden heraus, dass die Narkolepsie bei Hunden, die in ihren Symptomen der humanen Narkolepsie sehr ähnlich ist, durch eine Mutation des Hcrtr 2 Gens verursacht werden kann. Bei Orexin-Knockout Mäusen mit einer Nullmutation im Orexin-Gen konnte ein autosomal rezessiver Phänotyp produziert werden, der Merkmale ähnlich der Narkolepsie beim Menschen aufwies (CHEMELLI et al., 1999). NISHINO et al. (2000c) beobachteten, dass bei den meisten Menschen mit Narkolepsie geringere Konzentrationen an Hypokretin in der Zerebrospinalflüssigkeit auftreten. Sie vermuteten, dass die Patienten mit einem normalen oder erhöhten Hypokretinspiegel vielmehr an einem Hypokretinrezeptordefekt als an einer verringerten Hypokretinsynthese leiden. ELLIS et al. (1998) konnten keine morphologischen Läsionen im Gehirn von betroffenen Menschen nachweisen. THANNICKAL et al. (2000) und PEYRON et al. (2000) konnten jedoch mittels einer immunhistochemischen Hypokretinfärbung zeigen, dass narkoleptische Menschen eine auf bis zu 10% reduzierte Anzahl an Hypokretinneuronen aufweisen. In der Studie von THANNICKAL et al. (2000) wurden Hinweise auf degenerative Veränderungen gefunden. Die Abwesenheit von Hypokretin-produzierenden Neuronen kann durch verschiedene Mechanismen wie Neurodegeneration, einem Fehler in der Entwicklung, einer verminderten Synthese oder Freisetzung oder auch eine Mutation in der entsprechenden DNA Sequenz erklärt werden (EBRAHIM et al., 2002), welche jedoch nur

selten vorkommt (bei einem von 74 Menschen mit Narkolepsie) (PEYRON et al., 2000).

4.1.5.2. Genetik

Im Gegensatz zu einigen Tiermodellen ist die Narkolepsie bei Menschen nicht einfach durch eine Hypokretin-Genmutationen zu erklären (PEYRON et al., 2000). Es konnte gezeigt werden, dass die Narkolepsie sehr eng mit dem HLA (humanes Leukozytenantigen) assoziiert ist (LANGDON et al., 1984). Fast alle humanen Narkolepsiepatienten tragen den HLA Haplotyp DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 (DR2, DQ1) (MIGNOT, 1998). Es ist zu beachten, dass dieser Haplotyp zwar einen Risikofaktor darstellt – jedoch nicht beweisend ist – da er bei 10-15 % aller Individuen vorkommt. Fast alle Narkolepsiefälle (95 %) sind sporadisch (MIGNOT, 1998; HARTWIG et al., 2001), familiäre Fälle sind eher selten und es gibt nur eine relativ geringe Übereinstimmung (25-35 %) für Narkolepsie Studien mit monozygoten Zwillingen (MIGNOT, 1998).

Es wird darüber diskutiert, dass sporadische und familiäre Fälle von ihrer Entstehung her unterschiedlich sind. Bei Hunden ist dies bereits nachgewiesen (LIN et al., 1999; HUNGS et al., 2001). Bei den familiären Fällen setzen die Symptome in der Regel früher ein als bei sporadischen Fällen (HONDA, 1988) und die Tatsache, dass bei den familiären Fällen weniger Menschen den Haplotypen HLA DQB1*0602 besitzen, spricht für die Beteiligung von nicht-HLA Genen bei familiären Fällen (MIGNOT, 1998). Eine Rezeptormutation konnte im Gegensatz zum Hund beim Menschen jedoch nicht nachgewiesen werden (PEYRON et al., 2000).

Es wird vermutet, dass nicht-genetische Faktoren wie eine Saisonabhängigkeit, Infektionen, Kopftraumata oder ein plötzlicher Wechsel in den Schlaf-/Wachgewohnheiten auch eine wichtige Rolle spielen könnten (MIGNOT, 1998; DAUVILLIERS et al., 2003; LANKFORD et al., 1994; ORELLANA et al., 1994).

4.1.5.3. Immunsystem

Die Assoziation mit dem HLA weist des Weiteren darauf hin, dass ein autoimmuner Prozess an der Zerstörung der Hypokretinneuronen beteiligt sein könnte (LIN et al., 2001; CHEMELLI et al., 1999). ARANGO et al. (2015) vermuten, dass die Narkolepsie eine autoimmune Erkrankung ist, die v.a. durch die humorale Immunantwort bedingt wird. Es konnten jedoch bisher noch keine spezifischen Antikörper nachgewiesen werden (THEBAULT et al., 2015).

Im Jahre 2010 trat v.a. in Schweden und Finnland, aber auch in Norwegen, Irland und zu einem geringeren Grad im Vereinigten Königreich ein signifikanter Anstieg an Narkolepsiefällen bei unter 17-jährigen Personen auf, die mit einer bestimmten H1N1 Vakzine (Pandemrix™) geimpft worden waren. Alle Personen, die eine Narkolepsie entwickelten, waren positiv für das DQB1 Allel (ANDERSON, 2015). Es konnte ein Zusammenhang mit einem bestimmten Adjuvans (ASO3) hergestellt werden (DAUVILLIERS et al., 2010), das eingesetzt worden war, um für eine stärkere Immunantwort zu sorgen.

4.1.6. Epidemiologie

Zur Prävalenz der Narkolepsie gibt es viele verschiedene Angaben, die vor allem stark zwischen verschiedenen Ländern variieren, basierend auf dem genetischen Hintergrund der Populationen. Nach DEMENT et al. (1972) und MITLER et al. (1990) leidet einer von 1000 Amerikanern an Narkolepsie. DRAKATOS und LESCHZINER (2014) geben an, dass etwa einer von 3000 Menschen unter Narkolepsie leidet. Bei anderen Autoren (FRANCESCHI et al., 1982; HUBLIN et al., 1994; OHAYON et al., 1996; OHAYON et al., 2002; MIGNOT et al., 2002; SILBER et al., 2002) finden sich Zahlen zur Prävalenz von 0,02-0,067 %, welche sich auf die Bevölkerung von verschiedenen europäischen Staaten und der USA beziehen. Eine geschätzte Prävalenz von 0,03-0,05 % findet sich auch bei EBRAHIM et al. (2002). Zwei Studien aus Japan geben Prävalenzen von 0,59 % (TASHIRO et al., 1992) und 0,16 % (HONDA, 1979) an. Die niedrigsten Angaben finden sich in einer Studie von AL RAJEH et al. (1993) aus Saudi Arabien mit einer Prävalenz von 0,04 % und in einer Studie über die jüdische Bevölkerung von Israel (WILNER et al., 1988) mit einer Prävalenz von nur 0,00023 %. Einig sind sich viele Autoren, dass die Dunkelziffer der an Narkolepsie erkrankten Menschen wahrscheinlich wesentlich höher liegt.

Ebenso herrscht große Einigkeit bei dem Alter der Erstmanifestation der Erkrankung, hier wird zum einen die Pubertät und zum anderen das "mittlere Alter" (etwa 35. Lebensjahr) angegeben (DAUVILLIERS et al., 2001; EBRAHIM et al., 2002; MIGNOT, 2004; DRAKATOS und LESCHZINER, 2014; MAYER, 2014), wobei die Narkolepsie grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten kann (DAUVILLIERS et al., 2001; MAYER, 2014).

4.1.7. Diagnostik

Nach MAYER (2014) kann die Diagnose einer Narkolepsie mit Kataplexie prinzipiell bereits klinisch gestellt werden, aus differentialdiagnostischen Gründen sollte jedoch immer eine

Untersuchung im Schlaflabor durchgeführt werden. Diese beinhaltet auch eine polysomnographische Untersuchung mit dem multiplen Schlaflatenztest (MSLT). Hierbei werden verkürzte Einschlafzeiten (< 8 Minuten) und mindestens 2 vorzeitig auftretende REM-Phasen (SOREMPs) verlangt, um die Diagnose Narkolepsie zu stellen. Bei Patienten mit unklaren Symptomen oder fehlenden Kataplexien kann eine Liquorbestimmung von Hypokretin (Hcrt-1; < 110 µg/l) Klarheit schaffen. Ein niedriger Hypokretinspiegel bestätigt die Diagnose Narkolepsie, ob mit oder ohne Kataplexien, wohingegen ein unveränderter Hypokretinspiegel nicht bei der Diagnose einer Narkolepsie ohne Kataplexien hilft (DRAKATOS und LESCHZINER, 2014). Eine HLA-Typisierung wird nach DRAKATOS und LESCHZINER (2014) in der Praxis relativ selten angewandt.

4.1.7.1. Narkolepsie Typ 1 und Typ 2

Historisch wurde die Narkolepsie in "Narkolepsie mit Kataplexie" und "Narkolepsie ohne Kataplexie" unterteilt (SATEIA, 2014). Die Entdeckung des Hypokretinmangels als Ursache der Narkolepsie (NISHINO et al., 2000c) hat die Terminologie jedoch vor ein Problem gestellt. In der ICSD-3 wurde die Unterteilung in "Narkolepsie Typ 1" und "Narkolepsie Typ 2" vorgenommen. Exzessive Tagesschläfrigkeit und positive MSL-Tests sowie nachweisbare SOREMPs sind hier Voraussetzung für die Diagnose Narkolepsie. Typ 1 zeigt im Unterschied zu Typ 2 Kataplexien und/oder einen Hypokretinmangel im CSF, bei Typ 2 hingegen sind keine Kataplexien zu beobachten und es ist auch kein Hypokretinmangel nachweisbar (SATEIA, 2014).

4.1.8. Differentialdiagnosen

Um andere Schlafstörungen auszuschließen, sollte vor einem MSLT immer eine volle polysomnographische Untersuchung gemacht werden. Außerdem sollte ein Schlafmangel durch ein zweiwöchiges Schlaftagebuch vor der Untersuchung ausgeschlossen werden und die zu untersuchenden Personen sollten nicht unter Medikamenten stehen, die die Ergebnisse des MSLT beeinflussen könnten (DRAKATOS und LESCHZINER, 2014).

4.1.9. Therapie

Es gibt momentan noch keine Heilung für die Narkolepsie, aus diesem Grund zielt die Behandlung vor allem darauf ab, die Symptome zu kontrollieren (BILLIARD et al., 2006). Hierzu gibt es pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsansätze.

Nach MAYER (2014) sind die momentan in Europa zugelassenen Medikamente, die auf die Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit abzielen, Methylphenidat, Modafinil und

Natrium-Oxybat. Bei Methylphenidat handelt es sich um ein sympathomimetisches Stimulans und bei Modafinil und Natrium-Oxybat um nonsympathomimetische Stimulantien. Modafinil ist aufgrund seiner guten Verträglichkeit und der langen Halbwertszeit inzwischen das Mittel der Wahl. Natrium-Oxybat wird vor allem in der Kombination mit Modafinil erfolgreich eingesetzt (KEAM und WALKER, 2007; MAYER, 2014).

Natrium-Oxybat ist das Medikament, das auch bei der Kataplexie-Behandlung hilft. Außerdem werden zur Kontrolle der Kataplexien trizyklische Antidepressiva (nicht spezifische Monoaminaufnahmeinhibitoren) wie Clomipramin, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) oder auch Selegelin, ein Monoaminooxidase-Hemmer, benutzt. Sie wirken durch eine REM-Schlaf-Hemmung und verbessern somit auch die Symptome Schlafähmung und Halluzination. Die SSRIs wirken selektiver und müssen höher dosiert werden als die trizyklischen Antidepressiva (MAYER, 2014).

Zur Therapie der nächtlichen Schlafstörungen konnte in verschiedenen Studien Triazolam, ein Benzodiazepinderivat erfolgreich eingesetzt werden (MAYER, 2014).

Viele neue Medikamente werden momentan auch bei Hunden mit Narkolepsie getestet, darunter befinden sich verschiedene Hypokretin-Agonisten, Melanin-konzentrierende Hormon-Rezeptorantagonisten, Histamin H-3 Rezeptorantagonisten und antigenspezifische Immunpharmaka (DE LA HERRAN-ARITA und GARCIA-GARCIA, 2013). BAIER et al. (2011) konnten durch intranasale Hcrt-1 Applikationen zwar keinen statistisch signifikanten Effekt auf die nächtliche Schlaflosigkeit, jedoch eine reduzierte REM-Schlafzeit und einen stabilisierenden Effekt auf den REM-Schlaf nachweisen. Seit 2014 gibt es ein von der amerikanischen Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) zugelassenen Hypokretin-Rezeptor-Antagonisten (Suvorexant) zur Behandlung der Insomnie (ROECKER et al., 2016), jedoch ist es bisher noch nicht gelungen, einen systemisch wirksamen Hypokretin-Agonisten zur Behandlung der Narkolepsie zu entwickeln.

Als nicht-pharmakologischer Behandlungsansatz werden von ABAD und GUILLEMINAULT (2004) ein regelmäßiger Nachtschlaf, geplante kurze Tagesschläfchen und ein Vermeiden der Schichtarbeit empfohlen.

4.2. Narkolepsie bei Hunden

4.2.1. Geschichte und Epidemiologie

Die ersten Berichte über Hunde mit Narkolepsie erfolgten unabhängig voneinander im Jahre 1973 von KNECHT et al. und im Jahre 1974 von MITLER et al.. Für die Narkolepsie bei Hunden ist keine Prävalenz bekannt, jedoch hat man bis heute 17 Hunderassen identifizieren können, bei denen sporadische Narkolepsiefälle aufgetreten sind (BAKER et al., 1982) und bei 3 Rassen konnten familiäre Formen mit einer autosomal rezessiven Vererbung nachgewiesen werden (LIN et al., 1999, HUNGS et al., 2001).

4.2.2. Klinik und Symptome

Betroffene Hunde zeigen sehr ähnliche Symptome wie narkoleptische Menschen, dazu gehören Kataplexien und eine kürzere Schlaflatenz (NISHINO et al., 2000a; NISHINO et al., 2000b) ebenso wie andauernde Müdigkeit und unterbrochener Nachtschlaf (KILDUFF et al., 1986; KAITIN et al., 1986).

Die Narkolepsie bei Hunden ist weder progressiv noch lebensbedrohlich, allerdings bleiben die Symptome ein Leben lang bestehen (NISHINO und MIGNOT, 1997). Das erste Auftreten der Symptome ist nach FOUTZ et al. (1980) rasseabhängig (4 Wochen bis 7 Jahre). Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Beginn der Symptome und dem Schweregrad festgestellt werden. Nach FOUTZ et al. (1980) entwickeln sich die Symptome der Narkolepsie meist innerhalb weniger Tage und bleiben dann für den Rest des Lebens gleich. MIGNOT et al (1993), RIEHL et al. (1998) und DE LAHUNTA et al. (2014) geben als Beginn der Symptome ein ungefähres Alter von 2-4 Monaten an und gehen von einer Verstärkung der Symptome bis zum Alter von einem Jahr aus. Einige Autoren (BAKER et al., 1982; RIEHL et al., 1998; CHEN et al., 2009) gehen auch davon aus, dass die Symptome bei der familiären Form (im Alter von 1-4 Monaten) tendenziell früher als bei der sporadischen erworbenen Form (im Alter von 2,5-84 Monaten) auftreten.

4.2.2.1. Narkoleptische Tetrade

a) Exzessive Tagesschläfrigkeit

Wie Menschen sind narkoleptische Hunde im allgemeinen schläfriger, haben eine kürzere Einschlafatenz und sind weniger aktiv als andere Hunde gleicher Rasse und gleichen Alters (KAITIN et al., 1986; KILDUFF et al., 1986; NISHINO et al., 2000b). FOUTZ et al. (1980) und NISHINO et al. (2000b) haben MSLTs bei Hunden durchgeführt und konnten bei den narkoleptischen Hunden deutlich erniedrigte Werte im Vergleich zu den

Kontrolltieren feststellen. MITLER und DEMENT (1977) und NISHINO et al. (2000b) konnten außerdem vermehrte SOREMPs nachweisen. Ebenso stellten sie wie auch KAITIN et al. (1986) fest, dass die Gesamtschlaf- und Wachzeit der erkrankten Hunde sich nicht von der von gesunden Hunden unterscheidet; die erkrankten Tiere zeigten lediglich fragmentierte Schlaf- und Wachmuster und veränderte Übergänge zwischen den verschiedenen Schlafstadien und dem Wachstadium, wobei in einer Studie von NISHINO et al. (2000b) der REM-Schlaf bei genetisch erkrankten Dobermännern nicht fragmentiert war.

b) Kataplexien

Nach MITLER et al. (1974) und TONOKURA et al. (2007) sind die Kataplexien bei Hunden wohl das charakteristischste und auffälligste Anzeichen für eine narkoleptische Erkrankung. Die Auslöser der Kataplexien sind bei Hunden ebenfalls positive emotionale Ereignisse, wie das Anbieten des Lieblingsfutters, ein Spielen mit Menschen oder anderen Hunden (FOUTZ et al., 1980; TONOKURA et al., 2007) oder auch sexuelle Aktivität (FOUTZ et al., 1980). Nach FOUTZ et al. (1980) können die Kataplexien auch sporadisch auftreten. Die Anfälle beginnen größtenteils mit einem Einknicken der Hintergliedmaße, gefolgt von einem Herabhängen des Kopfes. Dann sacken die Hunde meist komplett zusammen und bleiben einige Sekunden bis einige Minuten regungslos liegen. Oft wehren sich die Tiere anfangs gegen so eine plötzliche Attacke und versuchen gleich wieder aufzustehen. Während des Anfalls sind die Hunde wie Menschen in der Regel bei Bewusstsein, haben die Augen geöffnet und können Bewegungen mit ihren Augen folgen. Die Anfälle können meist durch ein Rufen des Hundenamens oder durch ein Streicheln des Hundes beendet werden. Wenn der Anfall länger andauert, fallen die Tiere in der Regel in einen Schlaf, der oft mit rapid eye movements (REMs) und Muskelzuckungen einhergeht (FOUTZ et al., 1980; TONOKURA et al., 2007). Diese Aktivitäten gehören nach MITLER et al. (1974) zu der aktiven Phase des REM-Schlafes und die Muskeln sind im Gegensatz zu epileptischen Anfällen immer entspannt und nicht angespannt. Polysomnographische Messungen während solch eines Anfalls zeigen Muster, die denen eines entspannten Wachzustandes oder dem REM-Schlaf entsprechen. Es sind keine abnormalen Spikes zu sehen, die auf einen epileptischen Anfall hinweisen würden (MITLER et al., 1974). Ebenso können keine autonomen Anzeichen wie vermehrter Speichelfluss, Urin- oder Kotabsetzen beobachtet werden (TONOKURA et al., 2003; NISHINO, 2006). Während der Anfälle sind keine pathologischen Veränderungen sowohl in der Herz- als auch in der Atemfrequenz zu beobachten (TONOKURA et al., 2003). Ein

kataplektischer Anfall beim Hund kann in Ausnahmefällen auch nur die Hinter- oder seltener die Vorderbeine betreffen (FOUTZ et al., 1980; WU et al., 2004; MITLER und DEMENT, 1977).

Die Frequenz der Anfälle variiert stark, während schwer betroffene Hunde bis zu hunderte von Anfällen pro Tag haben, können leicht betroffene Tiere nur ein bis 2 Anfälle am Tag oder sogar nur einen innerhalb einiger Wochen haben (FOUTZ et al., 1980; JAGGY, 2007). Qualitative Studien deuten darauf hin, dass die sporadischen Fälle unter schwerwiegenderen Kataplexien und generell längeren Anfällen, im Vergleich zu den genetischen Fällen, leiden (BAKER et al., 1982; CHEN et al., 2009).

c) Hypnagoge Halluzinationen und Schlaflähmungen

Hypnagoge Halluzinationen und Schlaflähmungen treten möglicherweise auch bei Hunden auf, jedoch sind dies subjektive Symptome und es ist nicht möglich sie beim Hund nachzuweisen (TONOKURA et al., 2007).

4.2.3. Ätiopathogenese

4.2.3.1. Hypokretin- (Orexin-) Mangel und Genetik

Bei der familiären und der sporadischen caninen Narkolepsie gehen seit jeher viele Autoren von verschiedenen ätiologischen Mechanismen in der Entstehung der Erkrankung aus (RIPLEY et al., 2001; BAKER und DEMENT, 1985; BAKER et al., 1982; MEFFORD et al., 1983).

Bereits im Jahre 1979 (FOUTZ et al.) konnte anhand von einigen verwandten und an Narkolepsie erkrankten Dobermännern und Labrador Retrievern festgestellt werden, dass es sich bei der Narkolepsie bei diesen Hunden wahrscheinlich um eine autosomal-rezessive Vererbung handelt. 1999 wurde das canarc-1 Gen identifiziert und nachgewiesen, dass eine autosomal rezessive Mutation im Hypokretin (Orexin) Rezeptor 2 Gen verantwortlich für die vererbliche Form der Narkolepsie bei Dobermännern und Labrador Retrievern ist (LIN et al., 1999). Diese Mutation führt zu einem nicht funktionalen Rezeptor, der sich nicht, wie bei gesunden Hunden, in der Plasmamembran befindet und somit die postsynaptische Hypokretin Neurotransmission hemmt (HUNGS et al., 2001). Die Mutationen bei Dobermännern und Labrador Retrievern befinden sich auf demselben Gen, jedoch an unterschiedlichen Loci (HUNGS et al., 2001; TONOKURA et al., 2007). Auch bei Dackeln konnte eine autosomal-rezessiv vererbliche Mutation am Hcrtr 2 nachgewiesen werden (HUNGS et al., 2001). Die Hypokretinwerte im Liquor von diesen Hunden

unterscheiden sich nicht von denen von gesunden Hunden (RIPLEY et al., 2001).

Die Hypokretinlevel im Liquor von Hunden, die an der sporadischen erworbenen Form der caninen Narkolepsie leiden, sind im Gegensatz dazu erniedrigt und liegen meist sogar unter der Nachweisgrenze. Bei den sporadischen Fällen geht man, wie bei den meisten menschlichen Narkolepsiefällen, von einer verringerten Hypokretinproduktion, wahrscheinlich aufgrund eines postnatalen Verlustes von hypokretinproduzierenden Neuronen, aus (RIPLEY et al., 2001; TONOKURA et al., 2007). Einen degenerativen Vorgang mit erhöhter axonaler Degeneration in der Amygdala, im basalen Vorderhirn, dem entopedunkulären Nukleus und der medialen septalen Region konnten SIEGEL et al. (1999) bei narkoleptischen Dobermännern (genetische Form) nachweisen. Die axonale Degeneration hatte das größte Ausmaß im Alter zwischen 2 und 4 Monaten und geht somit dem Beginn der Symptome voraus oder entspricht diesem.

MIGNOT et al. (1991) konnten in ihren Untersuchungen herausfinden, dass das autosomal rezessive Gen *canarc-1* im Gegensatz zum Menschen nicht in direktem Zusammenhang mit caninen MHC steht. Im Gegensatz zu Menschen haben Hunde mit Narkolepsie somit kein canines Leukozytenantigen (DLA) gemeinsam, woraus geschlossen werden kann, dass kein spezifischer MHC II Haplotyp für eine Erkrankung nötig ist (DEAN et al., 1989).

4.2.3.2. Immunsystem

Aufgrund der fehlenden Verbundenheit von *canarc-1* und dem caninen MHC vermuten MIGNOT et al. (1991) auch eine Beteiligung des Immunsystems an der Entstehung der caninen Narkolepsie. TAFTI et al. (1996) konnten nachweisen, dass die erbliche Form der Narkolepsie bei Hunden mit einem starken Anstieg der MHC II Expression der Mikroglia verbunden ist und die höchsten Werte im Alter von 3 bis 8 Monaten auftraten, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass die Mikroglia eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Narkolepsie spielt. BOEHMER et al. (2004) konnten durch die Gabe von antiinflammatorischen und immunsuppressiven Medikamenten bei, für die Mutation des *Hcrtr 2* homozygoten Welpen, die Symptome der Narkolepsie im Erwachsenenalter deutlich reduzieren, was ein Hinweis darauf ist, dass die *Hcrtr 2* Mutation alleine nicht ausreichend für eine volle Entwicklung der Symptome ist und dass das Immunsystem wahrscheinlich eine große Rolle in der Entwicklung der Krankheit spielt.

4.2.3.3. Medikamentenassoziiert

DE LAHUNTA et al. (2014) konnten bei einigen Dackeln nach einer Vollnarkose postoperativ etwa für die Dauer einer Woche kataplektische Anfälle beobachten, wenn die

Hunde anfangen zu essen. Es wurde vermutet, dass diese Hunde unter einer canarc-Genmutation leiden, die jedoch nur dann zu Kataplexien führt, wenn ihr zentrales Nervensystem einer Vollnarkose ausgesetzt ist. Die Untersuchungen von MIGNOT et al. (1993) bestätigen, dass bei, für das canarc-1-Gen heterozygoten Tieren, mit einer Kombination aus verschiedenen Medikamenten, die auf das monoaminerge und das cholinerge System wirken, Kataplexien ausgelöst werden können.

4.2.3.4. Komplikation bei anderen neurologischen Erkrankungen

CANTILE et al. (1999) berichteten von einem jungen Hund mit Narkolepsie/Kataplexie, der an einer Staupeenzephalitis litt und OLIVER et al. (1997) behandelten einen Hund mit Kataplexien, der an einer Ehrlichien-Enzephalitis litt, erfolgreich mit Doxycyclin.

4.2.4. Diagnostik

Die Diagnose der caninen Narkolepsie kann meist bereits klinisch durch die Beobachtung der charakteristischen kataplektischen Anfälle gestellt werden. Wichtig ist eine genaue Anamnese, da man durch die Befragung der Besitzer bereits viele Rückschlüsse auf die Frequenz und die Art der Anfälle ziehen kann (TONOKURA et al., 2007). Die Kataplexien lassen sich durch 2 relativ einfach durchführbare Tests auslösen und überprüfen. Diese sind der "food elicited cataplexy test" (FECT) (NISHINO und MIGNOT, 1997), der auch in modifizierten Varianten durchgeführt werden kann (BOEHMER et al., 2004), und der "play elicited cataplexy test" (PECT) (RIEHL et al., 1998; NISHINO und MIGNOT, 1997). Bei dem FECT werden 12 kleine Portionen Hundefutter auf dem Boden in einer Linie ausgelegt und der Hund dann in den Raum gelassen. Ein gesunder Hund braucht etwa 10 Sekunden um alle Futterportionen zu essen, wohingegen ein narkoleptischer Hund deutlich länger braucht, da er mehrere partielle oder komplette kataplektische Anfälle zeigt. Die benötigte Zeit und die Anzahl der Anfälle werden aufgezeichnet, was im weiteren Verlauf auch als Therapiekontrolle genutzt werden kann (TONOKURA et al., 2007). Bei dem PECT, der weniger standardisiert jedoch vor allem bei jungen Hunden etwas sensibler ist, werden 2 oder mehr Hunde in einen Raum gebracht und Spielzeuge zur Verfügung gestellt. Durch das Spielen werden meist kataplektische Anfälle ausgelöst. Auch hier werden die Anzahl und die Dauer der Anfälle aufgezeichnet (NISHINO und MIGNOT, 1997; RIEHL et al., 1998).

NISHINO und MIGNOT (1997) konnten nachweisen, dass eine erhöhte cholinerge Aktivität nötig ist, um REM-Schlaf auszulösen. Aus diesem Grund geht man davon aus, dass sich durch eine pharmakologische Stimulation des cholinergen Systems die Kataplexien

verschlimmern. Dieser medikamentöse Test wird unter wenigen Nebenwirkungen wie Salivation und Durchfall gut von den Tieren toleriert und dient vor allem zur Diagnose von milden Formen (NISHINO und MIGNOT, 1997). Hierzu wird dem Tier 0,05 mg/kg (NISHINO und MIGNOT, 1997) bzw. 0,025-0,1 mg/kg (JAGGY, 2007) Physostigmin, ein Cholinesterasehemmer, intravenös gespritzt, was zu einer erhöhten Anfallsfrequenz innerhalb der folgenden 5 bis 30 Minuten führt. NISHINO et al. (2000b) jedoch fanden mit Hilfe von polysomnographischen Untersuchungen bei narkoleptischen Dobermännern heraus, dass die Lokalisationen und die Mechanismen zur Auslösung von Kataplexien und von REM-Schlaf wahrscheinlich unterschiedlich sind, was gegen die Aussagekraft dieses Testes spricht.

Auch beim Hund können mittels polysomnographischer Messungen exzessive Tagesschläfrigkeit und Schlaffragmentierungen nachgewiesen werden, jedoch gibt es bisher kein standardisiertes Protokoll (TONOKURA et al., 2007).

Detaillierte Informationen über die Hunderasse, die Familiengeschichte und das Alter, in dem die ersten Symptome auftraten, helfen bei der Klassifizierung in die familiäre und die erworbene Form. In Deutschland führt das Labor LABOKLIN GmbH und Co. KG, Bad Kissingen einen kommerziellen Gentest für die familiäre Form bei Dobermännern und Labrador Retrievern durch.

Die Hypokretinmessung im Liquor ist das sowohl spezifischste als auch sensitivste diagnostische Hilfsmittel bei Hypokretin-defizienten sporadischen Narkolepsiefällen (RIPLEY et al., 2001). Da die Hcrt-1 Level bei diesen Tieren oft unter der Nachweisgrenze (unter 80 pg/ml im Vergleich zu gesunden Hunden mit 250-350 pg/ml) liegen, dient diese Methode zur Bestätigung einer erworbenen Narkolepsie (TONOKURA et al., 2007).

4.2.5. Differentialdiagnosen

Andere Schlafstörungen sind bei Hunden nach HENDRICKS und MORRISON (1981) sehr selten. Weitere paroxysmale Erkrankungen wie Epilepsie, Synkopen und auch Myasthenia gravis sollten ausgeschlossen werden (DEWEY, 2008).

4.2.6. Therapie

Auch für die Narkolepsie bei Hunden gibt es keine Heilung, jedoch ist die Erkrankung weder progressiv noch lebensbedrohlich und betroffene Hunde können mit einer entsprechenden Behandlung und etwas Verständnis weiterhin als Haustiere gehalten werden. Das wichtigste klinische Anzeichen, das eine Behandlung benötigt, ist

wahrscheinlich auch bei Hunden die Kataplexie (TONOKURA et al., 2007). Da beide Formen der caninen Narkolepsie ähnlich auf antikataleptische Medikamente reagieren (BAKER und DEMENT, 1985), sind die Behandlungsansätze für alle Hunde gleich.

Dadurch, dass NISHINO und MIGNOT (1997) zeigen konnten, dass auch bei Hunden eine Aktivierung des adrenergen Systems Kataplexien hemmen kann, wurden früher vor allem orale adrenerge Wiederaufnahme-Hemmer wie die trizyklischen Antidepressiva Imipramin und Clomipramin verwendet. Yohimbin, ein α -2-Antagonist hat ebenso antikataleptische Wirkung, indem es über einen negativen Feedbackmechanismus die präsynaptische adrenerge Transmission aktiviert und somit indirekt sympathomimetisch wirkt (NISHINO und MIGNOT, 1997). Es ist gebräuchlich als Stimulans bei Hunden und Nagetieren und hat sich in der langfristigen Behandlung von Kataplexien und der exzessiven Tagesschläfrigkeit ohne Nebenwirkungen bewährt (NISHINO et al., 1992; SCHATZBERG et al., 2004). Die Stimulation des zentralen Nervensystems mittels d-Amphetamin und Modafinil, die bei Menschen zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit benutzt werden können, haben sich auch bei Hunden als effektiv erwiesen (SHELTON et al., 1995). Es stellt sich jedoch die Frage, ob die Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit für den Hund oder vielmehr den Besitzer vorteilhaft ist. In jedem Fall sind bei einer medikamentösen Therapie der caninen Narkolepsie eine Aufzeichnung der Anfallshäufigkeit und wiederholte FECTs zu empfehlen, um die Medikamente und deren Dosierung individuell anpassen zu können (TONOKURA et al., 2007).

FUJIKI et al. (2003) und SCHATZBERG et al. (2004) konnten durch hohe intravenöse Dosen von Hypokretin nachweisen, dass es zwar in das zentrale Nervensystem eindringt, jedoch durch die intravenöse Injektion im Gegensatz zu der intrazerebroventrikulären Injektion keine ausreichenden Level vor Ort erreicht werden können. Zur effektiven Behandlung der Narkolepsie bei Hypokretin-defizienten Hunden und Menschen wäre die Entwicklung eines Hypokretin-Agonisten nötig, der die Blut-Hirnschranke einfach durchdringen kann (FUJIKI et al., 2003). Auch bei der familiären Form der caninen Narkolepsie konnte ein gewisser Effekt nach einer systemischen Hcrt-1 Anwendung gesehen werden, der wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass eine erhöhte Hcrt 1 Aktivität teilweise das Fehlen von Hcrt 2 kompensieren kann (JOHN et al., 2000).

Basierend auf den Untersuchungen von TAFTI et al. (1996), die einen Zusammenhang in der Entwicklung der caninen Narkolepsie mit dem Anstieg der MHC II Expression der Mikroglia im Alter von 3 bis 8 Monaten sahen, behandelten BOEHMER et al. (2004)

Hcrtr 2-Mutation homozygote Hunde beginnend im Alter von unter 3 Wochen bis zum Alter von 6 Monaten mit antiinflammatorischen und immunsuppressiven Medikamenten. Sie konnten dadurch eine Verdopplung des Alters bei Beginn der Symptome der Narkolepsie und eine um bis zu 90 % reduzierte Zeit, die in Kataplexien verbracht wird, im Vergleich zu Kontrollhunden bewirken.

Als nicht-pharmakologische Behandlungsansätze bzw. unterstützende Maßnahmen um Komplikationen zu vermeiden, empfiehlt es sich, eine weiche Schlafunterlage zur Verfügung zu stellen, keine Futter- und Trinknapfe aus Glas zu verwenden und den Trinknapf über Schulterhöhe zu platzieren. Adipöse Tiere sollten auf Diät gehalten werden (TONOKURA et al., 2007). FOUTZ et al. (1980) empfehlen außerdem betroffene Hunde von Situationen und Orten fernzuhalten, die mit großer Wahrscheinlichkeit Anfälle auslösen und eine Gefahr darstellen könnten, wie z. B. belebte Straßen.

4.3. Narkolepsie bei Katzen

Narkolepsie bei Katzen ist sehr selten (DE LAHUNTA et al., 2014). Bei einer einjährigen Siamkatze mit Krämpfen stellten KNECHT et al. (1973) die Diagnose Narkolepsie. Die Katze zeigte progressive Episoden, die mit kurzen Perioden mit Salivation begannen und im komatösen Zustand endeten. Während der Krampfanfälle war das Tier nicht ansprechbar, inkontinent und unbeweglich und hatte dilatierte Pupillen. Klinisch auffällig waren eine starke Depression mit verringerten Reizen auf die Umwelt und eine Mydriasis mit reduzierter Lichtempfindlichkeit. Wenn sich die Katze bewegte, erschien sie blind, hielt ihren Kopf und Hals steif und fiel auf die Seite. Spinal- und Haltungsreflexe waren reduziert. Eine radiologische Untersuchung sowie eine Untersuchung des Blutes, des Urins und des Liquors brachten keine weiteren Hinweise auf eine mögliche Genese der Erkrankung. Die Katze zeigte unter einer Dextroamphetaminbehandlung eine Besserung der Symptome.

DE LAHUNTA et al. (2014) konnten Kataplexien bei einer jungen Katze nach einem wahrscheinlichen Trauma im Zusammenhang mit einem Autounfall beobachten. Die klinische neurologische Untersuchung zeigte keine Auffälligkeiten und die Anfälle wurden im Verlauf von etwa 10 Tagen deutlich weniger bis sie komplett verschwanden. Die vermutete Ursache für die Kataplexien bei dieser Katze war ein geringfügiges Hirnstammtrauma.

4.4. Narkolepsie bei Rindern

Die erstmalige Erwähnung von Kataplexien bei einem Bullen war im Jahre 1980 (PALMER et al.). Es handelte sich hierbei um einen Bullen, bei dem die Kollapse erstmals im Alter von 18 Monaten direkt nach einem Stallwechsel beobachtet werden konnten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war das Tier 5 Jahre alt, zeigte einen sehr langsamen Gang und schien ab und an die Kontrolle über die Vordergliedmaßen zu verlieren und fiel dann auf die Karpalgelenke. Das Tier wurde nicht bewusstlos und stand jeweils sofort danach wieder auf. Durch ein plötzliches lautes Geräusch konnten die Kollapse der Vordergliedmaßen auch in der Box aus der Ruhe heraus ausgelöst werden. Die einzige Auffälligkeit bei der klinischen Untersuchung war ein etwas schläfriges Verhalten und auch die pathologische Untersuchung zeigte keine Abweichungen von der Norm. Nachkommen des Bullens waren, soweit bekannt, nicht betroffen.

Einen weiteren Fallbericht über einen zweieinhalbjährigen Brahman Bullen mit Narkolepsie veröffentlichten STRAIN et al. (1984). Die Symptome wurden erstmals im Alter von einem Jahr beobachtet und bestanden aus partiellen oder kompletten Kollapsen im angebundenen Zustand, fixiert auf dem schrägen Kipptisch oder einmalig nach Benutzung eines Elektroejakulators und dauerten bis zu 5 Minuten an. Auch hier waren keine betroffenen Nachkommen bekannt. Zur Untersuchung in einer Klinik wurden dem Bullen subkutane EEG-, EOG- und EMG-Elektroden angebracht und während eines Kollapses, fixiert auf einem Kipptisch, konnten REMs abwechselnd mit SWS-typischen Mustern im EOG beobachtet werden. Auf Physostigmininjektionen (0,05 bzw. 0,1 mg/kg, i.v.) hin konnten Kollapse mit REMs im EOG beobachtet werden; auch in einem Fixierungsstand konnte so ein Kollaps ausgelöst werden. Bei einer Überreaktion auf Physostigmin wurde Atropinsulfat (0,1 mg/kg, i.v.) injiziert, was langsam zu einem vorläufigen Ende der Kollapse führte. An einem anderen Tag wurde dem Tier, fixiert auf einem Kipptisch, Imipramin (0,5mg/kg, i.v.) injiziert und es konnten trotz wiederholter Kippungen während der nächsten 7 Stunden keine Kollapse ausgelöst werden. Einige dieser Reaktionen (Hinlegen im Fixierungsstand, Unbeweglichkeit auf dem gekippten Kipptisch) können auch ein normales Verhalten bei Brahman Bullen darstellen. Hier wurde jedoch aufgrund der verlängerten Schlaffheit nach einem Kollaps, der fehlenden Reaktion auf physikalische Stimuli während der Kollapse, der typischen Reaktion auf die injizierten Medikamente, dem Auftreten der Kollapse in stressigen Situationen und der REMs während der Kollapse die Diagnose Narkolepsie gestellt.

4.5. Narkolepsie bei Schafen

WHITE und DE LAHUNTA (2001) berichten über ein 5 Tage altes Lamm mit Narkolepsie. Die Diagnose erfolgte anhand der Krankengeschichte, der klinischen Untersuchung und der Blutparameter. Das Lamm zeigte wiederholte Episoden von partiellen bis hin zu kompletten Kollapsen, die immer nach einem Stimulus wie Saugen oder Hochheben auftraten. Die Kollapse dauerten bis zu 2,5 Minuten lang an und reichten von einem Niedergehen auf die Karpalgelenke mit einem Auflegen der Nase auf den Boden bis hin zu einem kompletten Zusammenbrechen. Die Besitzer berichteten nicht von einem erhöhten Schlafbedürfnis. Die neurologische und die klinische Allgemeinuntersuchung zeigten keine Auffälligkeiten und die einzige Abweichung im Blutbild von der Norm war eine leichte Hyperglykämie.

4.6. Narkolepsie bei Alpakas

Bei einem 2 Wochen alten, prämaturnen Alpakafohlen konnten spektakuläre Kataplexien im Zusammenhang mit dem Säugen beobachtet werden. Die Episoden hörten spontan im Alter von 3 Wochen auf, zu welchem Zeitpunkt der normale, berechnete Geburtstermin des Alpakas gewesen wäre. Die Autoren gehen davon aus, dass zu früh geborene Feten ein erhöhtes Risiko für Kataplexien haben, was möglicherweise eine Rolle beim normalen Geburtsprozess spielt (DE LAHUNTA et al., 2014).

4.7. Narkolepsie bei Pferden

4.7.1. Geschichte

Zum ersten Mal wurde die Narkolepsie bei einem Pferd im Zusammenhang mit exzessiver Schläfrigkeit und Kataplexien von SHEATHER (1924) diagnostiziert. Er berichtet von bereits kurz nach der Geburt „ohnmächtig“ werdenden Suffolk-Fohlen.

4.7.2. Klinik und Symptome

Die Narkolepsie bei Pferden wird als neurologische Erkrankung beschrieben, die primär durch unvorhersehbaren plötzlichen Schlaf und vorübergehenden Verlust des Muskeltonus gekennzeichnet ist (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; TAYLOR und HILLYER, 2000; LACOMBE und FURR, 2007). Zwischen den Anfällen erscheinen die Pferde neurologisch unauffällig (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000;

HINES, 2005; LACOMBE und FURR, 2007; MAYHEW, 2009; BATHEN-NÖTHEN et al., 2009; PICHON, 2011).

Oft sind wiederholte Verletzungen und Narben dorsal an den Fesselköpfen und den Karpalgelenken die ersten Anzeichen, die von Besitzern beobachtet werden können (HINES et al., 1992; HINES, 2005; MAYHEW, 2011; ALEMAN, 2015; KIEFNER, 2016). HINES et al. (1992) konnten in allen Fällen von Narkolepsie Kataplexien beobachten, wohingegen andere Autoren feststellten, dass eine Narkolepsie auch ohne Kataplexien vorkommen kann (MAYHEW, 2009; BATHEN-NÖTHEN et al., 2009; MAYHEW, 2011; LUDVIKOVA et al., 2012; ALEMAN, 2015).

Es scheint 2 klinische Ausprägungen oder Syndrome zu geben, wobei bei der juvenilen, wahrscheinlich familiären Form die Tiere von Geburt an betroffen sind und bei der „adult-onset“-Form sich die Symptome erst im Laufe des Lebens entwickeln (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; HINES, 2005; LAVOIE, 2008). LACOMBE (2010) geht von einem Beginn der Erkrankung bei Fohlen in einem durchschnittlichen Alter von 6 Monaten aus. LUNN et al. (1993), BATHEN-NÖTHEN et al. (2009) und LUDVIKOVA et al. (2012) konnten ein Ersterkrankungsalter von unter 2 Monaten feststellen. Generell variieren die Symptome stark zwischen den Individuen und auch den einzelnen Anfällen (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000) und es werden Zahlen von nur einem Anfall innerhalb einiger Wochen bis zu über 10 Anfällen pro Tag in der Literatur gefunden (HINES et al., 1992; MAYHEW, 2011).

Nach HINES et al. (1992) und MOORE und JOHNSON (2000) kann ein Wechsel der Umgebung aufgrund erhöhter mentaler Aktivität (fight or flight) wie ein stationärer Aufenthalt in einer Klinik zu einem Abnehmen der Häufigkeit der Anfälle führen. KIEFNER (2016) hingegen konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des letzten Stallwechsels und dem Zeitraum, in dem erstmals Symptome wie bei einer Narkolepsie beobachtet werden konnten, feststellen.

4.7.2.1. Narkoleptische Tetrade

a) Exzessive Tagesschläfrigkeit

Eine exzessive Schläfrigkeit ist schwierig zu beurteilen, da auch gesunde Pferde viel Zeit im Dösen verbringen (HINES et al., 1992; LAVOIE, 2008). Jedoch wird die Schläfrigkeit bei betroffenen Pferden auch zu unpassenden Zeiten, wie z. B. beim Satteln, beobachtet. Episoden von Schläfrigkeit können sowohl direkt vor als auch unabhängig von Kataplexien

auftreten (HINES, 2005; LUDVIKOVA et al., 2012).

b) Kataplexien

Von den 4 Elementen der narkoleptischen Tetrade ist die Kataplexie das einzige, das objektiv „gemessen“ werden kann (FOUTZ et al., 1980). Die Anfälle bei Adulten variieren in ihrer Schwere und können von einer leichten Schwäche bis hin zu einem totalen Kollaps reichen. Es kommt zu einem schrittweisen Absenken des Kopfes gefolgt von einem Einknicken der Gliedmaßen und meist fallen die Tiere nach vorne, fangen sich jedoch meistens wieder auf. Teilweise bleiben die Tiere nach einem solchen Anfall auch einige Zeit liegen und zeigen eine Areflexie und REMs (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; HINES, 2005; LACOMBE und FURR, 2007; LAVOIE, 2008; MAYHEW, 2009; PICHON, 2011; LUDVIKOVA et al., 2012; KIEFNER, 2016). Wenn die Pferde während so einer Episode zum Laufen gezwungen werden, scheinen sie ataktisch und stolpern, bevor sie ganz aufwachen (HINES, 2005; LACOMBE, 2010; MAYHEW, 2011).

Bei Neonaten und Fohlen resultieren die Schlafattacken meist in einem plötzlichen Zusammenknicken der Vordergliedmaße, gefolgt von einer kompletten Paralyse und einem anscheinenden Bewusstseinsverlust, der bis zu einigen Minuten andauern kann (DREIFUSS und FLYNN, 1984; FOUTZ et al., 1980; MOORE und JOHNSON, 2000). Die Tiere scheinen zu schlafen, REMs können teilweise beobachtet werden und während eines Anfalls sind die spinalen Reflexe nicht vorhanden (MOORE und JOHNSON, 2000; KNOTTENBELT et al., 2007; MAYHEW, 2009). Nach LAVIOE (2008) können die Episoden im Liegen Stunden lang andauern, wenn die Tiere nicht geweckt werden, was je nach Fall unterschiedlich schwer sein kann. Es ist jedoch auch von Fällen bei verwandten Fohlen berichtet worden, bei denen keine deutlichen Kataplexien beobachtet werden konnten und vor allem die Schläfrigkeit und eine anfallsweise Schwäche im Vordergrund der klinischen Symptome stand (BATHEN-NÖTHEN et al., 2009; LUDVIKOVA et al., 2012). BATHEN-NÖTHEN et al. (2009) vermuten, dass es sich bei Fohlen ohne Kataplexien um das Anfangsstadium der Erkrankung handeln könnte und Kataplexien erst im weiteren Verlauf, wie bei Menschen berichtet (MIGNOT et al., 2002), auftreten. Dagegen sprechen die Beobachtungen von LUDVIKOVA et al. (2012), die mit fortschreitendem Alter der Tiere eher eine Besserung der klinischen Symptome der Schläfrigkeit beobachten konnten.

Während einige Autoren von den Anfällen auch oder vor allem in Ruhe berichten (HINES, 2005; MAYHEW, 2009; BLASZCYK, 2015; KIEFNER, 2016), wird von anderen angenommen, dass ebenso wie bei Hunden und Menschen bestimmte Situationen kataplektische Anfälle auslösen, wie das bloße Angebundensein, Putzen, mit Wasser

abspritzen, Streicheln oder Satteln (FOUTZ et al., 1980; HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; TAYLOR und HILLYER, 2000; LACOMBE und FURR, 2007; LAVOIE, 2008; MAYHEW, 2009; LACOMBE, 2010; MAYHEW, 2011), Füttern (HINES et al., 1992; HINES, 2005; KNOTTENBELT et al., 2007; LAVOIE, 2008; MAYHEW, 2009; ALEMAN, 2015) oder generell Stress (HINES et al., 1992). Ebenso wird von Anfällen während des Reitens berichtet (HINES et al., 1992; LAVOIE, 2008; MAYHEW, 2011; BLASZCYK, 2015). SWEENEY et al. (1983) beschrieben ein 15-jähriges Pferd, das immer dann Schlafattacken zeigte, sobald es aus dem Stall herauskam. Des Weiteren wird vor allem bei Fohlen von Anfällen bei genereller Erregung wie Erschrecken, neuer Umgebung, Herausführen aus dem Stall berichtet (SHEATHER, 1924; DREIFUSS und FLYNN, 1984; FOUTZ et al., 1980; ALEMAN, 2015).

c) Hypnagoge Halluzinationen und Schlaflähmungen

Halluzinationen und Schlaflähmungen können bei Pferden aufgrund ihrer Subjektivität nicht beurteilt und dokumentiert werden (HINES et al., 1992; LUDVIKOVA et al., 2012).

4.7.3. Narkolepsie-Formen

4.7.3.1. Juvenile, familiäre Form

Bei Fohlen ist die Schwere der Symptome variabel und sie können sich verbessern, spontan verschwinden oder auch lebenslang gleich bleiben (HINES et al., 1992; LUNN et al., 1993; HINES, 2005; MACKAY, 2005; KNOTTENBELT et al., 2007; LUDVIKOVA et al., 2012). Eine familiäre Narkolepsie wurde bei folgenden Rassen aufgrund des Einsetzens der Erkrankungen im jungen Alter und/oder aufgrund von ebenfalls erkrankten verwandten Tieren beobachtet oder vermutet: Suffolks (SHEATHER, 1924), Miniaturpferden (LUNN et al., 1993), Morgan- und Quarterhorses, Vollblütern (KNOTTENBELT et al., 2007) Islandpferden (BATHEN-NÖTHEN et al., 2009), Warmblütern (MAYHEW, 2011), Shetland Ponys, Welsh Ponys, Fell Ponys, Pony Mix, Appaloosas (MAYHEW, 2009; LAVOIE, 2008; ALEMAN, 2015) und Lipizzanern (LUDVIKOVA et al., 2012).

4.7.3.2. "Adult-onset"-Form

Das Erkrankungsalter bei der „adult-onset“-Form beginnt nach dem Alter von 2 bis zu über 20 Jahren (MOORE und JOHNSON, 2000; HINES, 2005) und es scheint keine Rasse- oder Geschlechtsprädispositionen zu geben (HINES et al., 1992; HINES, 2005; KIEFNER, 2016). Bei den meisten Pferden werden die Symptome im Alter eher häufiger und schwerwiegender (HINES et al., 1992).

4.7.4. Komplikationen, Beeinträchtigungen

Narkolepsie ist nicht lebensbedrohlich, jedoch stellt sie ein schwerwiegendes Problem dar, das in wiederholten Verletzungen des Pferdes resultieren kann und häufig die Leistungsfähigkeit der Tiere einschränkt (HINES et al., 1992). Es kann zu Traumata dorsal an den Fesselköpfen und den Karpalgelenken (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; LAVOIE, 2008; MAYHEW, 2011; PICHON, 2011; BLASZCYK, 2015; KIEFNER, 2016), an den Sprunggelenken (MAYHEW, 2011; KIEFNER, 2016) und auch am Kopf (LAVOIE, 2008; MAYHEW, 2011; KIEFNER, 2016) und der Wirbelsäule (KIEFNER, 2016) kommen. Anfälle beim Reiten stellen ein hohes Risiko für Pferd und Reiter dar (HINES et al., 1992).

4.7.5. Ätiopathogenese

Es wurde bis heute nicht bewiesen, dass es die Narkolepsie bei Pferden mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter überhaupt gibt (LYLE und KEEN, 2010). KNOTTENBELT et al. (2007) sehen keinen Zusammenhang zwischen der Narkolepsie bei Fohlen und der im adulten Alter auftretenden „Narkolepsie“.

Die Entstehung der Erkrankung beim Fohlen ist weitgehend unbekannt und es wird von einer ähnlichen Pathogenese wie bei Hunden und Menschen ausgegangen (BATHEN-NÖTHEN et al., 2009).

VAN NIEUWSTADT et al. (1993) sehen einen fragmentierten REM-Schlaf als Ursache der Kataplexien an. Nach MOORE und JOHNSON (2000) lassen die klinischen Symptome der equinen Narkolepsie auf eine Lokalisation des Problems im Gehirn oder dem Gehirnstamm schließen, wobei es sich jedoch nicht um eine morphologische Läsion handelt, sondern ebenso wie bei Hunden und Menschen eine abnorme Neurotransmitterverteilung als Ursache vermutet wird. Im Allgemeinen geht man also davon aus, dass es sich um eine Imbalance der Neurotransmitter im Gehirn handelt, die für die Schlaf-Wach-Regulation verantwortlich sind (PECK et al., 2001; HINES, 2005; FEIGE, 2006; MAYHEW, 2009; LACOMBE, 2010; LYLE und KEEN, 2010).

4.7.5.1. Hypokretin- (Orexin-) Mangel

Eine Hcrt-1 Messung im Liquor wurde bisher nur bei einem Isländer Fohlen (BATHEN-NÖTHEN et al., 2009) und bei 2 betroffenen, verwandten Lipizzanern (LUDVIKOVA et al., 2012) beschrieben. Bei diesen Tieren konnte kein erniedrigter Wert festgestellt werden. Jedoch kann auch bei Hunden bei der familiären Form (RIPLEY et al., 2001) in der Regel kein erniedrigter Hcrt-1 Wert festgestellt werden und auch bei der familiären Form beim

Menschen gibt es viele Individuen, die keine veränderten Hcrt-Werte haben (MIGNOT et al., 2002).

Bei Pferden mit einem nachgewiesenen Cushing-Syndrom, die eine vermehrte Schläfrigkeit zeigten, konnte eine erniedrigte Hcrt-1 im Liquor gemessen werden, auf die die Schläfrigkeit zurückgeführt wurde (MCFARLANE et al., 2007).

4.7.5.2. Genetik

Über die Vererblichkeit der Narkolepsie beim Pferd ist wenig bekannt, jedoch wurden familiär gehäuft auftretende juvenile Fälle beschrieben (siehe II.4.7.3.1), bei denen eine genetische Prädisposition vorliegen könnte (MOORE und JOHNSON, 2000). Erkrankte Tiere sollten wegen der Möglichkeit der Vererbung von der Zucht ausgeschlossen werden (HINES et al., 1992).

4.7.6. Epidemiologie

Die Inzidenz oder Prävalenz der Narkolepsie bei Pferden ist nicht bekannt (HINES et al., 1992; LUNN et al., 1993; LACOMBE, 2010). HINES et al. (1992) berichten von der Narkolepsie als der am zweithäufigsten diagnostizierten neurologischen Erkrankung, wohingegen BERTONE (2009), LACOMBE (2010), LYLE et al. (2010) und ALEMAN (2015) von der Narkolepsie als einer nur sehr selten vorkommenden Erkrankung sprechen.

4.7.7. Diagnostik

Die Diagnose der Narkolepsie ist nicht immer einfach und sie ist oft auf der Krankheitsgeschichte, der Klinik und vor allem dem Vorkommen der kataplektischen Anfälle basiert (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; LACOMBE und FURR, 2007; ALEMAN et al., 2008; LACOMBE, 2010; LUDVIKOVA et al., 2012). Eine Videoaufzeichnung der Anfälle kann zu einer Diagnose beitragen, da Anfälle nicht immer und überall beobachtet werden können (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; LACOMBE, 2010; MAYHEW, 2011; PICHON, 2011). ALEMAN (2015) empfiehlt sogar eine konstante Videoüberwachung über 7 Tage, um Informationen über das Schlafverhalten des betroffenen Pferdes zu erhalten.

Es gibt einige pharmakologische Tests, die bei der Diagnose der Narkolepsie behilflich sein können. Physostigmin, ein Cholinesterasehemmer, der die Blut-Hirn-Schranke durchdringt kann innerhalb von 10-30 Minuten Episoden von Schläfrigkeit und schweren Anfällen auslösen. Zur Diagnostik wird eine Dosierung von 0,05-0,3 mg/kg i.v. eingesetzt. Es wird vermutet, dass auch bei der equinen Narkolepsie eine Imbalance von cholinergen

und monoaminergen Transmittern vorliegt und so eine Stimulation des Acetylcholin-Systems im Gehirn zu einer Verschlimmerung der Symptome führt. Die individuelle Reaktion der Pferde auf das Medikament kann jedoch sehr unterschiedlich sein und viele Tiere zeigen, trotz klinischer Anzeichen einer Narkolepsie, keine Reaktion auf eine Verabreichung von Physostigmin. Somit schließt ein negativer Test eine Narkolepsie nicht aus (VAN NIEUWSTADT et al., 1993; SWEENEY et al., 1983; HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; TAYLOR und HILLYER, 2000; KNOTTENBELT et al., 2007; LACOMBE und FURR, 2007; MAYHEW, 2011; LUDVIKOVA et al., 2012; ALEMAN, 2015). Bei einer Physostigmin-Injektion kann es zu Nebenwirkungen wie Kolik, Durchfall, Bronchospasmus und Bradykardie kommen (BELLING JR, 1990; TAYLOR und HILLYER, 2000; FEIGE, 2006; MAYHEW, 2011). Eine Atropin-Injektion in einer Dosierung von 0,005-0,08 mg/kg i.v., i.m. oder s.c. kann die Schwere der Kataplexien innerhalb von Minuten aufgrund der anticholinergen und antimuscarinergen antagonistischen Wirkung reduzieren (SWEENEY et al., 1983; LUNN et al., 1993; BATHEN-NÖTHEN et al., 2009; MAYHEW, 2011; ALEMAN, 2015). Die Wirkung hält 3,5 bis 30 Stunden an und es muss auf Nebenwirkungen wie Ileus und Kolik geachtet werden (BELLING JR, 1990; LACOMBE, 2010; KNOTTENBELT et al., 2007).

Einige Autoren sprechen nur dann von narkoleptischen Kataplexien, wenn die Anfälle durch (positive) Emotionen getriggert sind (MIGNOT und DEMENT, 1993; ALEMAN, 2015). BERTONE (2006b) sieht nur Anfälle mit einem kompletten Verlust des Muskeltonus und somit einem Fallen in eine laterale Seitenlage als Anzeichen für eine Narkolepsie an.

Eine EEG-Überwachung während der Anfälle kann dazu beitragen, kataplektische von Krampfanfällen zu unterscheiden (HINES et al., 1992) und es können teilweise, jedoch nicht immer, kurze REM-Schlafphasen während der Anfälle beobachtet werden (BELLING JR, 1990; HINES, 2005; DE LAHUNTA et al., 2014). Nach FOUTZ et al. (1980) kann jedoch nicht sicher zwischen Schlaf und Kataplexie unterschieden werden und DREIFUSS und FLYNN (1984) und LUNN (1993) konnten während der Schlafattacken eines Fohlens keinen REM-Schlaf im EEG nachweisen. Blut- und Liquoruntersuchungen sollten vor allem auch zum Ausschluss anderer Erkrankungen durchgeführt werden, die Laborparameter liegen jedoch bei narkoleptischen Pferden in der Regel im Normbereich (DREIFUSS und FLYNN, 1984; HINES et al., 1992; LUNN et al., 1993; MOORE und JOHNSON, 2000; HINES, 2005; LACOMBE und FURR, 2007; BATHEN-NÖTHEN et al., 2009; LUDVIKOVA et al., 2012). In pathologischen Untersuchungen konnten bisher keine morphologischen Veränderungen in den Gehirnen betroffener Tiere festgestellt werden (BATHEN-NÖTHEN

et al., 2009).

4.7.8. Differentialdiagnosen

Bei neonatalen Fohlen kann ein Drücken im Bereich der Schulter und des Brustkorbes mit Hilfe eines Seils oder auch ein starkes „Kuscheln“ zu einem kataplektischen Zustand bei klinisch unauffälligen Tieren führen, was auf einen inherenten *in utero* Mechanismus zurückzuführen ist, der starke Bewegungen, vor allem während der Geburt verhindern soll (ADAMS und MAYHEW, 1984; BELLING JR, 1990; LACOMBE, 2010; MAYHEW, 2011; TOTH et al., 2012).

Andere mögliche Ursachen für Anfälle wie kardiovaskuläre, respiratorische und neurologische Zustände ebenso wie Elektrolytimbalancen sollten ausgeschlossen werden (ALEMAN, 2015). Die Protozoen-Myoenzephalitis der Pferde kann ähnliche Symptome wie eine Narkolepsie hervorrufen, ebenso Botulismus, eine postanästhetische Neuropathie, Myasthenia gravis, Lumbago, eine hyperkaliämische periodische Paralyse (HYPP) (MOORE und JOHNSON, 2000) und ein Cushing-Syndrom (ALEMAN et al., 2008).

Synkopen können durch Vorhofflimmern, eine Ruptur der Chordae Tendineae, einen Myokardinfarkt, eine myokardiale Fibrose, eine Endo- oder Perikarditis ausgelöst werden. Allerdings handelt es sich bei Synkopen um einen akuten Kollaps ohne Warnung und sie können in der Regel durch eine klinische Untersuchung sowie durch EEG- und sonographische Untersuchungen ausgeschlossen werden (HINES et al., 1992; BELLING JR, 1990; LACOMBE und FURR, 2007). Bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit Epilepsie ist in der Regel eine tonisch-klonische Muskelaktivität, im Gegensatz zu der Kataplexie bei der Narkolepsie, zu sehen (HINES et al., 1992). Außerdem zeigen sich einige Sekunden bis Minuten vor einem Krampfanfall oft eine präiktale Aura (MAYHEW, 2009) und nach einem Anfall ein mitunter verwirrtes, desorientiertes und abnormales Verhalten (DIETZ und HUSKAMP, 2006).

Vor allem in der neueren Literatur wird immer wieder darauf hingewiesen, dass vor der Diagnose einer Schlafkrankung zuerst ein Schlafmangel als Ursache für das abnormale Schlafverhalten ausgeschlossen werden sollte, da dieser durch einen Mangel an Schlaf im Liegen und somit einem REM-Schlafmangel, ähnliche Symptome und Kollapse auslösen kann und scheinbar wesentlich häufiger beim Pferd vorkommt als die Narkolepsie (HINES, 2005; ALEMAN et al., 2008; LAVOIE, 2008; BERTONE, 2009; MAYHEW, 2009; LYLE und KEEN, 2010; LACOMBE, 2010; ALEMAN, 2015). MAYHEW (2011) geht davon aus, dass es sich bei der familiären Form bei Fohlen um eine echte Narkolepsie handelt und bei

vielen adulten Fällen um einen Schlafmangel. BLASZCYK (2015) vermutet, dass es durch die Schlafdeprivation bedingt zur Ausschüttung bestimmter Neurotransmitter kommen kann und dadurch kataplektische Anfälle ausgelöst werden oder dass der Schlafmangel den biochemischen Regulierungsmechanismus des Schlaf-Wach-Zyklus in Mitleidenschaft zieht und daraus permanente Schäden im Gehirn entstehen können, die in einer bleibenden Narkolepsie resultieren.

4.7.9. Therapie

Die Narkolepsie ist als Erkrankung nicht heilbar, jedoch in der Regel auch nicht progressiv (LACOMBE, 2010; MAYHEW, 2011). Bei Fohlen ist meist keine Behandlung erforderlich, da sie sich selten verletzen und es kaum zu Todesfällen kommt (KNOTTENBELT et al., 2007).

Eine Anzahl an Medikamenten wurde bei der Behandlung der Symptome der Narkolepsie der Pferde mit unterschiedlichen Erfolgen eingesetzt. Im Allgemeinen gelten Medikamente wie Amphetamine und trizyklische Antidepressiva, die das monoamine System im Gehirn stimulieren, als effektive Narkolepsie unterdrückende Substanzen. Dadurch, dass sie die Aufnahme von Serotonin und Norepinephrin blockieren, wirken sie REM-Schlaf hemmend (HINES et al., 1992; PARKES, 1994; MOORE und JOHNSON, 2000). Beim Pferd wird, mit variabler Wirkung, am häufigsten Imipramin verwendet, das sowohl die aminerge Aktivität stimuliert als auch die cholinerge Aktivität hemmt (BALDESSARINI, 1990; PARKES, 1994). Als Dosierung wird 0,55 mg/kg i.v. (SWEENEY et al., 1983; MOORE und JOHNSON, 2000; FEIGE, 2006) bzw. 250 bis 750 mg oder 0,5-1,5 mg/kg oral alle 8 bis 24 Stunden (SWEENEY et al., 1983; MOORE und JOHNSON, 2000; HINES, 2005; KNOTTENBELT et al., 2007; PICHON, 2011; ALEMAN, 2015) empfohlen, wobei Imipramin oral verabreicht nur ungleichmäßig wirkt (SWEENEY et al., 1983; HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; FEIGE, 2006; MAYHEW, 2011). Bei einer Imipramingabe verschwinden nur die Kataplexien und nicht die exzessive Schläfrigkeit (FOUTZ et al., 1980; PECK et al., 2001) und man muss mit entsprechenden Nebenwirkungen wie Übererregbarkeit, Muskelzuckungen, Hypersalivation, Tachykardie und übermäßigen Reaktionen auf externe Stimuli und Hämolyse rechnen, die ab einer Dosierung von 2 mg/kg i.v. nachgewiesen wurden (PECK et al., 2001).

5. Untersuchungen zu Schlafstörungen beim Pferd: Narkolepsie versus Schlafmangel

Da das Thema „Narkolepsie bei Pferden“ zeitgleich von 2 Doktorandinnen bearbeitet wurde und es sich bei den Untersuchungen vor Ort um dieselben 39 Pferde handelt, befindet sich im Folgenden eine Zusammenfassung der Ergebnisse von KIEFNER (2016).

5.1. Online-Fragebogen zur Narkolepsie des Pferdes

Um Probanden für die 24-Stunden-Überwachungen und die polysomnographischen Messungen zu finden, wurde ein Aufruf in einer Pferdezeitschrift veröffentlicht, gefolgt von einem Online-Fragebogen.

Insgesamt 177 Besitzer von Pferden mit vermeintlicher Narkolepsie füllten den Online-Fragebogen vollständig aus. Es handelte sich um 73 (41,2 %) Stuten und 104 (58,8 %) Wallache im Alter zwischen 6 und 33 Jahren unterschiedlichster Rassen mit dem größten Anteil, nämlich 68,4 % (CI₉₅ 62,1-75,7) an Warmblütern, gefolgt von Vollblütern mit 16,4 %. 62,1 % (CI₉₅ 54,8-75,7; 110/177) der Pferde wurden als reine Freizeitpferde benutzt und nur 4 % der Besitzer (CI₉₅ 1,1-6,8; 7/177) gaben an mit ihrem Pferd regelmäßig an Reitturnieren teilzunehmen. 48,6 % der Tiere (CI₉₅ 41,2-55,9; 86/177) wurden in der warmen Jahreszeit und 61,6 % (CI₉₅ 54,2-68,9; 109/177) in der kalten Jahreszeit zumindest über Nacht alleine gehalten. Bei der Einzelhaltung befanden sich die meisten Pferde in Paddockboxen (74,5 %, (41/55)) und in der Gruppenhaltung war das meistgenutzte System ein Offenstall (60 %, (73/122)) (KIEFNER, 2016).

Auf die Frage zum Stallwechsel gaben nur 6,2 % (CI₉₅ 2,8-10,2; 11/177) der Befragten an, mit ihrem Pferd noch nie den Stall gewechselt zu haben. Gefragt nach dem Zeitpunkt des letzten Stallwechsels antwortete der größte Teil der Besitzer mit 26 % (46/177), vor über 5 Jahren in den aktuellen Stall gewechselt zu haben. Zwischen dem Zeitpunkt des letzten Stallwechsels und dem Zeitraum, in dem erstmals Symptome der „Narkolepsie“ beobachten werden konnten, bestand, wie in Tabelle 12 dargestellt, ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0005$) (KIEFNER, 2016).

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des letzten Stallwechsels und dem Beginn der „Narkolepsie“ ($n_{\text{gesamt}} = 177$), KIEFNER (2016)

Zeitpunkt des letzten Stallwechsels	Beginn der "Narkolepsie" vor					
	< 1/2 Jahr	1/2 - 1 Jahr	1 - 2 Jahre	2 - 3 Jahre	3 - 5 Jahre	> 5 Jahre
vor < 1/2 Jahr gewechselt	absolut 10 40,0 %*	3 12,0 %	6 24,0 %	2 8,0 %	2 8,0 %	2 8,0 %
vor 1/2 - 1 Jahr gewechselt	absolut 8 34,8 %*	1 4,3 %	3 13,0 %	2 8,7 %	6 26,1 %	3 13,0 %
vor 1 - 2 Jahren gewechselt	absolut 1 3,7 %	12 44,4 %*	1 3,7 %	4 14,8 %	3 11,1 %	6 22,2 %
vor 2 - 3 Jahren gewechselt	absolut 1 4,8 %	4 19,0 %	4 19,0 %	3 14,3 %	4 19,0 %	5 23,8 %
vor 3 - 5 Jahren gewechselt	absolut 3 12,5 %	0 0,0 %	4 16,7 %	7 29,2 %*	3 12,5 %	7 29,2 %
vor > 5 Jahren gewechselt	absolut 3 6,5 %	8 17,4 %	11 23,9 %	16 34,8 %	2 4,3 %	6 13,0 %

* = $p < 0,0005$

31,1 % der Pferdebesitzer (55/177) beantworteten die Frage nach „Schlaf im Liegen“ eindeutig mit „Nein“, 29,9 % (53/177) wussten dies nicht und nur 39 % der Pferdebesitzer (69/177) waren der Meinung, dass sich ihr Pferd zum Schlafen hinlegt. Zwischen den verschiedenen Haltungssystemen und dem Liegeverhalten konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (KIEFNER, 2016).

Auf die Frage nach anderen Krankheiten gaben 39,7 % (69/177) der Besitzer an, dass ihr Pferd zum Zeitpunkt der Online-Umfrage unter keiner anderen Erkrankung als der vermeintlichen Narkolepsie litt. 46,6 % der Pferde (CI_{95} 39,1-53,4; 81/177) litten aktuell unter einer orthopädischen Erkrankung. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Pferde und den Angaben der Besitzer zu einer orthopädischen Erkrankung. Fast ein Viertel (24,7 %, 44/177) der Pferde litt unter einer Stereotypie wie z. B. Koppen, Weben, Stangenwetzen, Schlagen gegen die Boxenwände, Laufen im Kreis, Scharren oder Ablecken der Wände (KIEFNER, 2016).

168 der 177 Umfrageteilnehmer (95 %) hatten die Anfälle bereits selbst beobachtet und 31,6 % (56/177) vermuteten bzw. wussten, dass die Anfälle ihres Pferdes mehrmals täglich auftraten. Durch das Haltungssystem wurde die Häufigkeit der „Narkolepsieanfälle“ nicht signifikant beeinflusst und es konnte auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der

Häufigkeit der Anfälle und der Dauer der Erkrankung festgestellt werden (KIEFNER, 2016).

Fast alle Umfrageteilnehmer (97,7 %; CI₉₅ 94,8-99,4) vermuteten oder beobachteten die Anfälle ihres Pferdes nur in Ruhe und 43,7 % (77/177) vermuteten einen bestimmten Auslöser für die „Narkolepsie“ ihres Pferdes. Bei 90,2 % der Pferde (CI₉₅ 86,2-94,3) konnten schon einmal Verletzungen festgestellt werden, die höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit den Anfällen ihres Pferdes standen (siehe Abbildung 8) (KIEFNER, 2016).



Abbildung 8: Verletzungen, die im Zusammenhang mit einem „narkoleptischen Anfall“ aufgetreten sind (KIEFNER, 2016)

Fast alle Pferdebesitzer (173/177) schilderten den Ablauf eines typischen „narkoleptischen Anfalls“ in eigenen Worten ähnlich wie in der Literatur beschrieben (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; HINES, 2005; LACOMBE und FURR, 2007; LAVOIE, 2008; MAYHEW, 2009; PICHON, 2011; LUDVIKOVA et al., 2012): Das Pferd ruht, der

Kopf sinkt langsam ab, das Pferd beginnt zu schwanken, verlagert sein Gewicht mehr und mehr auf die Hintergliedmaßen und dann knicken die Vordergliedmaßen ein und das Pferd stürzt auf die Fesselgelenke oder die Karpalgelenke, wobei die Hintergliedmaßen meist noch gestreckt sind. Durch diesen typischen Ablauf ergeben sich die Muster zweier, von KIEFNER (2016) mit den Begriffen unvollständiger und vollständiger atonischer Kollaps bezeichneter Anfälle, je nachdem ob es sich nur um ein Einknicken mit den Vordergliedmaßen oder ein komplettes Stürzen handelt (KIEFNER, 2016).

Behandlungsversuche der „Narkolepsie“ hatte bereits die Hälfte (53,7 %; 95/177) der Teilnehmer der Online-Umfrage unternommen, wobei die Behandlung mit homöopathischen Medikamenten (79,8 %; 41/52; $p < 0,004$) und mit Akupunktur (79,4 %; (27/34); $p < 0,039$) signifikant häufiger keine deutliche Besserung der Symptome zeigte als andere Behandlungsversuche. Insgesamt berichteten nur 19 Besitzer (10,7 %) eine deutliche Besserung nach einer Behandlung beobachtet zu haben (KIEFNER, 2016).

163 der 177 Pferdebesitzer erklärten sich mit einer polysomnographischen Untersuchung ihres Pferdes einverstanden (KIEFNER, 2016).

5.2. Untersuchungen vor Ort

5.2.1. Pferde

Bei den 39 Pferden, die vor Ort untersucht wurden, handelte es sich um 26 Stuten und 13 Wallache, davon waren 25 Warmblüter, 7 Vollblüter (arabisch und englisch), 1 Halbblut und 6 Ponys. Die Tiere waren zwischen 5 und 27 Jahren alt (Mittelwert: $17,51 \pm 5,67$). Die Widerristhöhe des kleinsten Ponys betrug 1,47 m und die des größten Pferdes 1,86 m (Mittelwert: $1,65 \pm 0,10$ m). Die geographische Verteilung der Pferde ist in Abbildung 9 dargestellt und die genauen Angaben zu Alter, Rasse und Stockmaß sind in Tabelle 13 aufgelistet (KIEFNER, 2016).



Abbildung 9: Geographische Verteilung der Teilnehmer der Untersuchungen vor Ort ($n=39$), (KIEFNER, 2016); wenn mehrere Pferde in einem Stall beheimatet waren, ist auf der Karte nur eine Markierung zu sehen

Tabelle 13: Pferdenummer, Geschlecht, Alter, Rasse und Stockmaß der am praktischen Teil der Studie teilnehmenden Pferde (n = 39), (nach KIEFNER, 2016)

Pferd Nr.	Geschlecht	Alter	Rasse	Stockmaß (m)
1	Stute	21	Württembergischer	1,63
2	Wallach	21	Warmblut	1,76
3	Stute	23	Bayer. Warmblut	1,73
4	Stute	18	Trakehner	1,68
5	Wallach	18	Quarter Horse	1,57
6	Stute	25	Hannoveraner	1,68
7	Wallach	18	Württembergischer	1,72
8	Stute	23	Sachsen-Anhaltiner	1,65
9	Wallach	21	Württembergischer	1,63
10	Stute	12	Hannoveraner	1,79
11	Stute	16	Trakehner/Vollblut	1,71
12	Stute	27	Quarter Horse	1,6
13	Stute	8	Quarter Horse	1,61
14	Wallach	7	Holsteiner	1,75
15	Stute	11	Bayer. Warmblut	1,68
16	Wallach	15	Tinker	1,53
17	Wallach	9	Österr. Warmblut	1,86
18	Stute	15	Westfale	1,69
19	Stute	15	Criollo/Polo/Trakehner	1,6
20	Stute	20	Tinker-Mix	1,55
21	Stute	20	Traber	1,59
22	Wallach	26	Trakehner	1,68
23	Wallach	22	Araber	1,5
24	Stute	19	Dt. Reitpferd	1,67
25	Stute	17	Trakehner	1,64
26	Stute	22	Tschech. Warmblut	1,75
27	Stute	16	Araber	1,48
28	Stute	22	Araber	1,56
29	Stute	22	Connemara pony	1,47
30	Stute	23	Bayer. Warmblut	1,74
31	Stute	18	Welsh Cob	1,48
32	Stute	9	Oldenburger	1,76
33	Wallach	5	Araber	1,5
34	Wallach	10	Traber	1,54
35	Wallach	27	Huzule	1,47
36	Stute	12	Hannoveraner	1,84
37	Stute	17	Dänisches Warmblut	1,74
38	Stute	15	Hannoveraner	1,72
39	Wallach	18	Polnisches Warmblut	1,65

5.2.2. Klinische Untersuchung

Alle 39 untersuchten Pferde waren in einem guten Pflegezustand und zeigten den Habitus eines gesunden Tieres. Nur bei 19 Tieren (48,7 %) waren Haarkleid und Hautoberfläche unverändert. Im Kopfbereich zeigten 2 Pferde Schürfwunden und ein Tier hatte eine frische Jochbeinfraktur. Der Schweif war bei einem Pferd nach einer offenen Schweifträgerfraktur, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem „narkoleptischen Anfall“ stand, amputiert worden und ein Tier hatte eine Umfangsvermehrung im Bereich des Hüfthöckers. Am Vorderfußwurzelgelenk litten 4 Pferde unter offenen Wunden und 2 unter Knochenaufreibungen. Bei 7 Pferden konnten im Bereich des Fesselkopfes offene Wunden und bei 6 Pferden Narben festgestellt werden, somit zeigten insgesamt 33,3 % der Tiere Läsionen dorsal im Bereich des Fesselkopfes (KIEFNER, 2016).

Bei 13 Pferden wurden neben der vermeintlichen Narkolepsie weitere Erkrankungen (Bronchitis (5/39), offene Wunden der Gliedmaßen mit Durchmesser > 3 cm (2/39), Jochbeinfraktur (1/39), Kotwasser (1/39), Melanome (1/39), Arthrose im Bereich der Wirbelsäule (1/39), Phlegmone (1/39), Spat (1/39), Hufrollensyndrom (1/39)) festgestellt bzw. wurde von den Besitzern über diese berichtet. Zwei der Pferde wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung antibiotisch, eines mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum und ein Pferd mit Imipramin behandelt (KIEFNER, 2016).

Im Verlauf der orthopädischen Untersuchung konnte bei 4 Pferden eine deutlich und bei weiteren 4 Pferden eine undeutlich geringgradige Lahmheit festgestellt werden. Ein Tier zeigte einen sehr steifen Gang und ein anderes ein Zehenschieben im Schritt. Wendeschmerz im Trab zeigten 20,5 % der Pferde (8/39). 18 von den 39 Tieren zeigten einen von der Norm abweichenden Rückenbefund bei der Palpation und nur 10 Pferde hatten keine adspektorischen oder palpatorischen Befunde an den Gliedmaßen (KIEFNER, 2016).

Sechs der 39 Pferde zeigten ein sehr schläfriges Verhalten und 2 verhielten sich übermäßig hysterisch (KIEFNER, 2016).

5.2.3. Hämatologische Untersuchungen

Die vollständige Blutuntersuchung bestand aus einem kleinen Blutbild, einem Differentialblutbild, Leber-, Nieren-, und Muskelwerten, Elektrolyten, Fettstoffwechsel, Kohlenhydratstoffwechsel, Proteinstoffwechsel und dem ACTH-Wert. Sie wurde bei 36 der 39 Pferde durchgeführt. Neun Pferde zeigten einen erhöhten ACTH-Wert und nur bei 2 Pferden waren alle untersuchten Werte im Normbereich. Die Abweichung der Werte vom

Normbereich war in den meisten Fällen jedoch minimal (KIEFNER, 2016).

5.2.4. Haltung und Management

Zum Zeitpunkt der Untersuchung vor Ort wurden 22 Pferde tagsüber in Gruppenhaltung, 6 Pferde in Einzelhaltung mit stundenweisem Auslauf in der Gruppe und 11 Pferde komplett in Einzelhaltung gehalten. Das Mindestmaß der Liegefläche im Laufstall/Offenlaufstall pro Pferd bzw. die Grundfläche der Einzelbox wurde nach den Leitlinien zur Beurteilung von Pferdehaltungen unter Tierschutzgesichtspunkten (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG LANDWIRTSCHAFT UND VERBRAUCHERSCHUTZ, 2009) nach der Formel $(2\text{-mal Widerristhöhe})^2$ in m^2 berechnet. Bei 14 Pferden (35,9 %) war die dem Pferd zur Verfügung stehende Liegefläche kleiner als die Mindestanforderungen mit einer Unterschreitung zwischen $0,2 \text{ m}^2$ bis $3,7 \text{ m}^2$ (KIEFNER, 2016).

5.2.5. Anamnese zum atonischen Kollaps

Die Symptome der „Narkolepsie“ wurden von den Besitzern erstmals im Alter von frühestens 6 und spätestens 26 Jahren bemerkt (Mittelwert: $13,9 \pm 5,4$) und 4 der 39 Pferde hatten die Symptome bereits beim Vorbesitzer gezeigt. Meist wurden die Anfälle abends/nachts beobachtet (17/39) und 51,3 % (20/39) der Pferdebesitzer brachten ein bestimmtes Ereignis mit dem ersten Auftreten der Symptome in Verbindung (Stallwechsel/Gruppenwechsel/Boxenwechsel (12/39), Erkrankung/OP/Trächtigkeit (3/39)), (KIEFNER, 2016).

Ein Wälzen konnten alle 39 Pferdebesitzer bei ihrem Tier beobachten und nur ein Besitzer war der Meinung, dass sich sein Pferd regelmäßig zum Schlafen ablegt (KIEFNER, 2016).

In 23,1 % der Fälle (9/39) waren auch andere Pferde im gleichen Bestand von ähnlichen Symptomen betroffen und 2 von 39 Pferdebesitzern (5,1 %) gaben an, dass sie von einem mit ihrem Pferd verwandten Pferd wissen, das ebenfalls unter „Narkolepsie“ leidet (KIEFNER, 2016).

III. TIERE, MATERIAL UND METHODEN

Das Thema „Narkolepsie bei Pferden“ wurde zeitgleich von zwei Doktorandinnen bearbeitet. Die Auswertung des Online-Fragebogens und der klinischen Untersuchungen der ausgewählten Pferde und deren Haltungsbedingungen wurde bereits veröffentlicht (KIEFNER, 2016). Die Auswertung der 24-Stunden-Überwachungen und der Polysomnographien findet in der vorliegenden Arbeit statt. Da es sich bei den Untersuchungen vor Ort um dieselben 39 Pferde handelt, werden im Folgenden zum besseren Verständnis auch die Methoden von KIEFNER (2016) zusammengefasst.

1. Aufruf an betroffene Pferdebesitzer

In der Pferdezeitschrift CAVALLO wurde im März 2014 sowohl in der Zeitschrift als auch online ein Artikel über Narkolepsie veröffentlicht (siehe Anhang 1). In diesem Artikel wurden Besitzer von Pferden, die an „vermeintlicher“ Narkolepsie leiden, dazu aufgefordert, sich beim Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung der Ludwig-Maximilians-Universität München für eine Forschungsarbeit zu melden. Weitere Details finden sich in der Dissertation von Frau Kiefner: „Untersuchungen zu Schlafstörungen beim Pferd: Narkolepsie versus Schlafmangel“ (KIEFNER, 2016).

2. Online-Fragebogen

Aufgrund der unerwartet hohen Anzahl an Rückmeldungen wurde ein Online-Fragebogen mit der Software LimeSurvey® (Version 1.92+) (siehe Anhang 2) entworfen, um die Angaben der Besitzer systematisch zu erfassen und so geeignete Pferde für die Untersuchungen vor Ort auszuwählen. Der entsprechende Link wurde jedem Besitzer persönlich per Email geschickt und von 177 Besitzern von Pferden mit vermeintlicher Narkolepsie im Zeitraum von April 2014 bis Februar 2015 vollständig ausgefüllt (siehe KIEFNER, 2016).

3. Untersuchungen vor Ort

3.1. Auswahl der Pferde

Für den praktischen Teil der Studie wurden anhand der Angaben im Fragebogen 39 Probanden ausgewählt. Einschlusskriterien waren, dass das Pferd mindestens täglich „Narkolepsieanfälle“ zeigte, es in seiner gewohnten Umgebung über Nacht so untergebracht war, dass eine Funkverbindung vom Sender des Polysomnographen am Hals des Pferdes zum aufzeichnenden Laptop und eine komplette Überwachung über Nacht mit maximal 4 weiteren Videokameras möglich war und das technische Equipment in der Nähe der Box an einem überdachten Bereich untergebracht werden konnte. Außerdem war aufgrund der Technik ein Stromanschluss vor Ort obligat. Ausgeschlossen wurden Pferde, die kopfscheu oder sehr sensibel bei Manipulationen im Kopfbereich waren. Hierzu wurden die Teilnehmer, die im Fragebogen angaben, dass ihr Pferd mehrmals täglich unter „narkoleptischen“ Anfällen leidet, persönlich angerufen und nach den Bedingungen vor Ort und ihrem Pferd befragt.

3.2. Klinische Untersuchungen, Evaluation der Haltungsbedingungen

Die Untersuchungen vor Ort wurden in den Monaten Juli bis Oktober 2014 durchgeführt. Die Haltungsbedingungen und das Management vor Ort wurden anhand eines standardisierten Untersuchungsbogens erfasst und es wurde eine klinische Allgemeinuntersuchung, eine orthopädische und eine neurologische Untersuchung der Pferde vorgenommen. Das Signalement wurde ermittelt und eine ausführliche Anamnese dokumentiert (siehe Anhang 6). Von allen Pferden wurde außerdem eine Blutprobe entnommen und zum Labor synlab.vet GmbH Augsburg zur Analyse geschickt (siehe KIEFNER, 2016).

3.3. 24-Stunden-Überwachung und Polysomnographie

Die Pferde wurden über einen Zeitraum von 24 Stunden überwacht (38/39). Bei einem Pferd konnte aufgrund der Gegebenheiten vor Ort und des normalen Tagesablaufes des Pferdebesitzers keine komplette 24-Stunden-Überwachung durchgeführt werden. Dies geschah je nach dem üblichen Tagesverlauf der einzelnen Pferde auf dem Paddock oder der Koppel mittels Direktüberwachung und im Stall per Kameras. Bei der Beobachtung wurde vor allem auf mögliche „narkoleptische Anfälle“ geachtet, die von einem leichten unnatürlichen Schwanken bis zu einem plötzlichen Zusammensacken reichen konnten, und ein Wälzen und Ablegen wurde dokumentiert. Über einen unterschiedlich langen Zeitraum, der vom Tagesablauf der Pferde und der Anwesenheit der Besitzer bestimmt

wurde, wurden polysomnographische Messungen durchgeführt. Bei 2 Pferden wurden diese nur tagsüber durchgeführt, bei 4 Pferden wurden die Messungen sowohl tagsüber als auch abends/nachts und bei 33 Pferden wurden die Messungen nur abends/nachts durchgeführt.

3.3.1. Polysomnograph

Für die Durchführung der polysomnographischen Messungen wurde der tragbare Polysomnograph „SOMNOscreen™ plus“ der Firma SOMNOmedics GmbH (D-97236 Randersacker) verwendet. Bei dem Polysomnographen handelt es sich um das kleinste PSG System mit 8 bis 33 Kanälen. Er wiegt nur 220 g inklusive Batterie und kann aufgrund seiner geringen Größe (140 x 70 x 28 mm) mittels einer Schutzhülle und speziellen Gurten am kranialen Halsdrittel des zu untersuchenden Pferdes fixiert werden (siehe Abbildung 10 a) und b).

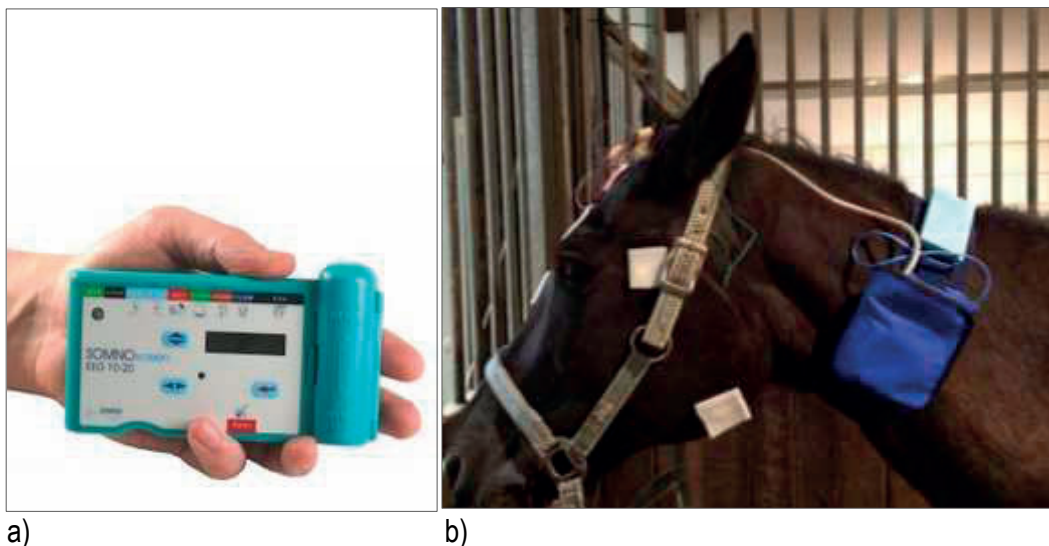


Abbildung 10: a) SOMNOscreen™ plus, b) SOMNOscreen™ plus fixiert am Hals eines Pferdes

Die Headbox des Somnoscreens hat 15 Kanäle: 10 EEG/EOG Referenziell und einen EEG-Referenzkanal, 2 EMG Referenziell, 1 EKG Differenziell und einen Impedanzkanal. Zusätzlich bietet das Gerät über die Anbringung von bis zu 8 internen und 10 externen Sensoren weitere Möglichkeiten zur Registrierung und Aufzeichnung weiterer Parameter wie z. B. ein Mikrofon zur Aufzeichnung von Schnarchgeräuschen, einen Thermistor zur Messung des nasalen oder oralen Atemflusses oder ein Oximeter zur Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung. All diese Kanäle wurden bei den hier durchgeführten Messungen nicht

verwendet und aus diesem Grund wird hier nicht weiter auf sie eingegangen. Für die polysomnographischen Messungen bei den Pferden wurden 10 Ableitungen benutzt, um EEG, EOG und EMG aufzuzeichnen.

Die Datenübertragung erfolgte mit einer 16 Bit-Auflösung und die Daten wurden sowohl temporär auf einer High Speed 2 GB Compact Flash Speicherkarte zwischengespeichert als auch mittels eines an den Somnoscreen angebrachten Funksenders mit einer Reichweite bis zu 100 m direkt an einen PC mithilfe eines Funkempfängers übertragen, wo sie dauerhaft gespeichert wurden. Außerdem wurden über ein Netzwerkkabel die Aufnahmen einer über den PC steuerbaren Infrarot Videokamera während der Messungen synchron übertragen. Bei dem verwendeten PC handelte es sich um Notebook der Firma Dell, das während der Messungen dauerhaft ans Stromnetz angeschlossen war.

3.3.2. Elektroden und Elektrodenkabel

Für die polysomnographischen Messungen an den Pferden wurde eine von der Firma SOMNOmedics an die Anatomie des Pferdes angepasste Spezialanfertigung verwendet. Hierbei handelt es sich um 10 goldbeschichtete Napfelektroden in Hütchenform mit einem kurzen Stiel und einem Durchmesser von 1 cm mit einer kleinen zentralen Öffnung. Jede Elektrode ist über ein 1 m langes, farbspezifisches Kabel mit einem Stecker verbunden, der am Polysomnographen in den Anschluss für die Headbox passt.

3.3.2.1. Anbringen der Elektroden

Vor den Messungen wurden die entsprechenden Stellen am Kopf der Pferde rasiert, mit Alkohol entfettet und die Elektroden mittels Genuine Grass® EC2® Electrode Cream, einer speziell für die Applikation von EEG-Elektroden hergestellten Paste, direkt auf die gereinigte Haut aufgeklebt. Zur besseren Fixation wurden der Rand der Napfelektrode und der Elektrodenstiel dünn mit dem Sekundenkleber UHU® Alleskleber super bestrichen. Der Sekundenkleber erlaubte auch nach Aufeinandertreffen der Klebeflächen noch kurzzeitig eine Korrektur, wodurch die Position bei nicht ganz korrektem Aufbringen aufgrund von Kopfbewegungen des Pferdes noch etwas verändert werden konnte. Dank des Sekundenklebers konnte dann die Elektrodenpaste aushärten, ohne dass die Elektroden weiterhin manuell am Pferdekopf fixiert werden mussten (siehe Abbildung 12 a). Zusätzlich wurden die Elektroden noch mit einem den Napf und den Stiel vollständig abdeckendem Stück snogg Animalpolster, einem selbstklebendem Schaumstoff, fixiert (siehe Abbildung 12 b). Die flexiblen langen und farblich unterschiedlichen Elektrodenkabel wurden über das Genick des Pferdes zusammenlaufend am Schopf und an der Mähne

mittels Klebeband fixiert und mit dem Stecker in den Somnoscreen, der zuvor am Hals des Pferdes befestigt worden war, eingesteckt. Für die Manipulationen am Tier stand immer mindestens eine dem Pferd vertraute Hilfsperson zur Verfügung.

Folgendes Lokalisationsschema (siehe Abbildung 11), das sich bereits in anderen Untersuchungen mit dem selben Polysomnographen bewährt hatte (WÖHR und ERHARD, 2006, GÜNTNER, 2010, KALUS, 2014), wurde für die Anbringung der Elektroden benutzt:

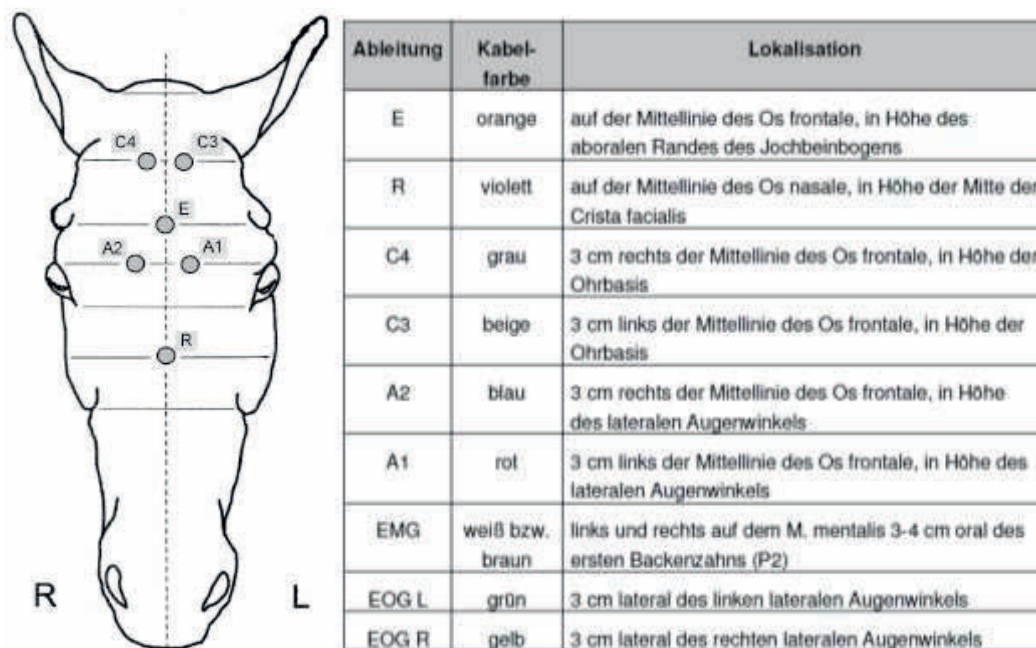


Abbildung 11: Lokalisationsschema der Elektroden (GÜNTNER, 2010)

Zur weiteren Fixierung der Elektroden und des Somnoscreen und zum Schutz vor einem Hängenbleiben mit den Elektrodenkabeln wurde den Pferden jeweils noch ein Horse-friends Sleezy, ein elastischer Brust- und Halsschutz aus atmungsaktivem Material (86 % Polyester, 14 % Elastan) mit verstellbaren Schnallen und Reißverschluss im Halsbereich, in der passenden Größe übergezogen (siehe Abbildung 12 c).

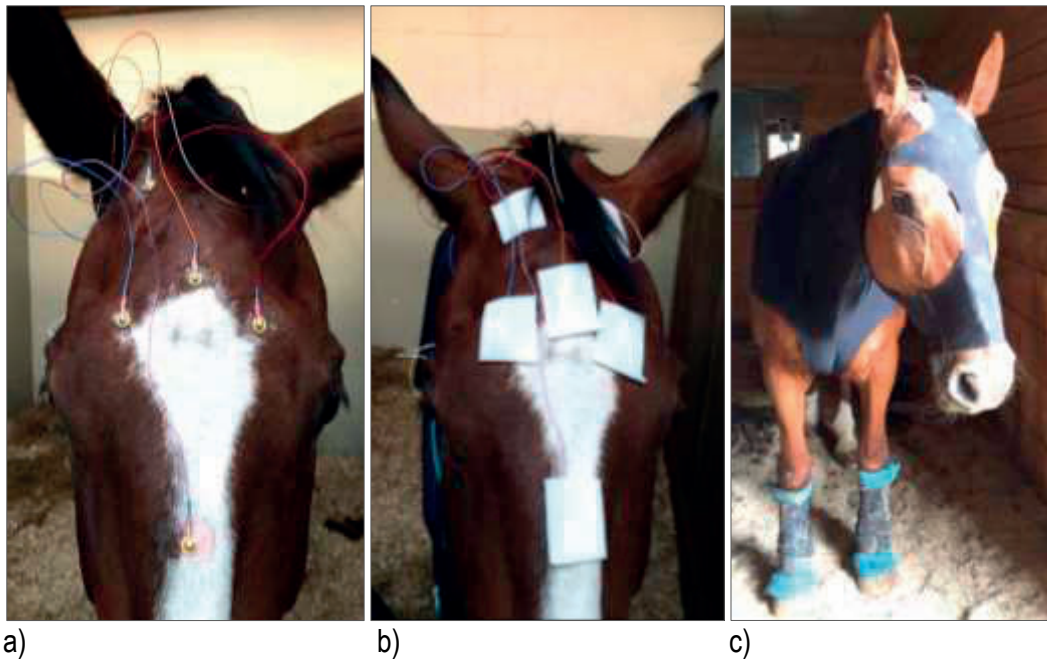


Abbildung 12: a) Pferde mit angebrachten Elektroden, b) Pferd mit angebrachten Elektroden und Animal Polster, c) Pferd mit angebrachten Elektroden, Animal Polster und Sneezy

3.3.3. Durchführung der Messungen

Nach dem Starten des Laptops mit der Software DOMINO und dem Anschalten des Somnoscreens wurden die korrekte Signalübertragung mittels Impedanzkontrolle am Laptop überprüft und eventuelle Korrekturen an den Elektroden vorgenommen. Außerdem wurde die synchron laufende Kamera angeschaltet und das Aufnahmefeld so eingerichtet, dass ein möglichst großer Teil des zur Verfügung stehenden Platzes eingesehen werden konnte. Sobald alles korrekt funktionierte, wurde die Messung gestartet. Teilweise wurden während der Messzeit Kontrollen auf den richtigen Elektrodenplatz und/oder ein Austausch des Akkus am Somnoscreen vorgenommen. Nach der Messzeit, was meist am Morgen war, wurden die Pferde ausgedeckt, der Polysomnograph und die Elektroden entfernt und die rasierten Stellen mit Mielosan Wund- und Heilsalbe eingerieben, um eventuelle Reizungen durch die Rasur, den Sekundenkleber und die Elektrodenpaste zu lindern.

3.3.4. Zusätzliche Videokameras

Zur zusätzlichen Überwachung über Nacht oder generell zur Überwachung im Stall wurden handelsübliche wetterfeste Infrarot Überwachungskameras der Marke SUNLUXYi installiert, die an einen DVR-Recorder und einen BenQ Monitor (19 Zoll) angeschlossen wurden. DVR-Recorder und Bildschirme wurden vor, neben oder hinter der Box an einer

wettergeschützten Stelle platziert und je nach zu überwachender Fläche und Umgebung wurden bis zu 4 Kameras mittels Kabelbinder und Klebeband an den Boxengittern, Wänden usw. befestigt. Die Aufnahmesteuerung erfolgte über eine angeschlossene USB-Maus und im Anschluss an die Aufnahmen wurden die Videodateien zur Auswertung mittels eines USB-Sticks oder einer externen Festplatte zur Auswertung auf einen PC übertragen.

4. Datenerfassung und (statistische) Auswertung

4.1. Analysesoftware

Zur Analyse der Polysomnographiedaten wurde auf dem mit dem Somnoscreen über Funk verbundenen Laptop die automatische Analyse- und Auswertungssoftware DOMINO Version 2.7.0 benutzt. Die Software besitzt integrierte EEG- und PSG-Standardanalysen, erkennt automatisch Spike-Wave-Komplexe und Artefakte und ermöglicht so eine automatische Schlafstadienanalyse. Direkt nach dem Datentransfer erfolgt innerhalb weniger Minuten eine komplette Analyse, bei der jeder Epoche (30-Sekunden-Abschnitt) ein Schlafstadium zugeordnet wird. Die Schlafstadien werden definiert über die Ereignisse der verschiedenen Analysen (EOG-Analyse, EMG-Analyse, Spindelanalyse u.v.m.) und als Schlafprofil abgebildet. Pro Epoche werden die Signale mit den vorgegebenen Werten verglichen und den Schlafstadien dann verschiedene Sicherheitskategorien zugeordnet, die farblich gekennzeichnet sind. Durch Drucken eines Reports bekommt man alle wesentlichen Eckdaten in komprimierter Form auf einer DIN-A4 Seite graphisch und tabellarisch dargestellt.

4.2. Manuelles Editieren der Messungen

Zusätzlich zu der automatischen Schlafstadieneinteilung ist auch ein manuelles Editieren möglich, es lassen sich Marker setzen und verschiedene Ereignisse und Bereiche markieren. Da der SOMNOscreen™ plus und die Auswertungssoftware für den Einsatz beim Menschen konzipiert sind, wurden alle Messungen beim Pferd komplett manuell mit Hilfe des synchronisierten Videos editiert und auf eine automatische Analyse verzichtet. Die Einteilung der Schlafstadien wurde nach denselben Kriterien vorgenommen wie bei KALUS (2014). Hierfür wurde jeder Epoche eine Wach- bzw. Schlafphase zugeordnet, die Körperlage des Pferdes mittels Markern festgehalten und die „Narkolepsieanfälle“ wurden als Arousals farblich markiert, wodurch sie sowohl im Schlafprofil als auch im Report zu sehen waren. Außerdem war es dadurch möglich, sich durch das Programm die

individuellen Längen der Arousals/Anfälle anzeigen zu lassen. Wenn in einer Epoche 2 Schlafstadien vorkamen, wurde die Epoche mit dem Schlafstadium charakterisiert, das über mehr als die Hälfte der Epoche vorherrschte. Wenn ein Anfall länger als eine Epoche andauerte, wurde er zu der Epoche gezählt, in der der längere Anteil des Anfalls vorkam, falls der Anfall über mehr als 2 komplette Epochen ging, wurde er zu der ersten kompletten Epoche gerechnet.

Eine Auswertung der Schlafstadien für die Erstellung von Schlafprofilen fand nur bei den Messungen statt, die nachts gemacht wurden oder wenn das Pferd tagsüber während der Messungen Anfälle zeigte. Wenn sich ein Pferd nicht im Sichtbarkeitsbereich der synchron laufenden Kamera aufhielt, wurden die Videoaufnahmen der zusätzlichen Kameras zur Bestimmung der Körperlage und des Verhaltens herangezogen.

4.3. Erfassung der Anfälle

Die Anfälle bzw. Kollapse wurden bei der Direktbeobachtung unmittelbar in einen standardisierten Überwachungsbogen eingetragen (siehe Anhang 7), aus dem die Anzahl der Anfälle pro halber Stunde ersichtlich wurde. Bei der Auswertung der Video- und Polysomnographiedaten wurde der Bogen dann manuell ergänzt. Außerdem wurde ein Wälzen und Ablegen der Pferde dokumentiert.

Die Kollapse, die während der polysomnographischen Messungen vorkamen, wurden außerdem anhand des Schemas in Tabelle 14 verschiedenen Schweregraden (1-4) zugeordnet.

Tabelle 14: Einteilung der Kollapse in 4 verschiedene Schweregrade

Unvollständiger atonischer Kollaps	
Grad 1	Absenken des Halses und Kopfes mit folgendem geringgradigem Schwanken
Grad 2	Absenken des Halses und Kopfes mit folgendem stärkerem Schwanken ohne dabei stark aus dem Gleichgewicht zu kommen oder Absenken des Halses und Kopfes mit folgender Verlagerung des Gewichts auf die Hintergliedmaße bei gestreckten Vordergliedmaßen
Grad 3	Absenken des Halses und Kopfes mit folgendem starkem Aus-dem-Gleichgewicht-Kommen oder mit Fallen auf die Karpalgelenke
Vollständiger atonischer Kollaps	
Grad 4	Absenken des Halses und Kopfes mit folgendem langsamem Fallen in Brustbauch- oder Seitenlage oder schnellem kompletten Zusammensacken

4.4. Statistische Methoden

Als Vergleichsgruppe für die Auswertung der Schlafzeiten und Schlafstadien wurden die Mittelwerte der polysomnographischen Aufzeichnungen von 7 Pferden über 4 bzw. 3 Nächte aus der Arbeit von KALUS (2014), „Schlafverhalten und Physiologie des Schlafes beim Pferd auf der Basis polysomnographischer Untersuchungen“ übernommen. Diese Tiere litten vorberichtlich nicht an „Narkolepsie“. Die Messungen wurden hierbei mit dem gleichen Polysomnographen durchgeführt und es wurden die von KALUS (2014) editierten, jedoch ungekürzten Messungen verwendet.

Für die Auswertung der Daten und die Erstellung von Tabellen und Graphiken wurden Microsoft Excel 2010 und IBM® SPSS® Statistics Version 23 verwendet.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden bei kategorialen Daten absolute (n) und relative Häufigkeiten ermittelt. Außerdem wurden Teilmengen und Gesamtstichprobenumfang (Teilmenge/Gesamtstichprobenumfang) angegeben. Metrische Parameter wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft, diese waren bis auf wenige Ausnahmen (Dauer des längsten und des kürzesten Kollapses) normalverteilt. Bei den normalverteilten Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt und in tabellarischer und/oder graphischer Form dargestellt. Bei den nicht normalverteilten Daten wurde zusätzlich der Median berechnet und das Minimum und das Maximum angegeben. Sowohl kategoriale als auch metrische Daten wurden in Form von Säulen- oder Punktdiagrammen dargestellt.

Für Zusammenhänge zwischen metrischen oder metrischen und ordinalen Daten wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ) berechnet.

Der Binominal- und der Chi-Quadrat-Test wurden im Rahmen der analytischen Statistik durchgeführt, um Unterschiede in den kategorialen Daten auf statistische Signifikanz zu analysieren. Die Unterschiede zwischen metrischen Variablen verschiedener Gruppen wurden mit dem t-Test geprüft. Mit dem Levene-Test wurde die Homogenität der Varianzen der beiden zu vergleichenden Gruppen überprüft. Wenn die Varianzenhomogenität nicht gegeben war, wurde eine Welch-Korrektur (Freiheitsgradkorrektur) durchgeführt.

Zur Quantifizierung des Einflusses der metrischen Daten zwischen verschiedenen großen Gruppen wurde *Cohen's d* als Effektstärkemaß berechnet. Nach COHEN (1988) bedeutet ein *d* zwischen 0,2 und 0,5 einen kleinen Effekt, zwischen 0,5 und 0,8 einen mittleren und ein *d* größer als 0,8 einen starken Effekt. Die Vorzeichen von *Cohen's d* bestimmen die

Richtung des Effektes, bei einem negativen Wert von d ist der Mittelwert in der Versuchsgruppe kleiner, bei einem positiven Wert von d ist der Mittelwert in der Versuchsgruppe größer.

Longitudinale Daten (Zeitreihen) wurden mittels der Rangvarianzanalyse nach Friedman auf statistisch signifikante Unterschiede zu verschiedenen Zeitpunkten überprüft. Eine Zeitreihe wurde in auf- und absteigende Abschnitte zerlegt und dann jeweils der Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ) berechnet und auf Signifikanz überprüft.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt, so dass folgende Interpretation für die p-Werte gilt:

- $p > 0,05$: nicht signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen
- $p \leq 0,05$: signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen

5. Weiterer Verlauf

5.1. Follow-Up der an der Studie teilnehmenden Pferde

Mit den Besitzern der an der Studie teilnehmenden Pferde wurde weiterhin über E-mail Kontakt gehalten und sie bekamen nach Abschluss der ersten Dissertationsschrift (KIEFNER, 2016) die Ergebnisse zugesandt. Außerdem wurden sie in regelmäßigen Abständen befragt, ob sich an der Symptomatik ihrer Pferde etwas geändert hat und ob sie irgendwelche Maßnahmen ergriffen haben.

5.2. Pathologische Untersuchungen

Im Zusammenhang mit den E-mails an die Besitzer der an der Studie teilnehmenden Pferde, wurden diese darauf hingewiesen, dass eine pathologische Untersuchung der Pferde nach einem eventuellen Tod im Institut für Tierpathologie des Zentrums für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität durchgeführt werden kann. Im November 2015 und im Februar 2016 wurden dort die Gehirne von 2 an der Studie teilnehmenden Pferden, die euthanasiert worden waren, einer Untersuchung unterzogen. Es wurde eine makroskopische Untersuchung des Gehirns durchgeführt und mehrere Schnitte auf der Höhe der Frontallappen, des Thalamus, des Mittelhirns, des Gehirnstammes und des Kleinhirns wurden mikroskopisch untersucht. Die Gewebe und Gewebsschnitte wurden von mindestens 2 Untersuchern analysiert und ein Teil des restlichen Gewebes wurde in Formalin konserviert.

IV. ERGEBNISSE

1.1. 24-Stunden-Überwachung

1.1.1. Häufigkeit der Kollapse, Wälz- und Liegeverhalten

Bei 38 der 39 Pferde wurde eine 24-Stunden-Überwachung durchgeführt und sowohl die Kollapse als auch ein Ablegen und Wälzen dokumentiert. Pferd 2 wurde zwischen 4:30 und 15:00 Uhr und zwischen 17:30 und 18:00 Uhr nicht überwacht, bei allen anderen 38 Pferden wurde die Überwachung über volle 24 Stunden durchgeführt. In der gesamten Überwachungszeit konnten bei 37 Pferden insgesamt 2.328 Kollapse beobachtet werden mit einem Maximum von 199 Kollapsen/Pferd/Tag. 2 Pferde (Pferd 15 und 35) zeigten keinerlei Kollapse in der gesamten Beobachtungszeit. Ein Wälzen während der Beobachtungszeit konnte bei 23/39 (59,0 %) der Pferde beobachtet werden, nur 12,8 % der Pferde (5/39) legten sich während der Beobachtungszeit ab und nur 3 Pferde (7,7 %) schliefen auch tatsächlich im Liegen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Pferdenummer, Geschlecht, Anzahl der Kollapse in 24 Stunden und Wälz- und Liegeverhalten der am praktischen Teil der Studie partizipierenden Pferde (n = 39); in Klammern stehen die Tiere (Pferd 2, 15 und 35), die aufgrund fehlender Kollapse in der Beobachtungszeit oder nicht vollständiger 24-Stunden-Überwachung nur partiell in die Auswertungen einbezogen wurden

Pferd Nr.	Geschlecht	Anzahl Kollapse in 24 Stunden	Ablegen mit Schlafen	Wälzen
1	Stute	74		x
(2	Wallach	23 (in 13 Std)		x)
3	Stute	63		
4	Stute	72		
5	Wallach	43		
6	Stute	78		
7	Wallach	56		x
8	Stute	56		
9	Wallach	16		x
10	Stute	21		x
11	Stute	102		x
12	Stute	44		
13	Stute	112		x
14	Wallach	90		
(15	Stute	0	x	x)
16	Wallach	100		x
17	Wallach	116		x
18	Stute	107		x
19	Stute	83		
20	Stute	20		x
21	Stute	10		x
22	Wallach	45		x
23	Wallach	20		x
24	Stute	35		x
25	Stute	60		
26	Stute	199		
27	Stute	56		x
28	Stute	45		
29	Stute	106		
30	Stute	85		
31	Stute	51		x
32	Stute	126		
33	Wallach	47		x
34	Wallach	7	x	x
(35	Wallach	0		)
36	Stute	75		x
37	Stute	34		
38	Stute	4	x	x
39	Wallach	47		x

Betrachtet man alle Pferde, die komplette 24 Stunden beobachtet wurden und Kollapse zeigten ($n = 36$), liegt der Mittelwert der Kollapse pro Pferd und Tag bei $64,0 \pm 40,5$. Die Pferde, die sich im Beobachtungszeitraum nicht zum Schlafen ablegten ($34/36$), zeigten im Mittel $67,5 \pm 39,0$ Kollapse. Im Gegensatz dazu zeigten die beiden Pferde, die sich zum Schlafen ablegten, wesentlich weniger Kollapse (etwa ein Zwölftel). Sie hatten $5,5 \pm 2,1$ Kollapse in 24 Stunden. Dies entspricht einem großen statistisch signifikanten Effekt ($d = 3,0$; $p = 0,033$). Auch bezogen auf das Wälzverhalten konnte bei den Pferden, die sich im Beobachtungszeitraum wälzten ($21/36$), ein Unterschied zu denen, die sich nicht wälzten, festgestellt werden. Dieser hatte jedoch nur einen mittleren Effekt von $d = 0,6$ und war nicht signifikant ($p = 0,061$). Die Pferde, die sich wälzten, zeigten einen Mittelwert von $53,4 \pm 37,0$ Kollapsen pro Tag. Bei den Pferden, die sich nicht wälzten ($15/36$), lag der Mittelwert um 47,6 % höher ($78,9 \pm 41,8$), (siehe Abbildung 13).

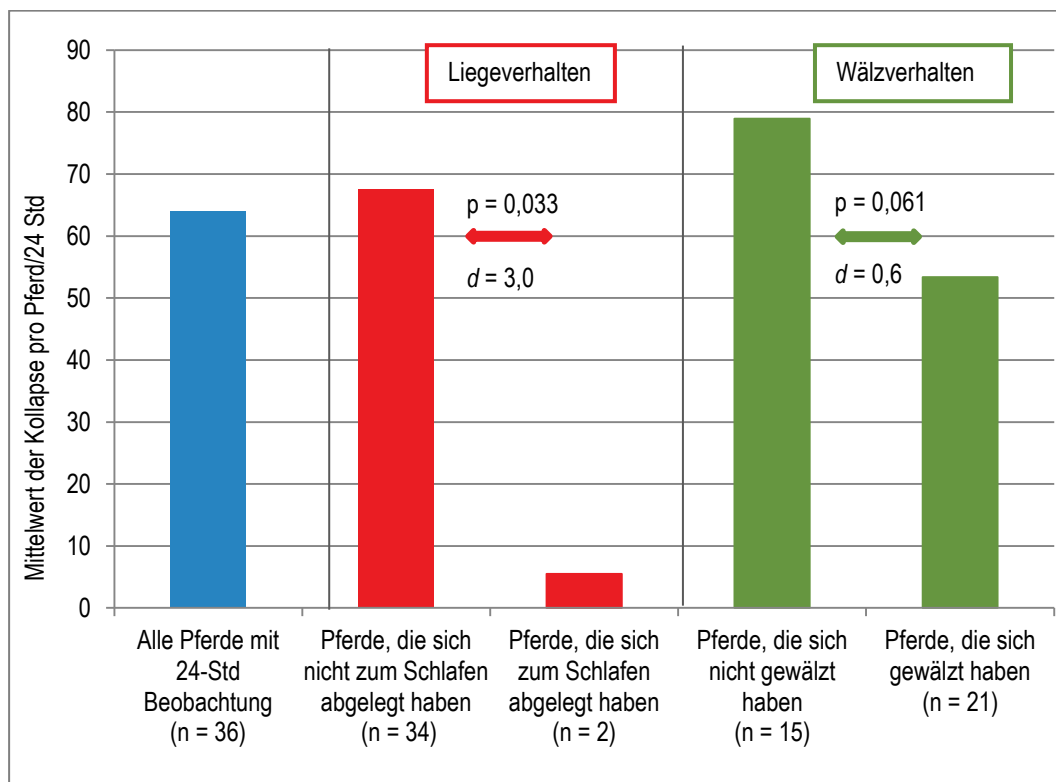


Abbildung 13: Mittelwerte der Kollapse pro Pferd pro 24 Stunden, bezogen auf das Liege- und Wälzverhalten; es sind nur die Pferde berücksichtigt, die volle 24 Stunden beobachtet wurden und Kollapse im Beobachtungszeitraum gezeigt haben ($n = 36$)

Zwischen der Anzahl der Kollapse pro Pferd und dem Alter, der Größe und der dem entsprechenden Pferd zur Verfügung stehenden Liegefläche konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Die Stuten zeigten mit einem Mittelwert von $68,7 \pm 42,5$ eine um 28,7 % höhere Anzahl von Kollapsen als die Wallache ($53,4 \pm 35,2$), allerdings war hier nur ein kleiner Effekt zu sehen ($d = 0,4$) und der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,3$).

1.1.2. Zeitliche Verteilung der Kollapse

Betrachtet man die zeitliche Verteilung aller beobachteten Kollapse ($n = 2.328$), so kann man feststellen, dass es über 24 Stunden gesehen einen signifikanten Unterschied an der Anzahl der Kollapse pro halbe Stunde („Kollapbsdichte“) bezogen auf die Uhrzeit gab ($p < 0,001$). Vergleicht man die halbstündlichen Zeitabschnitte zwischen 6:30 und 21:00 Uhr, in der im Allgemeinen wenig Anfälle auftraten, kann man keinen signifikanten Unterschied und eine relativ homogene „Kollapbsdichte“ erkennen ($p = 0,098$). In der Zeit zwischen 21:00 und 6:30 Uhr jedoch war die Verteilung der Kollapse extrem inhomogen mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Kollapsanzahlen pro halbe Stunde ($p < 0,001$) und einem Peak zwischen 4:00 und 4:30 Uhr ($n = 199$), (siehe Abbildung 14).

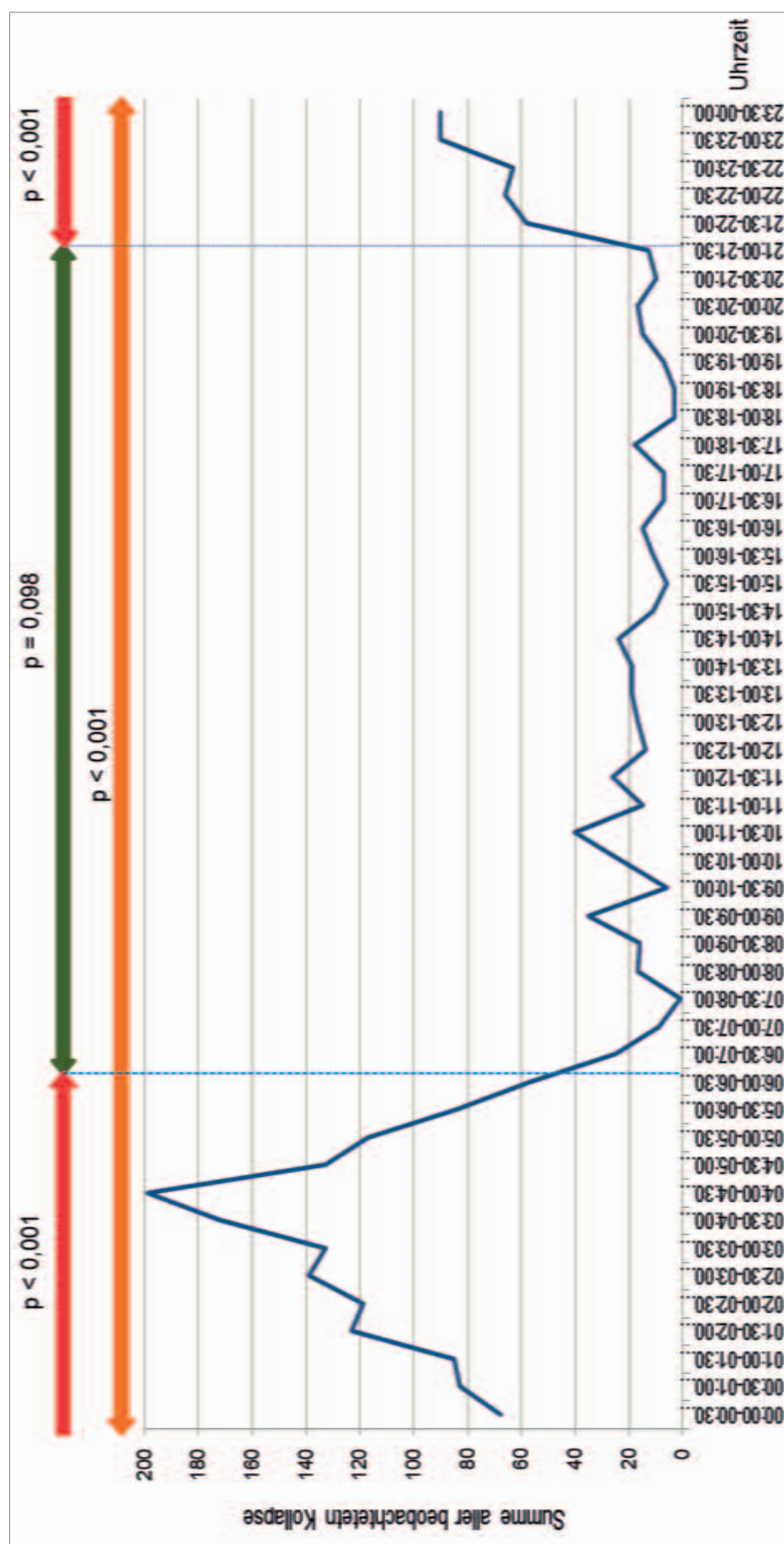


Abbildung 14: Summe aller beobachteten Kollapse pro 30 min im 24-Stunden-Verlauf ($n = 37$ Pferde, $n = 2.328$ Kollapse);

Pferd 2 wurde nur 13 Stunden beobachtet (von 18:00 bis 04:30 Uhr und von 15 bis 17:30 Uhr)

Insgesamt konnten pro halbe Stunde über 24 Stunden $48,5 \pm 50,5$ Kollapse bei 37 Pferden beobachtet werden. Der Mittelwert der Kollapse pro halbe Stunde pro Pferd lag bei $1,3 \pm 3,3$. Im Maximum konnten pro Pferd ($n = 37$) und pro 30 Minuten $12,2 \pm 6,5$ Anfälle durchschnittlich registriert werden.

Aufgrund des Anstiegs der Gesamtzahl der Kollapse ab 21:00 Uhr und des Abfalls bis 07:30 Uhr wurden jeweils Korrelationskoeffizienten für die Werte zwischen 21:00 und 03:30 Uhr ($\rho = 0,29$; $p < 0,001$) und zwischen 04:00 und 07:30 Uhr ($\rho = -0,38$; $p < 0,001$) berechnet (siehe Abbildung 15). Für die Zeit zwischen 7:30 Uhr und 21 Uhr war kein Zusammenhang feststellbar ($\rho = -0,06$), jedoch war ein schwacher signifikanter Abfall der „Kollapsdichte“ vom Vormittag zum Nachmittag hin zu beobachten ($p = 0,046$), (siehe Abbildung 14).

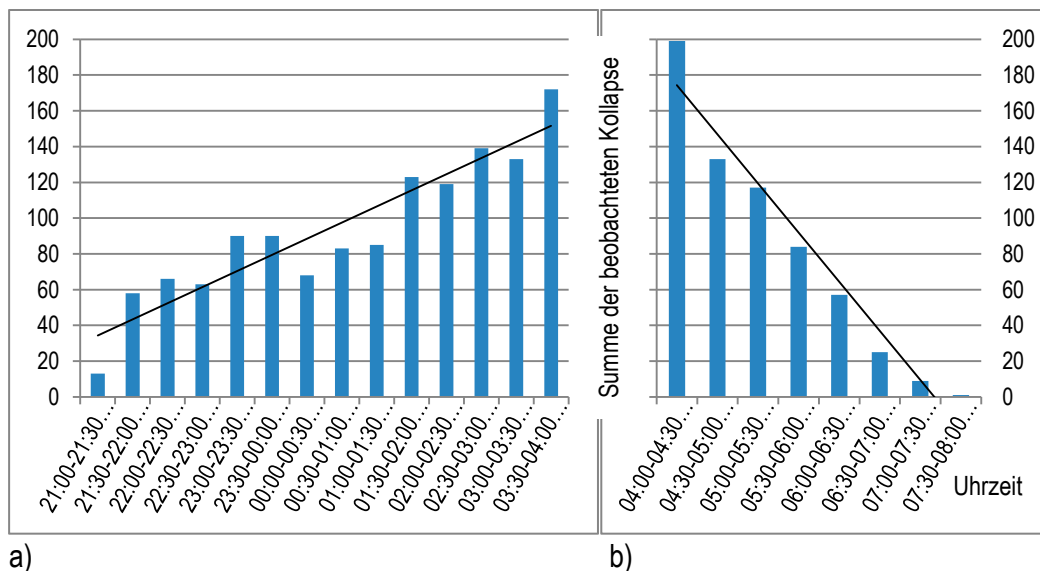


Abbildung 15: Darstellung der Summe der beobachteten Kollapse pro 30 Minuten mit **a)** ansteigendem Korrelationskoeffizienten ($\rho = 0,29$; $p < 0,001$) zwischen 21:00 und 04:00 Uhr und **b)** abfallendem Korrelationskoeffizienten ($\rho = -0,38$; $p < 0,001$) zwischen 04:00 und 07:30 Uhr; Pferd 2 wurde nur 13 Stunden beobachtet (von 18:00 bis 04:30 Uhr und von 15 bis 17:30 Uhr)

Es zeigte sich, dass ab 21 Uhr im Durchschnitt nach $6,9 \pm 4,0$ Stunden die individuelle maximale Anzahl der Kollapse pro 30 Minuten erreicht wurde. Dies entspricht der unter IV.1.1.2 erwähnten Zeitspanne von 4:00 – 4:30 Uhr und somit dem Auftreten der meisten Kollapse.

1.2. Polysomnographische Messungen

Von den 39 Pferden, bei denen polysomnographische Messungen durchgeführt wurden, wurden die Messungen bei 2 Pferden nur tagsüber, bei 4 Pferden am Tag und in der Nacht und bei 33 Pferden nur nachts vorgenommen. Die durchschnittliche Messzeit pro Pferd bei den 39 Pferden mit vorberichtlicher Narkolepsie betrug $632,1 \pm 121,2$ min. Bei den 7 Pferden aus der Arbeit von KALUS (2014), die als Kontrollgruppe zur Bestimmung der Schlafprofile herangezogen wurden, wurden die Mittelwerte aus 4 (Pferd A, B, C, D, E, F) bzw. 3 Nächten (Pferd G) angegeben und verwendet. Die durchschnittliche Messzeit zur Bestimmung der nächtlichen Schlafprofile betrug pro Pferd $608,4 \pm 108,0$ min ($n = 42$). In Tabelle 16 sind die individuellen Messzeiten aller Pferde während der Polysomnographie angegeben.

Tabelle 16: Messdauern der polysomnographischen Aufzeichnungen und Liegezeiten während der Polysomnographie der an der Studie teilnehmenden Pferde (n = 39) und Durchschnittswerte der Pferde aus der Studie von KALUS (2014), (n = 7, Pferd A - G)

Pferd Nr.	Tageszeit PSG	Gesamtzeit PSG (min)	Zeit PSG nachts für Schlafprofil (min)	Gesamtliegezeit während der PSG (min)
1	Nacht	368	368	0
2	Tag und Nacht	732	600	7 (ohne Schlaf)
3	Tag und Nacht	514	462	0
4	Tag und Nacht	764	560	0
5	Nacht	600	600	0
6	Nacht	589	589	0
7	Nacht	609,5	609,5	0
8	Nacht	579	579	0
9	Nacht	666	666	0
10	Nacht	786,5	786,5	0
11	Nacht	589	589	0
12	Tag und Nacht	752	534,5	0
13	Nacht	657	657	0
14	Nacht	702,5	702,5	0
15	Nacht	645	645	69
16	Nacht	498	498	5,5 (ohne Schlaf)
17	Nacht	624	624	1,75 (nach Umfallen)
18	Nacht	607,5	607,5	0
19	Nacht	560	560	0
20	Nacht	589,5	589,5	0
21	Nacht	684	684	0
22	Nacht	702	702	0
23	Nacht	714,5	714,5	0
24	Nacht	719,5	719,5	0
25	Nacht	596	596	0
26	Nacht	839	839	0
27	Nacht	587	587	0
28	Nacht	585	585	0
29	Nacht	587,5	587,5	0
30	Nacht	615	615	0
31	Nacht	554	554	0
32	Nacht	649,5	649,5	0
33	Nacht	716	716	0
34	Nacht	793	793	27
35	Nacht	839	839	0
36	Nacht	693	693	0
37	Tag	270	0	0
38	Tag	363	0	22
39	Nacht	712	712	0
A	Nacht	375	375	58
B	Nacht	491	491	72
C	Nacht	512	512	129
D	Nacht	463	463	172
E	Nacht	512	512	208
F	Nacht	451	451	169
G	Nacht	554	554	132

PSG = Polysomnographie

1.2.1. Liegedauer

Zwei der 37 Pferde, die im Untersuchungszeitraum Kollapse zeigten (Pferd 34 und 38), schliefen während der Messungen im Liegen. Im Mittel lagen diese beiden Pferde $24,5 \pm 3,5$ min. Dies stellt im Vergleich zu den Pferden ohne Kollapse ($n = 7$), die im Durchschnitt mehr als fünfmal so lange im Liegen schliefen ($134,3 \pm 54,5$ min), einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) mit sehr großer Effektstärke ($d = 3,8$) dar (siehe Tabelle 16).

1.2.2. Schlafprofile

Insgesamt wurden bei 39 Pferden 24.651,5 min polysomnographische Messungen ausgewertet. In Abbildung 16 a-f sind beispielhaft die nächtlichen Schlafprofile von Pferd 1, 4, 13, 18, 26 und 36 dargestellt. Die Ergebnisse der polysomnographischen Aufzeichnungen tagsüber und die nächtlichen Schlafprofile der restlichen Pferde sind, soweit diese angefertigt wurden, in Anhang 8 dargestellt.

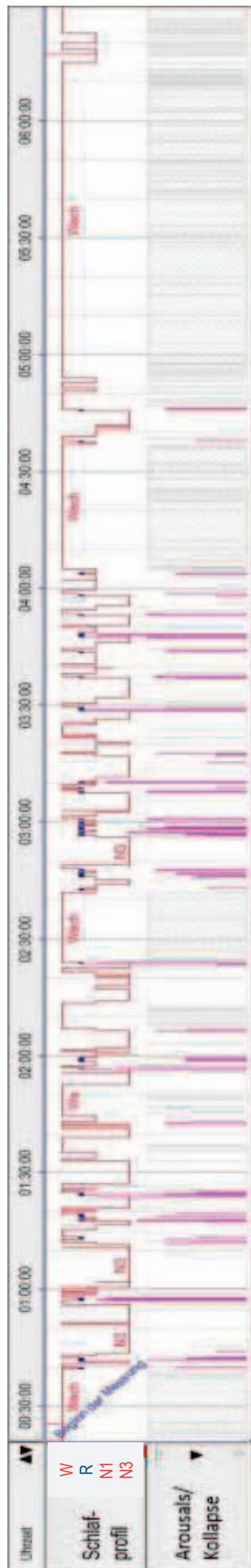


Abbildung 16 a: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 1: Auf der x-Achse ist die Uhrzeit zu sehen; auf der y-Achse sind im oberen Abschnitt die Schlafstadien

(W = Wach, N1 = Leichtschlaf, N2 = SWS, R = REM-Schlaf (in blau)) und im unteren die Kollapse in pink als Arousals graphisch dargestellt, wobei die Höhe der pinken Linien der Länge des Arousals/Kollapses entspricht

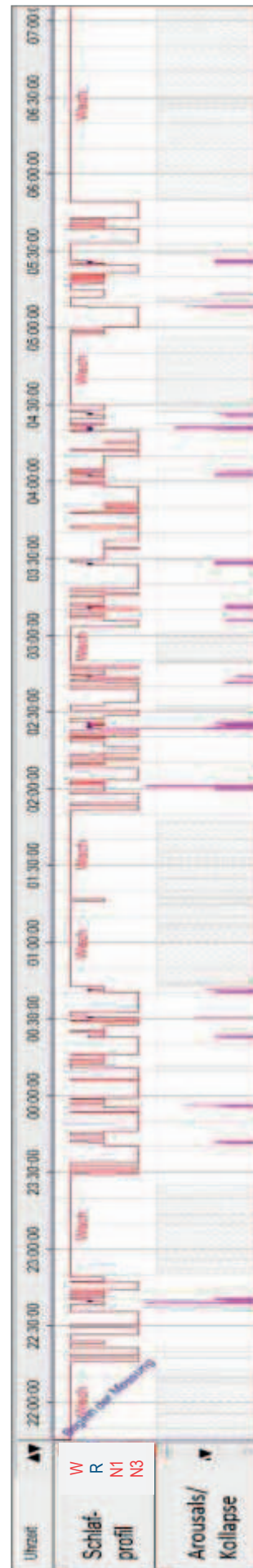


Abbildung 16 b: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 4

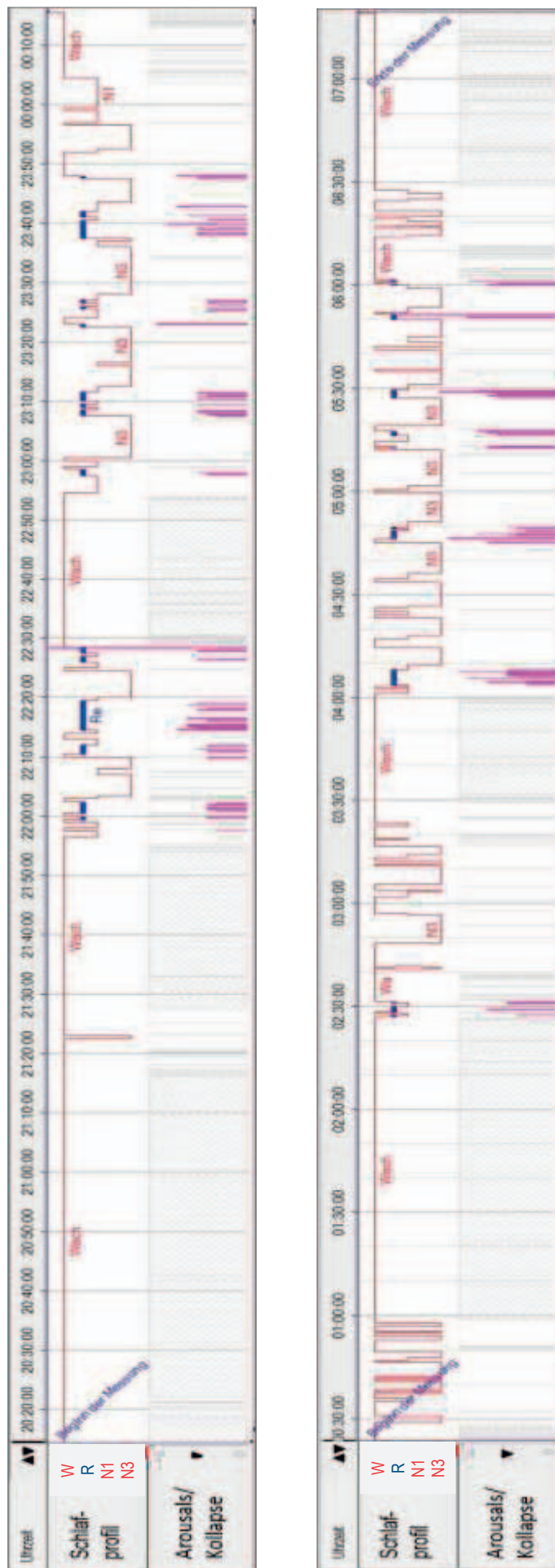


Abbildung 16 c: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 13



Abbildung 16 d: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 18



Abbildung 16 e: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 26

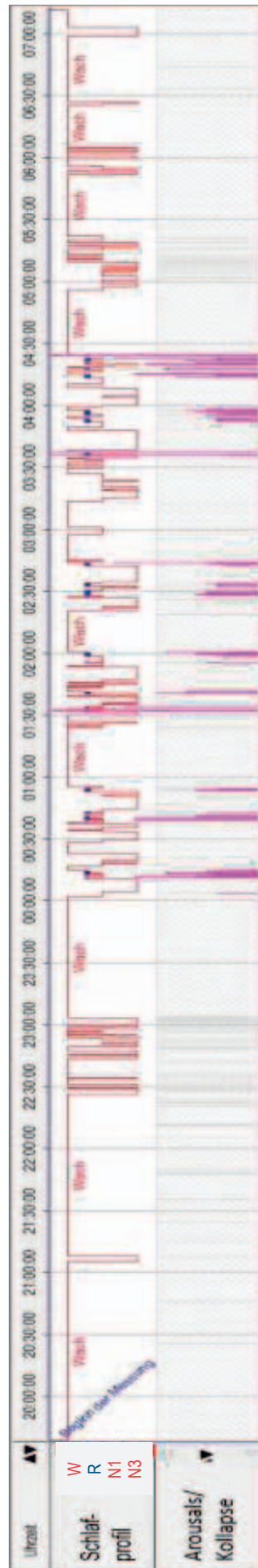


Abbildung 16 f: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 36

1.2.3. Schlafstadien

Da bei Pferd 37 und 38 keine polysomnographischen Messungen über Nacht durchgeführt wurden, wurden die Messungen dieser Pferde nicht zur Auswertung der individuellen Schlafstadienverteilung, sondern nur zur Charakterisierung der Kollapse herangezogen. Des Weiteren wurden auch die Schlafprofile von Pferd 15 und 35 nicht zur Auswertung der Schlafstadienverteilung einbezogen, da sie im Untersuchungszeitraum keine Kollapse zeigten. In Tabelle 17 sind die mittleren Messzeiten, die mittleren Gesamtschlafzeiten und die mittlere Verteilung auf die verschiedenen Schlafstadien aufgeführt.

Die Gesamtschlafzeit der Pferde, die Kollapse zeigten ($202,1 \pm 67,9$ min; $n = 35$), unterschied sich kaum von der durchschnittlichen Gesamtschlafzeit der Kontrollpferde ($211,9 \pm 29,2$ min, $n = 7$) und war nur um 4,6 % kürzer. Die nächtlichen Messzeiten der Pferde mit den Kollapsen lagen mit einem Durchschnitt von $626,5 \pm 93,9$ min allerdings 30,6 % über denjenigen der Kontrollpferde (Durchschnitt $479,7 \pm 57,4$ min). Sowohl der absolute als auch der prozentuale Zeitraum, den die Pferde während des Beobachtungszeitraumes wach verbrachten, war somit bei Tieren mit Kollapsen bei einer jeweils großen Effektstärke (absolut $d = 2,1$, prozentual $d = 1,5$) signifikant länger als bei den Tieren, die keine Anfälle zeigten (absolut $p < 0,001$, prozentual $p = 0,009$). Ebenso war der Anteil des Leichtschlafes bei den Pferden mit Kollapsen deutlich größer als bei den Kontrollpferden. Die Pferde mit Kollapsen verbrachten prozentual an der Gesamtschlafzeit gesehen 71,4 % mehr Zeit im Leichtschlaf, was einem starken signifikanten Effekt ($d = 1,3$; $p = 0,016$) entspricht. Der relative Anteil des SWS bezogen auf die Messzeit hingegen war bei einer ebenfalls hohen Effektgröße von $d = 1,9$ bei den Pferden mit Kollapsen um 35,8 % niedriger als bei den Pferden ohne Kollapse ($p = 0,001$). Der Unterschied an SWS bezogen auf die Gesamtschlafzeit zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,086$), allerdings war auch hier ein um 13,7 % geringerer Anteil an SWS bei den Pferden mit Kollapsen bei einem großen Effekt von $d = 0,9$ zu sehen.

Der auffälligste Unterschied zeigte sich im Hinblick auf den REM-Schlaf, in dem die Pferde mit Kollapsen absolut betrachtet 28,1 %, prozentual auf die individuelle Messzeit bezogen 45,3 % und prozentual auf die individuelle Schlafzeit bezogen 28,8 % weniger Zeit verbrachten. Dies entspricht Effektgrößen von $d = 0,8$ ($p = 0,013$), $d = 1,4$ ($p = 0,004$) und $d = 1,0$ ($p = 0,005$), wobei es sich bei all diesen Werten um starke, statistisch signifikante Effekte handelt (siehe Tabelle 17 und Abbildung 17).

Tabelle 17: Vergleich der mittleren Polysomnographie- und Schlafstadiendauer der Pferde mit Kollapsen (n = 35) und der Durchschnittswerte der Kontrollpferde aus der Studie von KALUS (2014), (n = 7)

	Mess-zeit (min)	GSZ (min)	Wach		REM-Schlaf			Leichtschlaf			SWS-Schlaf		
			min	% Messzeit	min	% Messzeit	% GSZ	min	% Messzeit	% GSZ	min	% Messzeit	% GSZ
Pferde mit Kollapsen (n=35)	Mittel- wert	626,5	424,2	67,2	22,8	3,7	10,8	64,6	10,5	32,4	114,7	18,6	56,8
	Standard- abweichung	93,9	108,9	11,5	16,3	2,5	6,1	34,2	5,5	13,7	44,6	7,7	13,2
Kontroll- pferde (n=7)	Mittel- wert	479,7	263,7	54,9	31,8	6,7	15,2	42,3	8,8	18,9	137,8	29,0	65,8
	Standard- abweichung	57,4	43,7	5,3	5,2	1,9	2,6	18,2	3,4	6,8	16,4	3,4	7,0
	Cohen's d	<u>1,9</u>	<u>2,1</u>	<u>1,5</u>	<u>-0,8</u>	<u>-1,4</u>	<u>-1,0</u>	<u>0,8</u>	0,4	<u>1,3</u>	<u>-0,8</u>	<u>-1,9</u>	<u>-0,9</u>
	relative Differenz	30,6 %	60,9 %	22,4 %	-28,1 %	-45,3 %	-28,8 %	52,5 %	19,7 %	71,4 %	-16,8 %	-35,8 %	-13,7 %
	t-Test p =	0,092	<0,001*	0,009*	0,013*	0,004*	0,005*	0,104	0,433	0,016*	0,188	0,001*	0,086

GSZ = Gesamtschlafzeit

* = signifikante Zusammenhänge, _ = große Effekte

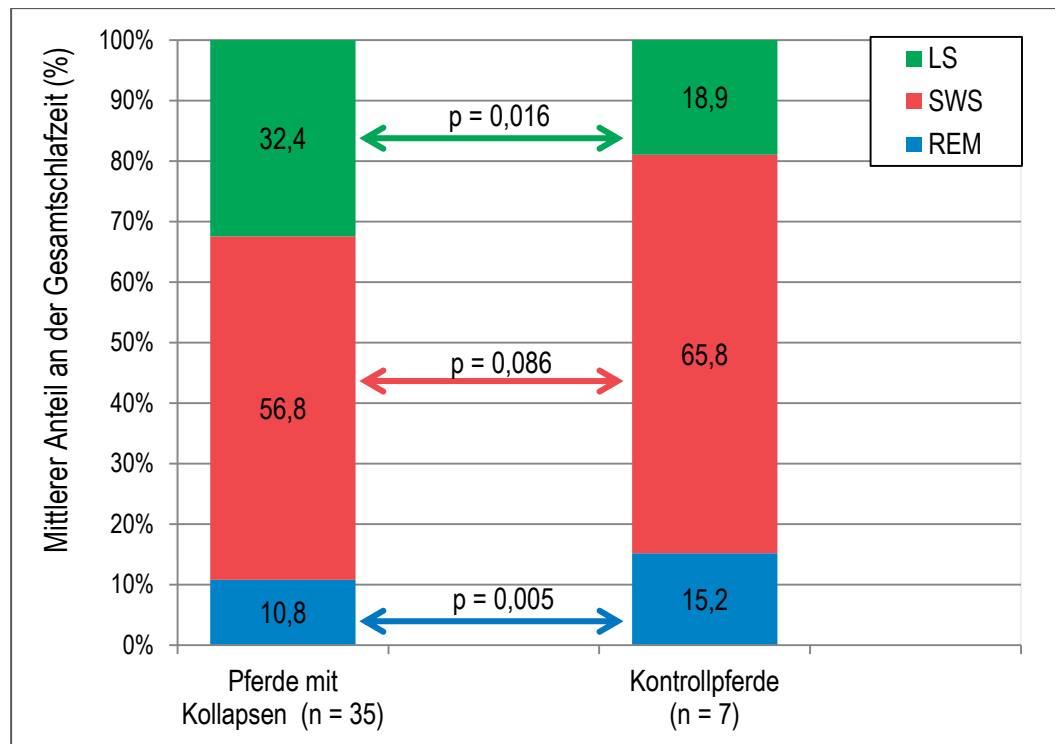


Abbildung 17: Prozentuale mittlere Verteilung der Schlafstadien auf die Gesamtschlafzeit der Pferde mit Kollapsen (n = 35) und der Durchschnittswerte der Kontrollpferde aus der Studie von KALUS (2014) (LS = Leichtschlaf, SWS = slow wave sleep, REM = REM-Schlaf)

Je länger ein Pferd insgesamt schlief, desto mehr Kollapse zeigte es im Untersuchungszeitraum ($\rho = 0,39$; $p = 0,02$). Umgekehrtes gilt sowohl für die relative Wachzeit an der Messzeit ($\rho = -0,44$; $p = 0,008$) als auch für die absolute Wachzeit in Minuten ($\rho = -0,46$; $p = 0,005$), zwischen denen und der Kollapshäufigkeit eine negative Korrelation gezeigt werden konnte. Besonders deutlich ausgeprägt war der Zusammenhang zwischen der Gesamtzahl der Kollapse und der REM-Zeit. So war ein enormer Anstieg der Anfallshäufigkeit mit ansteigender absoluter REM-Zeit in Minuten ($\rho = 0,69$; $p < 0,001$) sowie der REM-Zeit bezogen auf die Messzeit ($\rho = 0,72$; $p < 0,001$) und der REM-Zeit bezogen auf die Gesamtschlafzeit ($\rho = 0,56$, $p = 0,001$) ersichtlich (siehe Abbildung 18). Die Pferde zeigten fast nur während oder kurz vor den Kollapsen kurze REM-Schlafepisoden im Stehen (siehe Abbildung 16 a-f). Des Weiteren war eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Kollapshäufigkeit und dem SWS zu sehen, jedoch nur in Minuten ($\rho = 0,45$; $p = 0,007$) und relativ zur Messzeit ($\rho = 0,48$; $p = 0,004$). Zu dem prozentualen Anteil des Leichtschlafes an der Gesamtschlafzeit war im Gegensatz eine negative Korrelation zu beobachten ($\rho = -0,4$; $p = 0,018$), (siehe Abbildung 19).

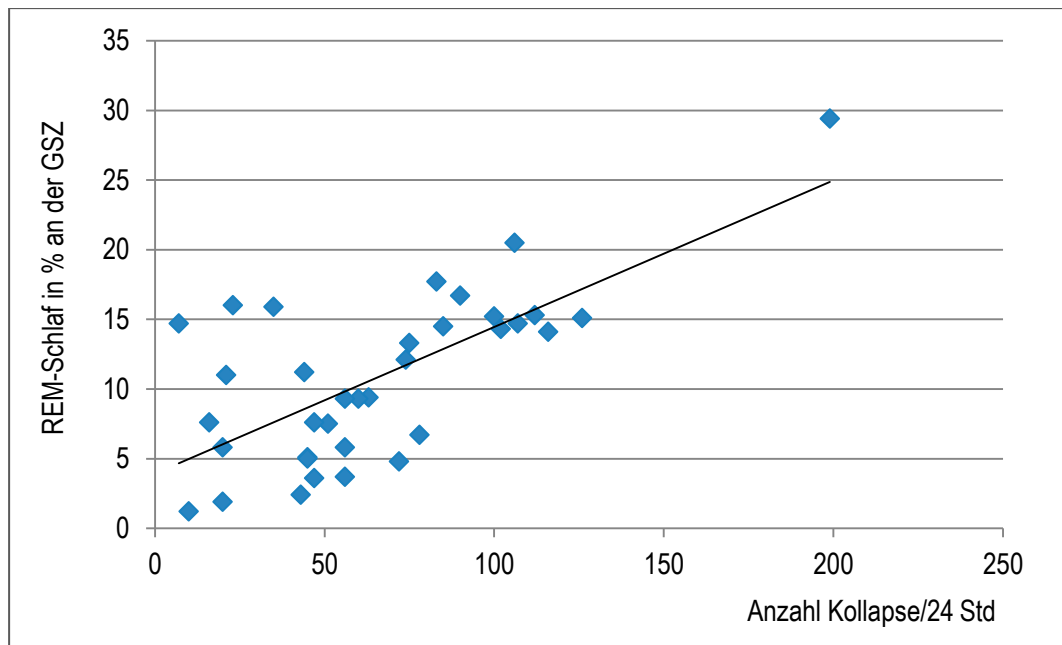


Abbildung 18: Graphische Darstellung der positiven Korrelation zwischen der Anzahl der Kollapse/24 Std und der REM-Schlafzeit in % an der GSZ ($n = 35$); $\rho = 0,56$, $p = 0,001$; GSZ = Gesamtschlafzeit

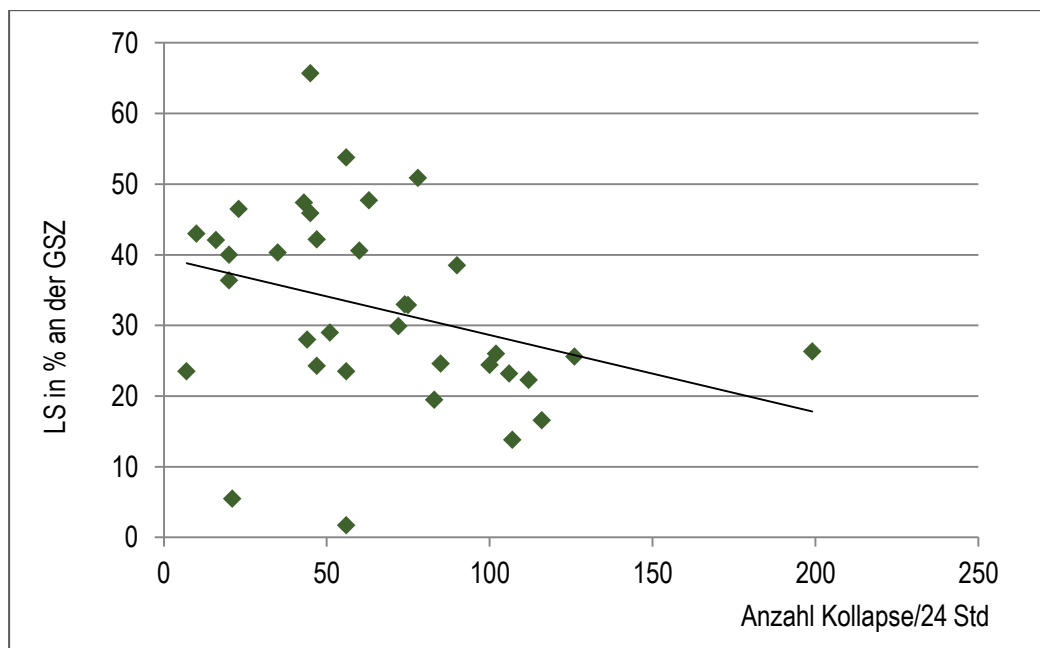


Abbildung 19: Graphische Darstellung der negativen Korrelation zwischen der Anzahl der Kollapse/24 Std und der LS-Zeit in % an der GSZ ($n = 35$); $\rho = -0,4$; $p = 0,018$; LS = Leichtschlaf; GSZ = Gesamtschlafzeit

1.2.3.1. Länge der REM-Phasen

Betrachtet man nur die REM-Phasen der Pferde, die Kollapse zeigten und bei denen nachts polysomnographische Messungen durchgeführt wurden ($n = 35$), so ist ersichtlich, dass die längste REM-Phase im Durchschnitt $5,5 \pm 4,0$ Epochen, das heißt 2 min und 45 s angedauert hat. Im Mittel dauerte die längste REM-Phase der Kontrollpferde $21,1 \pm 3,8$ Epochen, dies entspricht einer durchschnittlichen maximalen REM-Phasenlänge von etwa 10 min und 30 s und ist somit um 73,9 % länger als bei den Pferden mit Kollapsen bei einem gleichzeitig sehr hohen und statistisch signifikanten Effekt ($d = 4,0$; $p < 0,001$). Die mittlere Länge der REM-Phasen der Pferde ohne Kollapse war mit $8,5 \pm 1,6$ Epochen sogar fast viermal so lange und im Durchschnitt um 74,5 % länger ($p < 0,001$; $d = 5,2$) als die der Pferde mit Kollapsen ($2,2 \pm 0,9$ Epochen), (siehe Abbildung 20).

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) mit einem großen Effekt von $d = 2,4$ und einem um 195,7 % höheren Mittelwert war auch bei der Anzahl der REM-Phasen pro Minute zu sehen. Die Pferde mit Kollapsen wiesen einen Mittelwert von $0,10 \pm 0,05$ REM-Phasen pro Minute auf, im Vergleich zu den Pferden ohne Kollapse mit $0,03 \pm 0,01$ REM-Phasen pro Minute. Des Weiteren zeigten Pferde mit Kollapsen durchschnittlich eine um 187,7 % höhere Anzahl von REM-Phasen pro Nacht (siehe Tabelle 18). In Tabelle 19 sind Anzahl und Länge der REM-Phasen pro Pferd aufgeführt und in Abbildung 20 sind die durchschnittlichen Längen der REM-Phasen pro Pferd graphisch dargestellt.

Tabelle 18: Dauer und Anzahl der REM-Phasen der Pferde mit Kollapsen ($n = 35$) und der Durchschnittswerte der Kontrollpferde aus der Studie von KALUS (2014), ($n = 7$)

		Längste REM-Phase/ Nacht (Epochen)	Kürzeste REM-Phase/ Nacht (Epochen)	Durchschnittliche REM-Länge (Epochen)	Anzahl REM- Phasen/ Nacht	Anzahl REM- Phasen/ min
Pferde mit Kollapsen ($n=35$)	Mittel- wert	5,5	1,1	2,2	20,9	0,10
	Standard- abweichung	4,0	0,8	0,9	23,0	0,05
Kontroll- pferde ($n=7$)	Mittel- wert	21,1	2,1	8,5	7,3	0,03
	Standard- abweichung	3,8	0,7	1,6	6,8	0,01
	Cohen's <i>d</i>	-4,0	-1,3	-5,2	1,8	2,4
	relative Differenz	-73,9%	-46,7%	-74,5%	187,7%	195,7%
	t-Test $p =$	< 0,001*	0,006*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*

REM = REM-Schlaf; * = signifikante Zusammenhänge, _ = große Effekte

Tabelle 19: Anzahl und Länge der einzelnen REM-Phasen der Pferde mit Kollapsen (n = 35) und Durchschnittswerte der Pferde aus der Studie von KALUS (2014), (n = 7, Pferd A - G)

Pferd Nr.	REM-Phasen nachts	REM-Phasen/min	Längste REM-Phase (in Epochen)	Kürzeste REM-Phase (in Epochen)	Durchschnittliche Länge REM-Phasen (in Epochen)
1	30	0,19	2	1	1,3
2	51	0,17	6	1	1,8
3	7	0,11	3	1	1,7
4	15	0,06	3	1	1,5
5	3	0,03	3	1	1,7
6	28	0,09	5	1	1,4
7	4	0,03	6	1	2,8
8	12	0,04	8	1	2,8
9	7	0,10	3	1	1,6
10	7	0,09	5	1	2,6
11	23	0,12	6	1	2,4
12	23	0,10	4	1	2,2
13	28	0,11	10	1	2,7
14	30	0,11	6	1	2,9
16	45	0,18	5	1	1,7
17	32	0,15	5	1	1,9
18	23	0,08	9	1	3,6
19	27	0,13	9	1	2,3
20	5	0,08	3	1	1,4
21	5	0,02	1	1	1,0
22	15	0,06	4	1	1,8
23	6	0,03	2	1	1,5
24	10	0,06	22	1	5,1
25	19	0,12	4	1	1,6
26	42	0,17	9	1	3,4
27	23	0,10	4	1	1,8
28	11	0,09	2	1	1,1
29	41	0,18	6	1	2,2
30	29	0,15	5	1	1,9
31	11	0,06	6	1	2,5
32	47	0,18	5	1	1,7
33	27	0,10	4	1	1,6
34	12	0,07	14	1	4,2
36	24	0,11	5	1	2,3
39	8	0,03	4	1	2,3
A	6,25	0,04	24	2	10,6
B	6,75	0,04	19	2	6,8
C	6,5	0,03	24	3	10,8
D	8,25	0,04	21	2	8,6
E	7	0,03	25	2	8,0
F	9,67	0,04	21	3	8,0
G	6,33	0,03	14	1	7,2

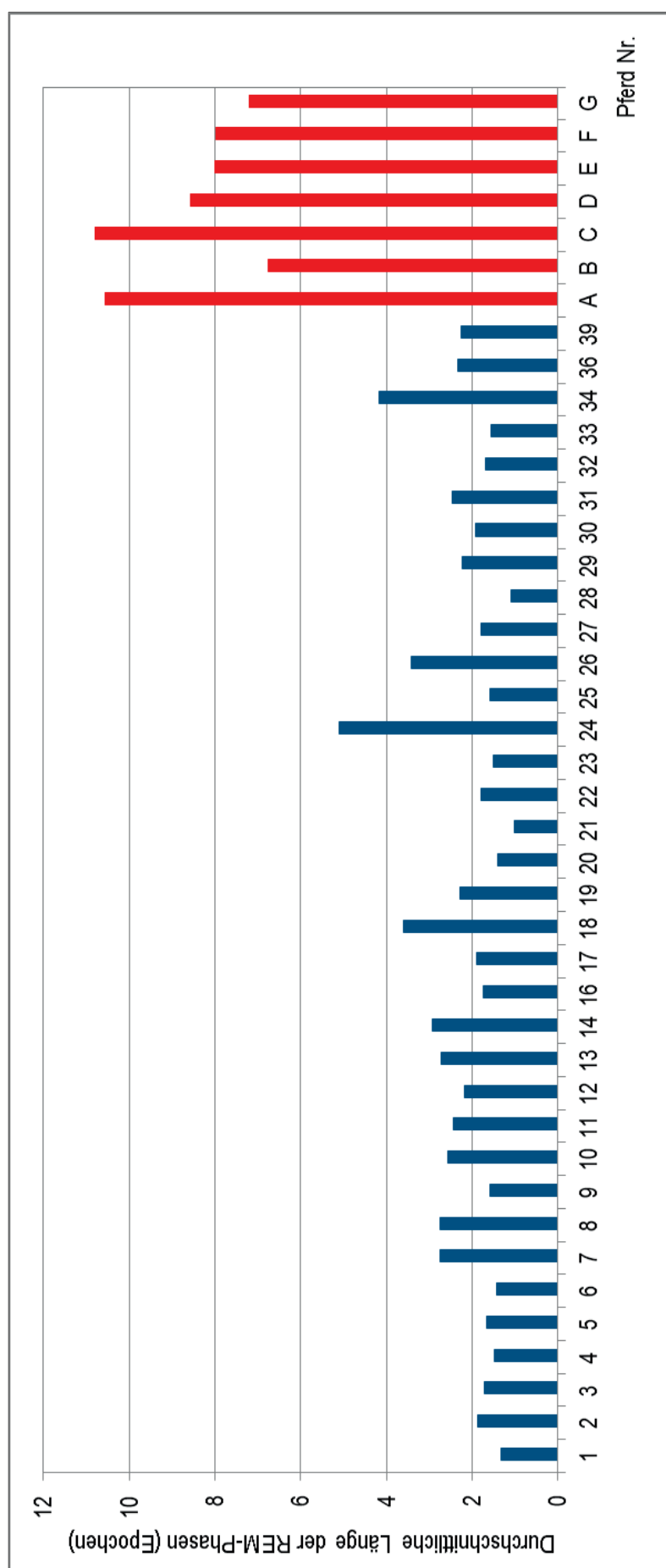


Abbildung 20: Darstellung der mittleren Länge der REM-Phasen pro Pferd von den Pferden mit Kollapsen ($n = 35$) und Durchschnittswerte der Pferde aus der Studie von KALUS (2014), ($n = 7$, Pferd A - G)

1.2.3.2. Schlafstadienwechsel

Der Schlafstadienwechsel/min war bei den Pferden, die in der Beobachtungszeit Kollapse zeigten und bei denen nachts Messungen gemacht wurden ($n = 35$) mit einem Mittelwert von $0,30 \pm 0,09$ fast doppelt so hoch wie bei den Kontrollpferden mit „normalem“ Schlafverhalten ($0,18 \pm 0,03$; ($n = 7$)). Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$) bei einer hohen Effektgröße von $d = 1,9$. Betrachtet man die relative Differenz, so war der Schlafstadienwechsel/min bei den Pferden, die Kollapse zeigten, um 64,6 % höher als bei den Kontrolltieren. Darüber hinaus war eine positive Korrelation zwischen dem Schlafstadienwechsel/min und der Anzahl der individuellen Kollapse/24 Stunden ersichtlich ($\rho = 0,37$; $p = 0,028$).

1.2.4. Charakterisierung der Kollapse

Alle Kollapse, die sich während der polysomnographischen Messungen ereigneten ($n = 1.882$), wurden genauer charakterisiert. Sie wurden in verschiedene Schweregrade eingeteilt und die Schlafstadien wurden sowohl in den Epochen der Kollapse als auch in den Epochen bis zu 2 Minuten vor und nach der Epoche eines Kollapses bestimmt.

1.2.4.1. Schweregrade

Die Einteilung in Schweregrade erfolgte anhand des Schemas in Tabelle 14 (siehe III.4.3) in die Grade 1 bis 4. Über die Hälfte der Kollapse ($n = 1.008$; 53,6 %) wurden als Grad 1 klassifiziert. Grad 2 kam am zweithäufigsten vor ($n = 767$; 40,8 %), gefolgt von Grad 3 mit nur 5,4 % ($n = 102$). Kollapse des Grades 4 traten nur äußerst selten auf ($n = 5$; 0,3 %). Auf den Abbildungen 21 a-e sind verschiedene Kollapsgrade zu erkennen, die Fotoreihen zeigen Momentaufnahmen der Überwachungskameras



Abbildung 21 a): Unvollständiger atonischer Kollaps, Grad 1



Abbildung 21 b): Unvollständiger atonischer Kollaps mit gestreckten Vordergliedmaßen, Grad 2

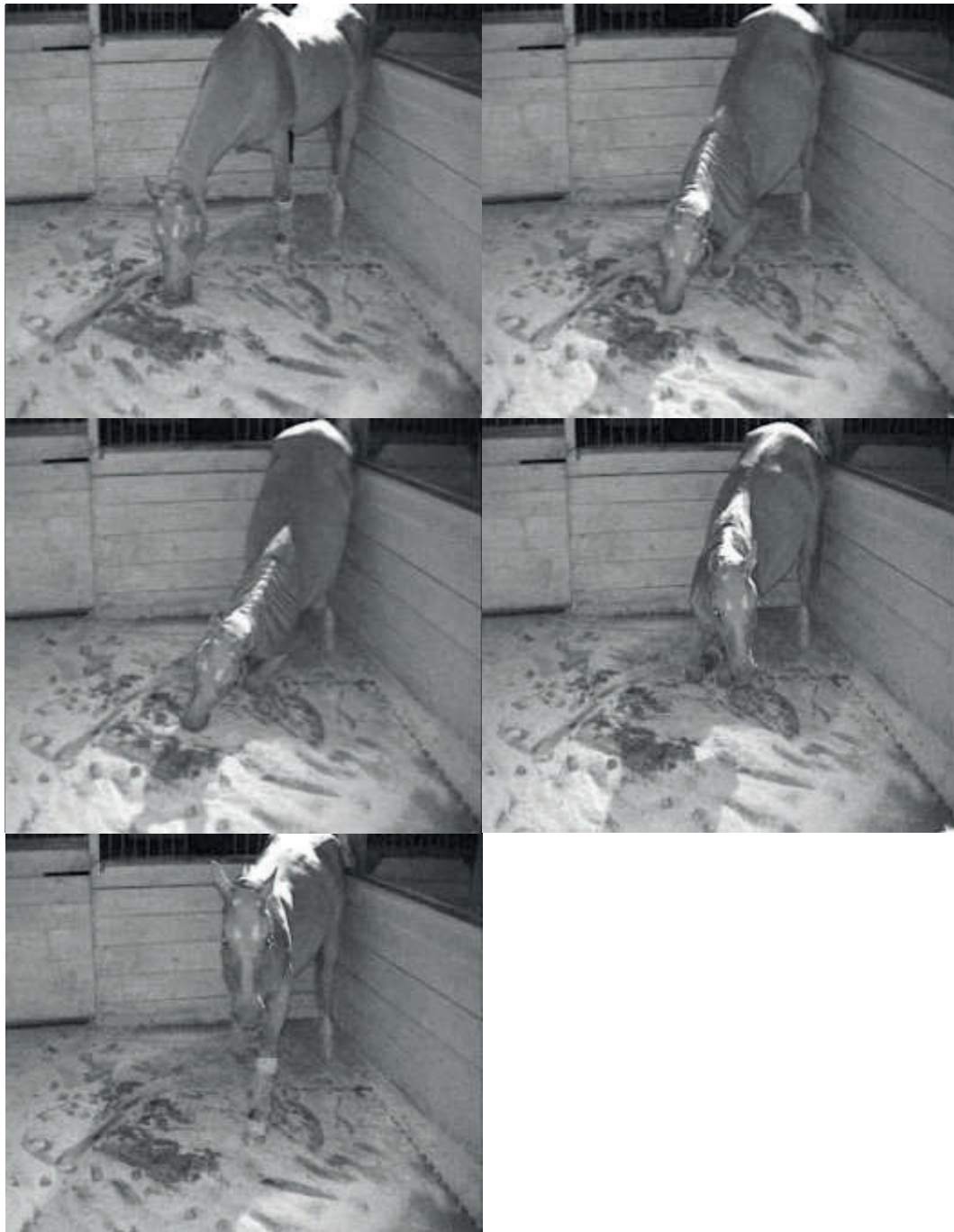


Abbildung 21 c): Unvollständiger atonischer Kollaps mit Fallen auf die Karpalgelenke, Grad 3



Abbildung 21 d): Unvollständiger atonischer Kollaps, Grad 3





Abbildung 21 e): Vollständiger atonischer Kollaps, Grad 4

1.2.4.2. Zeitliche Verteilung der Kollapse

Wie in den Schlafprofilen der Pferde mit Kollapsen zu sehen ist (Abbildung 16 a-f), treten oft mehrere Kollapse hintereinander in kurzen zeitlichen Abständen auf, gefolgt von einer mehr oder weniger langen Pause, auf die wiederum mehrere Kollapse folgen. Es war zu beobachten, dass die Pferde häufig nach den „schwachen“ Kollapsen (Grad 1 und 2) weiterhin in einem schläfrigen Zustand verblieben und oft erst nach mehreren dieser oder einem stärkeren Kollaps aufzuwachen schienen. Es gab aber auch Kollapse, die unmittelbar auf eine „ruhige Aktivität“ wie z. B. Fressen folgten, wobei ein Teil der betroffenen Pferde die Futteraufnahme nach dem Kollaps sofort wieder fortsetzte.

Im Folgenden wird jeder, mittels der Polysomnographie aufgezeichnete Kollaps ($n = 1.882$), für sich betrachtet und in diesem Zusammenhang als „Bezugskollaps“ bezeichnet. Als Epoche 0 wird der 30-Sekunden-Abschnitt bezeichnet, in dem der „Bezugskollaps“ stattfand. Die Wahrscheinlichkeiten für weitere Kollapse in den Epochen von 2 Minuten vor (Epochen -2 bis -0,5) bis zu 2 Minuten nach dieser Epoche 0 (Epochen 0,5 bis 2) sind in Tabelle 20 und in Abbildung 22 graphisch dargestellt.

Tabelle 20: Wahrscheinlichkeiten und Standardabweichungen für das Auftreten eines weiteren Kollapses während der Epoche eines „Bezugskollapses“ (Epoche 0) und in den jeweils 4 Epochen vor und nach der Epoche, in der der „Bezugskollaps“ stattfand

Epoche	-2	-1,5	-1	-0,5	0	0,5	1	1,5	2
Wahrscheinlichkeit für einen weiteren Kollaps	0,26	0,33	0,46	0,63	0,42	0,63	0,46	0,33	0,26
Standardabweichung	0,57	0,62	0,71	0,75	0,61	0,75	0,71	0,62	0,55

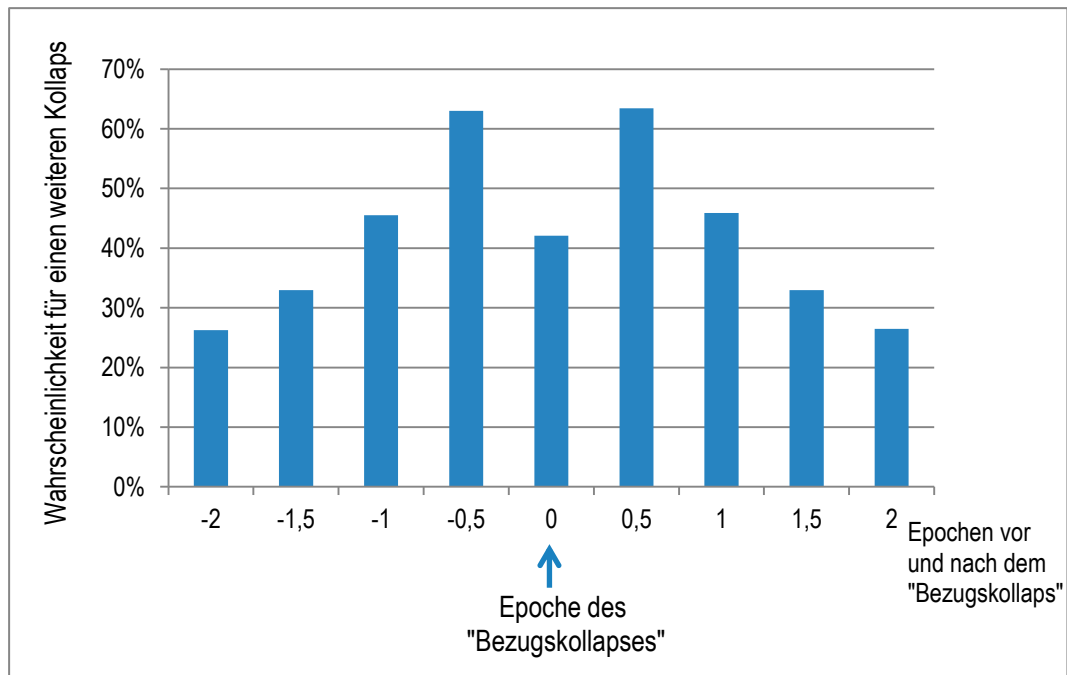


Abbildung 22: Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines weiteren Kollapses während der Epoche eines „Bezugskollapses“ (Epoche 0) und in den jeweils 4 Epochen vor und nach der Epoche, in der der „Bezugskollaps“ stattfand (n = 1.882 „Bezugskollaps“)

Die Wahrscheinlichkeit in der Epoche 2 bzw. in der Epoche -2 lag bei jeweils 26 % (0,26), somit ereignete sich bei ca. jedem 4. „Bezugskollaps“ in der Epoche 2 Minuten vor oder 2 Minuten nach dem „Bezugskollaps“ noch ein weiterer Kollaps. In der Epoche unmittelbar vor oder nach der Epoche des „Bezugskollapses“ lag die Wahrscheinlichkeit für einen weiteren Kollaps bei über 60 %. Der Wert von 0,42 bzw. 42 % in der Epoche des „Bezugskollapses“ (Epoche 0) resultiert daraus, dass in einem Intervall von einer halben Minute (Epoche) teilweise mehrere Kollapse vorkamen.

1.2.4.3. Schlafstadien vor, während und nach den Kollapsen

Werden den Epochen von 2 Minuten vor bis zu 2 Minuten nach den Epochen der „Bezugskollaps“ die entsprechenden Schlafstadien zugeordnet, so fällt auf, dass die verschiedenen Schlafstadien um den Zeitpunkt der Kollapse insgesamt sehr schnell durchlaufen wurden. Während der Epoche des „Bezugskollapses“ (Epoche 0) befanden sich die meisten der Pferde (86,7 %, n = 1.632 Anfälle) im REM-Schlaf. Vor dem „Bezugskollaps“ zeigten deutlich mehr Pferde SWS als nach dem Kollaps. Gegen Ende der Beobachtungsphase stieg das Auftreten des SWS jedoch wieder an. Nach dem „Bezugskollaps“ kam es etwas häufiger zu Leichtschlaf oder Wachphasen. Etwa 80 % der

Pferde schliefen bereits 2 Minuten vor der Epoche des „Bezugskollapses“ und ungefähr 70 % der Pferde wachten auch nach dem Kollaps nicht auf (siehe Abbildung 23, Tabelle 21).

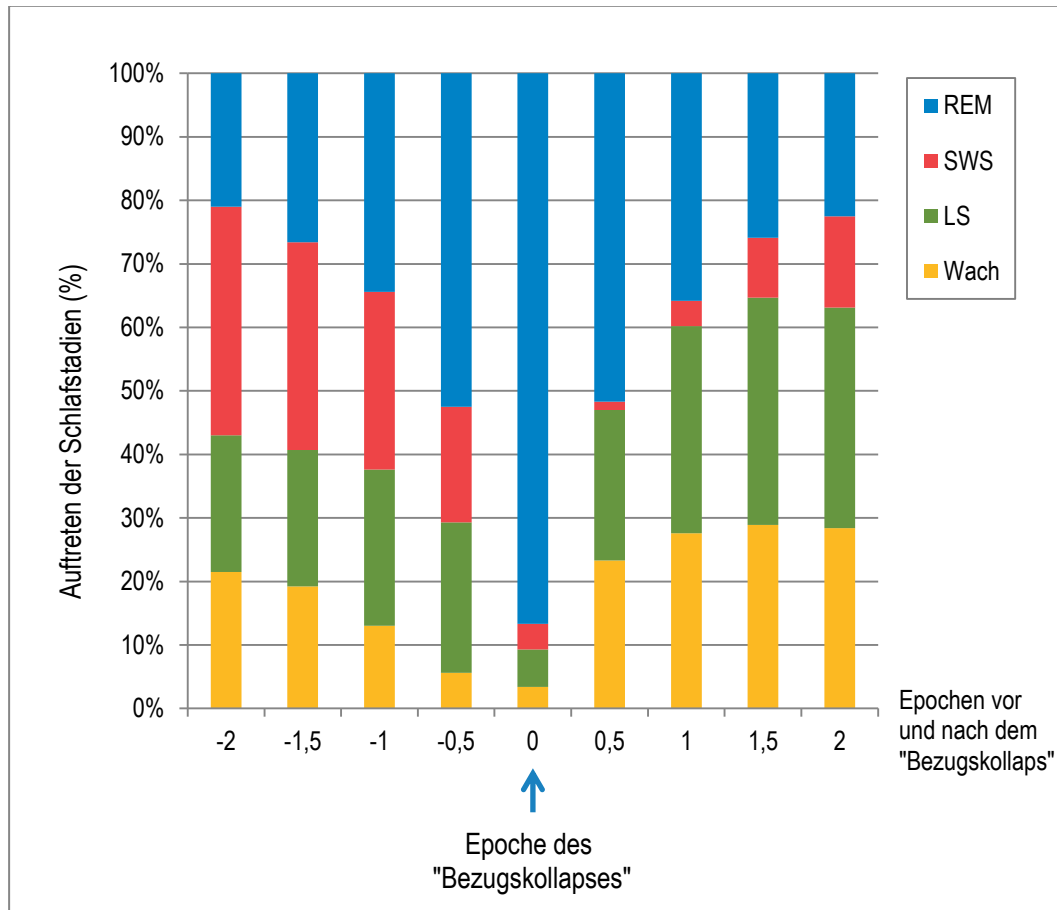


Abbildung 23: Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung der Schlafstadien während der Epoche eines „Bezugskollapses“ (Epoche 0) und in den jeweils 4 Epochen vor und nach der Epoche, in der der „Bezugskollaps“ stattfand (n = 1.882 „Bezugskollapse“), (LS = Leichtschlaf, SWS = slow wave sleep, REM = REM-Schlaf)

Tabelle 21: Prozentuale Verteilung der Schlafstadien während der Epoche eines „Bezugskollapses“ (Epoche 0) und in den jeweils 4 Epochen vor und nach der Epoche, in der der „Bezugskollaps“ stattfand (n = 1.882 „Bezugskollaps“)

Epoche		-2	-1,5	-1	-0,5	0	0,5	1	1,5	2
Auftreten der Schlafstadien (%)	Wach	21,5	19,2	13,0	5,6	3,4	23,3	27,6	28,9	28,4
	LS	21,5	21,5	24,6	23,7	5,9	23,7	32,6	35,8	34,7
	SWS	36,0	32,7	28,0	18,2	4,0	1,3	4,0	9,4	14,4
	REM	21,0	26,6	34,4	52,5	86,7	51,7	35,8	25,9	22,5

LS = Leichtschlaf, SWS = slow wave sleep, REM = REM-Schlaf

250 (13,3 %) der 1.882 Kollapse erfolgten in einer Epoche, die nicht als REM-Schlaf gewertet wurde. 77 dieser 250 Kollapse (4,1 %) ging eine Epoche mit REM-Schlaf (Epoche -0,5) voran und bei 16 der übrigbleibenden 173 Kollapse (0,9 %) war die Epoche -1 als REM-Schlaf gewertet worden. Betrachtet man die Kollapse pro Pferd, so gab es kein Pferd, bei dem nicht mindestens die Hälfte aller individuellen Kollapse in einer REM-Epoche vorkam (Tabelle 22, Abbildung 24 a-d). Im Mittel erfolgten $85,7 \pm 12,9$ % der Kollapse pro Pferd ($n_{\text{gesamt}} = 1.882$) in einer als REM-Schlaf gewerteten Epoche.

Tabelle 22: Anteil der Kollapse pro Pferd (%), die in einer REM-Epoche vorkamen ($n_{\text{gesamt}} = 1.882$ Kollapse)

Pferd Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
% Kollapse im REM	67,9	87	56,5	54,3	100	50,7	76,9	89,1	87,5	84,2
Pferd Nr.	11	12	13	14	16	17	18	19	20	21
% Kollapse im REM	79	91,7	91,4	95,6	94,4	82,8	95,3	92,4	83,3	66,7
Pferd Nr.	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
% Kollapse im REM	97,6	83,3	100	97	97,3	93,3	83,3	87,7	97,3	92
Pferd Nr.	32	33	34	36	37	38	39			
% Kollapse im REM	86,1	80,9	71,4	89,3	100	100	88,2			

REM = REM-Schlaf

In Tabelle 23 sind die Schlafstadien während der Kollapse nach Schweregraden aufgeführt. Es ist auffällig, dass die relative Häufigkeit an wachen Epochen mit dem Schweregrad der Kollapse stark anstieg ($\rho = 1$, $p < 0,001$). Bei 19 % ($n = 19$) der schweren Kollapse (Grad 3 und 4) wurde die Epoche als wach gewertet. Der Anteil an REM-Epochen war bei den Anfällen mit leichten Graden (1 und 2) etwas höher als bei den Schweregraden 3 und 4.

Tabelle 23: Schlafstadien während der Epochen, in denen Kollapse stattfanden, eingeteilt nach den Schweregraden der Kollapse ($n = 1.882$)

		Schlafstadium				Gesamt	
		Wach	LS	SWS	REM		
Schweregrad	1	Anzahl	16	66	53	873	1.008
		%	1,6 %	6,5 %	5,3 %	86,6 %	100,0 %
	2	Anzahl	29	41	22	675	767
		%	3,8 %	5,3 %	2,9 %	88,0 %	100,0 %
	3	Anzahl	18	3	1	80	102
		%	17,7 %	2,9 %	1,0 %	78,4 %	100,0 %
	4	Anzahl	1	0	0	4	5
		%	20,0 %	0,0 %	0,0 %	80,0 %	100,0 %
	Gesamt	Anzahl	64	110	76	1.632	1.882
		%	3,4 %	5,8 %	4,0 %	86,7 %	100,0 %

LS = Leichtschlaf, SWS = slow wave sleep, REM = REM-Schlaf

Die folgenden Abbildungen (24 a – d) zeigen Beispiele der polysomnographischen Aufzeichnungen während eines oder mehrerer Kollapse.

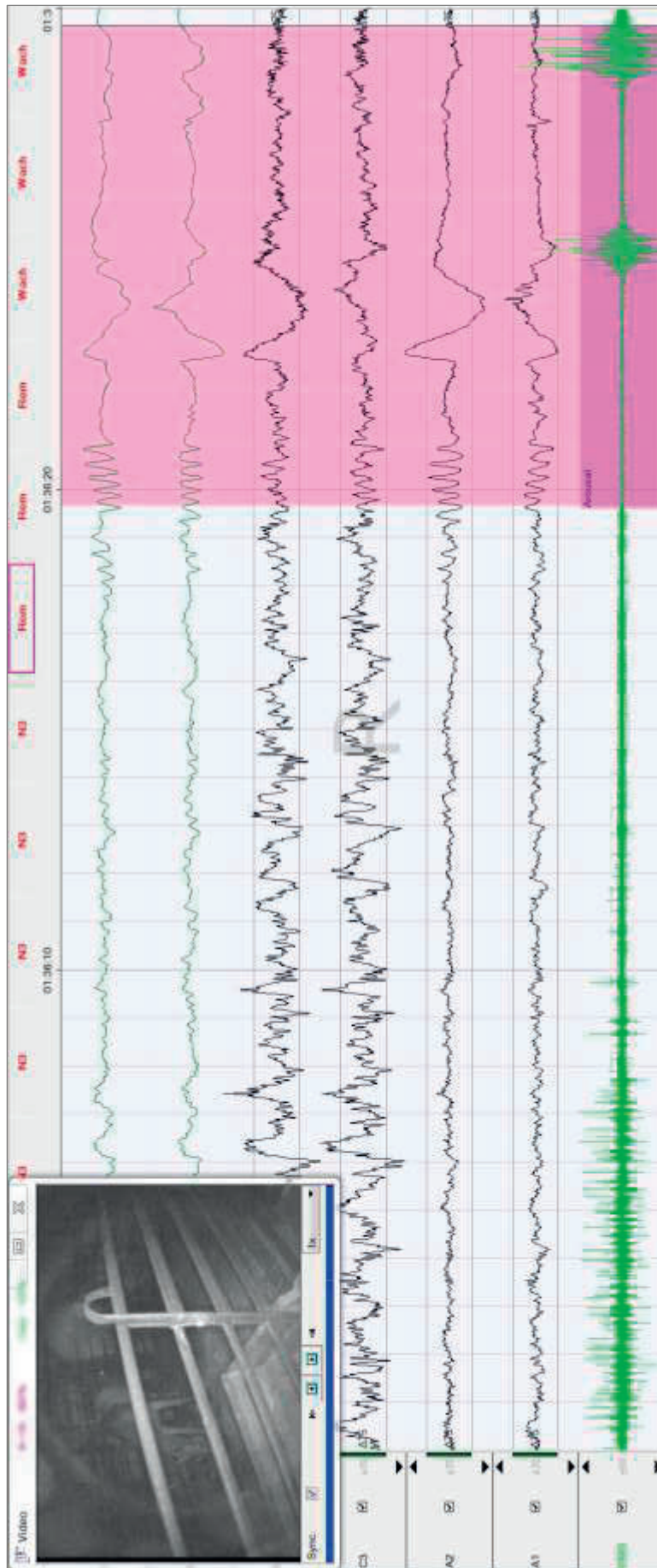


Abbildung 24 a): Polysomnographisches Bild einer Epoche: man sieht deutlich den Übergang vom SWS zum REM-Schlaf während des Kollapses (Grad 1); es ist immer eine Epoche (30-Sekunden-Abschnitt) dargestellt, die x-Achse stellt die Zeitlinie dar; auf der y-Achse sind von oben nach unten in dunkelgrün die Ableitungen des rechten und linken Auges (EOG R, EOG L), in schwarz die Ableitungen der EEG-Elektroden (C4 = EEG3, C3 = EEG4, A2 = EEG5, A1 = EEG6) und ganz unten in hellgrün der Ausschlag des EMGs dargestellt; die Zeitabschnitte während der Kollapse sind pink markiert; in der Ecke ist eine Momentaufnahme der synchronisierten Kamera zu sehen

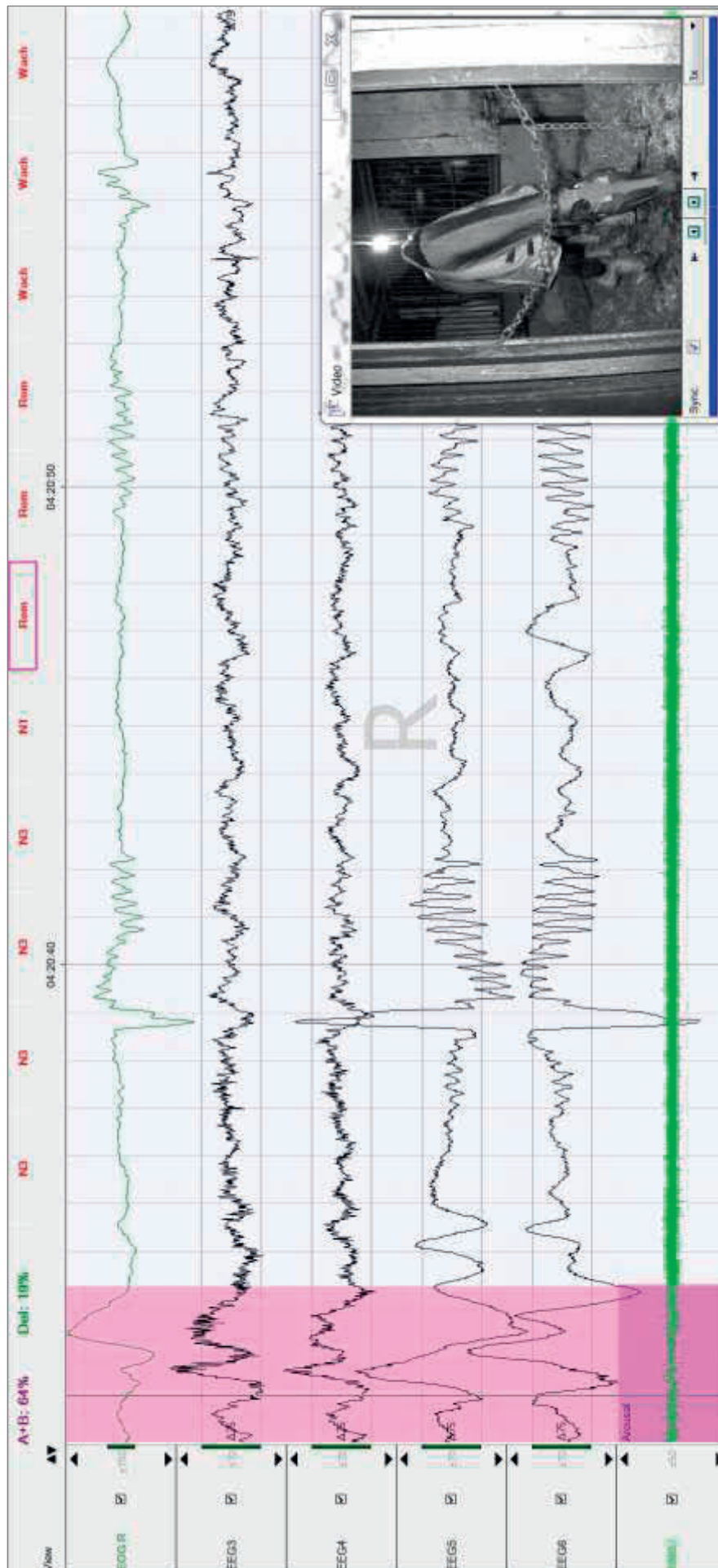


Abbildung 24 b): Polysomnographisches Bild einer Epoche: Kollaps (Grad 2) im REM-Schlaf; die Ableitung EOG L wurde manuell ausgeblendet, da kein Kontakt mehr bestand

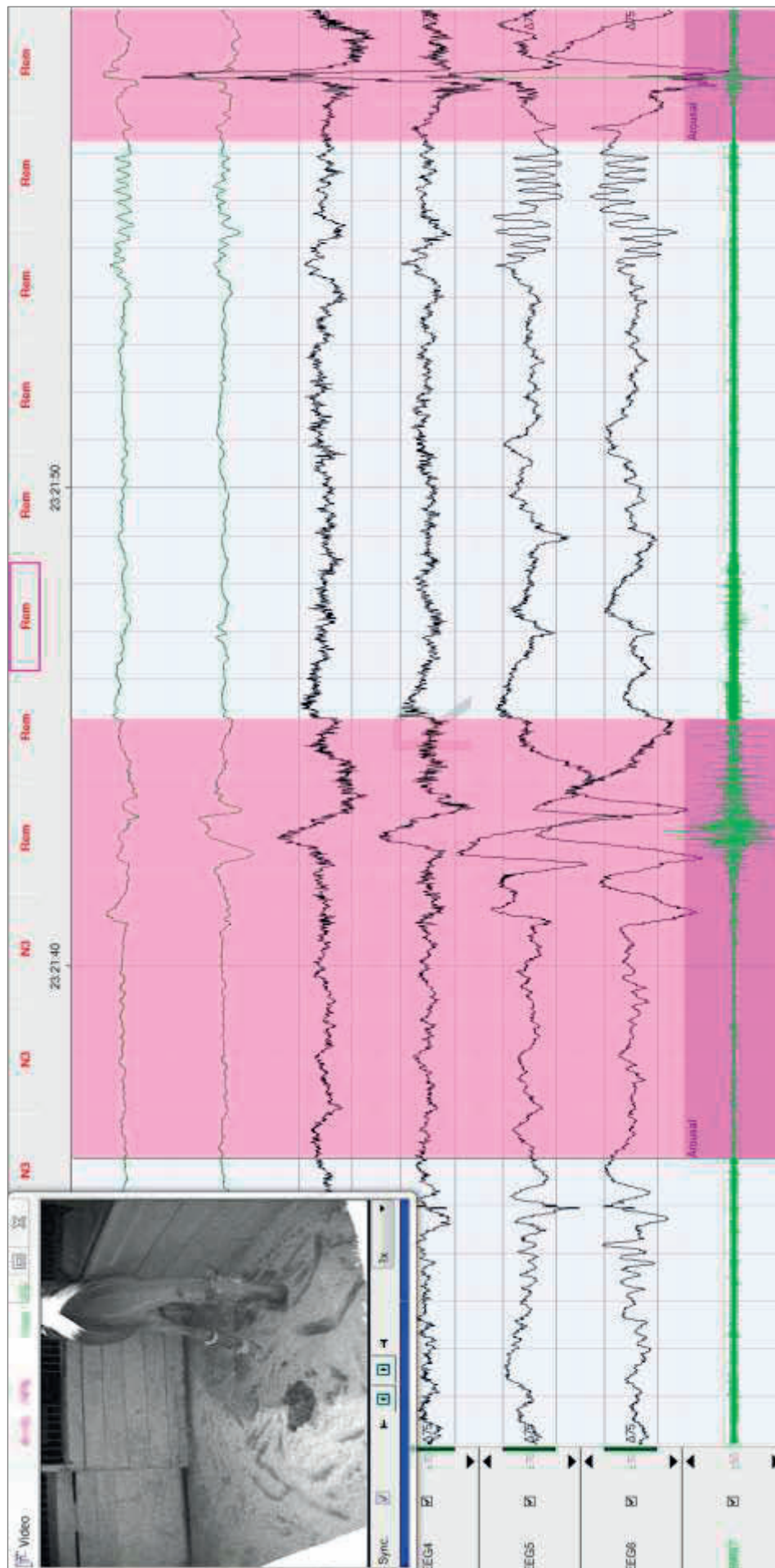


Abbildung 24 c): Polysomnographisches Bild einer als REM-Schlaf gewerteten Epoche: 2 Kollapse (Grad 2 und Grad 3) im REM-Schlaf

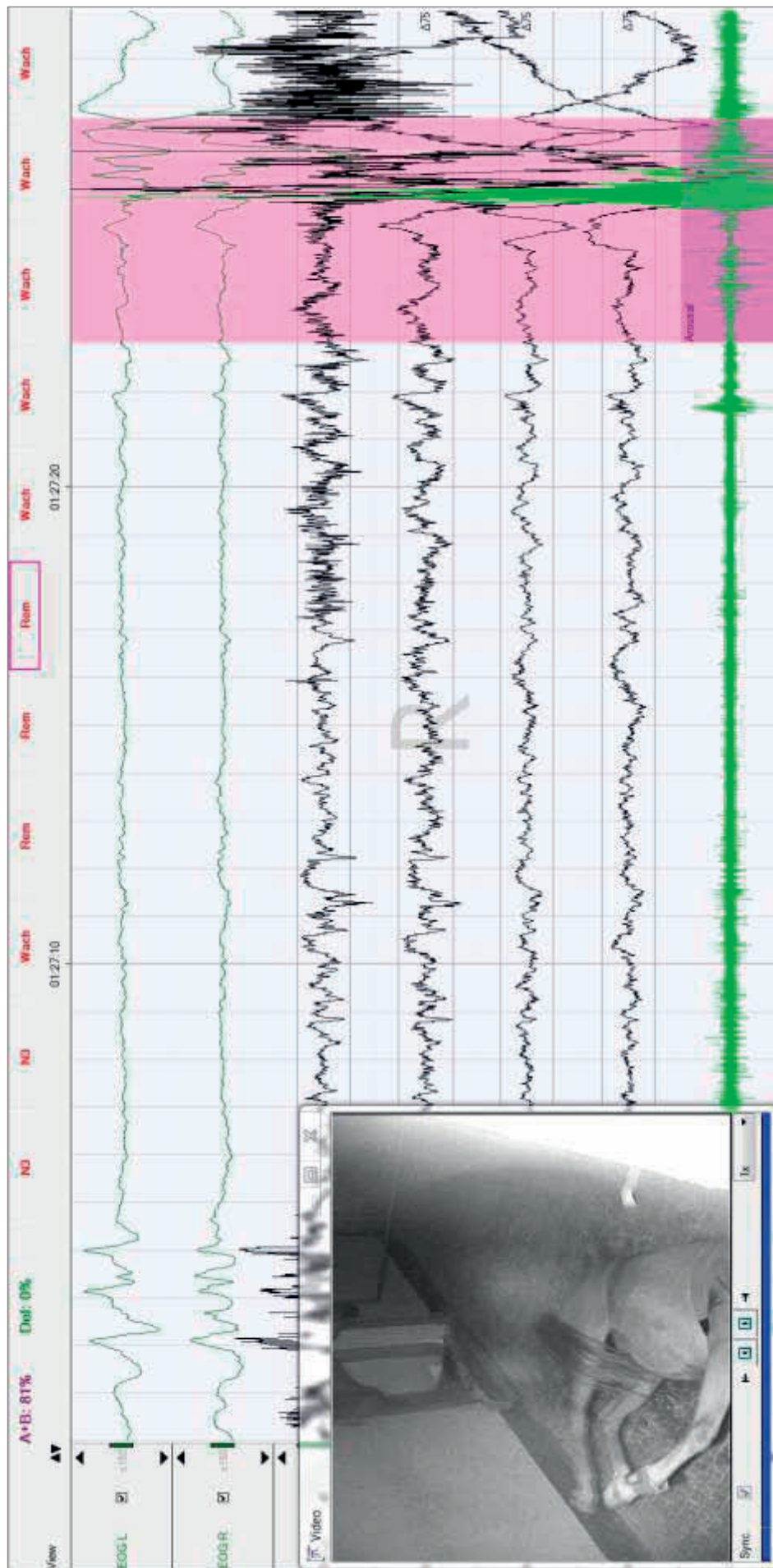


Abbildung 24 d): Polysomnographisches Bild einer als REM-Schlaf gewerteten Epoche: Kollaps Grad 4

1.2.4.4. Länge der Kollapse

Die Länge der 1.882 Kollapse, die mittels der Polysomnographie aufgezeichnet wurden, reichte von 1 s bis zu 67 s mit einem Mittelwert von $6,0 \pm 1,9$ s. Die durchschnittliche Länge des kürzesten Kollapses pro Pferd lag bei $2,7 \pm 0,9$ s (Median: 3 s, Minimum: 1 s, Maximum: 6 s) und die des längsten Kollapses bei $18,3 \pm 12,0$ s (Median: 16 s, Minimum: 5 s, Maximum: 67 s). Es war auffällig, dass einige Pferde vermehrt sehr lange Kollapse zeigten und andere vermehrt eher kurze.

Je mehr Kollapse das Pferd im Beobachtungszeitraum zeigte, desto länger war der längste Kollaps ($\rho = 0,39$; $p = 0,018$). Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Kollapse und der durchschnittlichen Kollapslänge festgestellt werden ($\rho = -0,06$; $p = 0,75$).

1.3. Follow-Up der an der Studie teilnehmenden Pferde

24 von 39 Pferdebesitzern gaben ein Feedback nach der Studie. Pferd 15, das im Untersuchungszeitraum keine Kollapse zeigte und normal im Liegen schlief, zeigte auch nach den Untersuchungen keine Kollapse. Sieben der Pferde wurden inzwischen euthanasiert. Gründe der Euthanasie waren massive arthrotische Veränderungen in der Brustwirbelsäule (Pferd 29), Arthrosen in den Gliedmaßen (Pferd 6) und ein Ovar tumor und Arthrosen bei Pferd 3. Pferd 5 erlitt infolge eines Kollapses schwerwiegende Verletzungen, Pferd 30 eine Gliedmaßenfraktur. Ein Wallach (Pferd 9) war aufgrund der andauernden Stürze lahm und nicht mehr reitbar. Er hatte sich zusätzlich sehr im Wesen verändert, war sehr apathisch geworden und wurde aufgrund dessen euthanasiert. Ein weiteres Pferd (Pferd 22) wies ein sehr unkontrolliertes Verhalten auf, rannte sowohl auf der Koppel als auch in der Box ständig ohne sichtbaren Auslöser hin und her und wurde euthanasiert, weil sich dieses Verhalten verschlimmerte.

Bei 3 Pferden (Pferd 8, 12, 21) war die Symptomatik zum Zeitpunkt des Feedbacks unverändert, allerdings waren keine Änderungen hinsichtlich der Haltungsbedingungen erfolgt und es waren keine medikamentösen Therapieversuche unternommen worden. Bei einem der Pferde (Pferd 21) wurden die Kollapse sogar häufiger und heftiger. Eine Stute (Pferd 27) zeigte in den warmen Monaten eine Besserung. Hierbei war auffällig, dass sie sich auf der Weide hinlegte und dort schlief.

Es wurde von Therapieversuchen mit Acepromacin (Pferd 16), Weißdorn (Pferd 16, 31), Johanniskraut (Pferd 16), homöopathischen Medikamenten (Pferd 14, 16), Bachblüten (Pferd 16), Akupunktur (Pferd 16, 31), Chiropraktik (Pferd 21), Physiotherapie und

Osteopathie (Pferd 31) berichtet, die jedoch keine Besserung brachten. Ein Pferd zeigte eine deutliche Besserung auf Schüssler Salze (Pferd 1) und einem schien es mit Bachblüten besser zu gehen (Pferd 27). Bei Pferd 31 und 13 blieb eine Imipramin-Therapie ohne Erfolg, bei einem dritten Pferd zeigte sich auf Imipramin nur anfangs eine deutliche Besserung (Pferd 16) und ein viertes Pferd zeigte eine länger anhaltende Besserung unter Imipramingabe (Pferd 39). Bei einem weiteren Pferd (Pferd 32) zeigte sich eine geringgradige Besserung auf Imipramin.

Drei Pferde reagierten positiv auf einen Einstreuwechsel bzw. vermehrte Einstreu und schienen häufiger im Liegen zu schlafen (Pferd 3, 25, 37). Sie zeigten jedoch weiterhin Kollapse, wenn auch weniger. Bei 3 weiteren Pferden konnte durch vermehrte Einstreu keine Besserung der Symptomatik erzielt werden (Pferd 9, 16, 27).

Ein Stallwechsel wurde bei 6 Pferden vorgenommen. Pferd 1 und Pferd 14 zeigten daraufhin eine geringgradige Besserung. Bei einem anderen Pferd (Pferd 13) wurde die Symptomatik nach einem Stallwechsel anfangs schlimmer, doch dann deutlich besser und weitere 3 Pferde (Pferd 11, 28, 35) sind seit einem Stallwechsel völlig symptomfrei.

1.4. Pathologische Untersuchungen

Bei den Pferden 22 und 30 wurde nach der Euthanasie eine pathologische Untersuchung des Gehirns durchgeführt. Bei beiden Gehirnen zeigten sich keine makroskopischen Veränderungen im Bereich der Gehirnwindungen, -furchen oder -spalten. Es waren keine meningealen Veränderungen zu erkennen und die Gehirnnerven, das Gefäßsystem und das Ventrikelsystem erschienen ebenso unverändert.

Mikroskopisch konnten bei Pferd 22 vaskuläre Mineralisationen (Siderokalzinose) im Corpus striatum, im Nucleus dentatus und im Kleinhirndach festgestellt werden. Ferner waren geringgradige chronische, oligofokale, entzündliche Veränderungen im Kleinhirndach und im Thalamus zu erkennen. Pferd 30 zeigte ebenfalls geringgradige vaskuläre Mineralisationen im Bereich des Nucleus basalis und außerdem ein Cholesterol-Granulom in der Großhirnrinde auf Höhe des Frontallappens.

Im Bereich des Hypothalamus waren bei beiden Pferden keine pathologischen Veränderungen zu sehen.

V. DISKUSSION

Das Thema „Narkolepsie bei Pferden“ wurde zeitgleich von zwei Doktorandinnen bearbeitet. Die Auswertung des Online-Fragebogens und der klinischen Untersuchungen der ausgewählten Pferde und deren Haltungsbedingungen wurde bereits veröffentlicht (KIEFNER, 2016: „Untersuchungen zu Schlafstörungen beim Pferd: Narkolepsie versus Schlafmangel“). Da es sich bei den Untersuchungen vor Ort um dieselben 39 Pferde handelt, werden im Folgenden auch die Methoden und Ergebnisse von KIEFNER (2016) in die Diskussion einbezogen.

1. Diskussion der Methodik

1.1. Aufruf und Online-Umfrage

Auf einen Aufruf in der Pferdezeitschrift CAVALLO hin meldeten sich unerwartet viele Pferdebesitzer ($n = 177$) von an „Narkolepsie“ leidenden Pferden. Daraufhin wurde ein Online-Fragebogen mit 41 Fragen entworfen und der Link per Email an die Besitzer geschickt.

In der Veterinärepidemiologie sind Fragebögen inzwischen zu einem gebräuchlichen Messinstrument für die Datenerhebung geworden (MAYER, 2008; BECHTER, 2014). Mögliche Kritikpunkte an dieser Art der Umfrage sind die Auflagenzahl, die regionale Verteilung der Zeitschrift und die Anzahl der Pferdebesitzer ohne Internetzugang. Jedoch lag der Anteil an Online-Nutzern bereits im Jahre 2011 in der Altersgruppe zwischen 14 und 49 Jahren bei über 90 % (VAN EIMEREN und FREES, 2011) und das Ziel des Aufrufes und der Online-Umfrage war primär die Rekrutierung von Probanden für die Studie und nicht die Darstellung einer repräsentativen geographischen Verteilung von betroffenen Pferden (siehe KIEFNER, 2016).

1.2. Datenerhebung vor Ort

1.2.1. Auswahl der Probanden für die Untersuchungen vor Ort

Die Vorauswahl der Probanden für die Untersuchungen vor Ort fand aufgrund der Angabe „mehrmals täglich“ bei der Frage nach der vermuteten Anfallshäufigkeit statt. Diese Besitzer wurden dann angerufen und nach dem Gehorsam ihres Pferdes (Handling am Kopf) und den örtlichen Gegebenheiten befragt, da sich die Pferde aufgrund der Technik über Nacht in einem nicht allzu großen, überdachten Bereich befinden mussten. Ein

Stromanschluss und überdachte Abstellmöglichkeiten für die technischen Geräte mussten sich in unmittelbarer Nähe befinden. Die Auswahl der vor Ort untersuchten Probanden erfolgte somit anhand relativ klar definierter Kriterien und ohne dass die Besitzer oder Pferde vorher persönlich bekannt waren.

Die Fallzahl von 39 vor Ort untersuchten Pferden in dieser Untersuchung liegt deutlich über den Fallzahlen bisheriger Studien zur Narkolepsie des Pferdes. Bei diesen Studien handelt es sich meist nur um Fallberichte mit 1-5 Tieren (SHEATHER, 1924; FOUTZ et al., 1980; SWEENEY et al., 1983; DREIFUSS und FLYNN, 1984; LUNN et al., 1993; PECK et al., 2001; BATHEN-NÖTHEN et al., 2009; PICHON, 2011; LUDVIKOVA et al., 2012).

1.2.2. Durchführung der Untersuchungen vor Ort

Die Studie wurde gemeinsam von 2 Tierärztinnen durchgeführt. Die Untersuchungen vor Ort erfolgten jeweils nur von einer Tierärztin. Die klinischen Untersuchungen wurden anhand von vorher angefertigten standardisierten Untersuchungsprotokollen durchgeführt (siehe Anhang 6 und 7) und das Blut für die Blutuntersuchungen wurde unter den gleichen Bedingungen in dasselbe Labor geschickt. Somit wurde eine gute Qualität der erhobenen Daten und eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse gesichert (siehe KIEFNER, 2016).

1.2.2.1. 24-Stunden-Überwachung

Die Entscheidung zwischen Kamera- oder Direktüberwachung wurde jeweils vor Ort anhand der örtlichen Gegebenheiten und des normalen Tagesablaufes der Pferde getroffen. Ziel war es, das einzelne Pferd so wenig wie möglich in seinem normalen Verhalten einzuschränken. Das Hauptaugenmerk bei der 24-Stunden-Überwachung lag zum einen auf dem Liege- und Wälzverhalten, zum anderen wurden Kollapse dokumentiert und einem Zeitabschnitt von jeweils einer halben Stunde zugeordnet. Da die Beobachtungen und auch die Auswertungen der Videoaufnahmen immer nur von einer Person durchgeführt wurden, ist eine gewisse Subjektivität nicht auszuschließen. Diese hält sich jedoch aufgrund der klar definierten zu erfassenden Ereignisse in Grenzen.

1.2.2.2. Polysomnographie

Die Polysomnographie ist in der Humanmedizin das Mittel der Wahl zur Diagnostik von Schlafstörungen (KUSHIDA et al., 2005) und die Schlafstadien werden nach den standardisierten ubiquitär geltenden Regeln der AASM eingeteilt (BERRY et al., 2015). Auch bei Pferden werden enzephalographische und polysomnographische Messungen schon seit nahezu 50 Jahren durchgeführt (LAPRAS et al., 1968; GRABOW et al., 1969;

RUCKEBUSCH et al., 1970) und inzwischen gibt es die Möglichkeit, die Messungen mit einem portablen Polysomnographen (SOMNOscreen™ plus) im heimatlichen Stall durchzuführen (WÖHR und ERHARD, 2006; GÜNTNER, 2010; KALUS, 2014). Die Messungen in der vorliegenden Arbeit wurden mit diesem mobilen Polysomnographen und den speziell für Pferde angefertigten Elektroden durchgeführt und auch das Schema zur Anbringung und Befestigung der Elektroden hatte sich bereits in den erwähnten Studien bewährt. Im Vergleich zu der wesentlich invasiveren Methode mit implantierten Elektroden (DALLAIRE und RUCKEBUSCH, 1974a; GARNER et al., 1972; HALE und HUGGINS, 1980) haben die Oberflächenelektroden einen vergleichsweise schlechteren Halt. Durch die Verwendung des Sekundenklebers, des Animal Polsters und des Slezys als zusätzlichen Schutz und regelmäßige Kontrollen auf Impedanz konnte das Risiko von sich ablösenden Elektroden und somit unauswertbaren Messungen auf ein Minimum reduziert werden.

Wie auch bereits von GÜNTNER (2010) und KALUS (2014) beobachtet, fühlen sich die Tiere weder durch die Elektroden noch durch den an einem Halsriemen befestigten Polysomnographen oder den Slezzy gestört. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde in der vorliegenden Studie auf eine Gewöhnung an die Apparatur in der vorhergehenden Nacht verzichtet.

Die Messzeiten und Messdauern waren nicht bei allen Pferden konstant, was durch den unterschiedlichen Tagesablauf der Pferde und deren Besitzer bedingt war. Für die bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander wurden immer auch relative Angaben in Prozent von den Mess- und Schlafzeiten angegeben. Die Auswertung aller Polysomnographien wurde ausschließlich manuell von derselben Untersucherin vorgenommen. So war auch hier eine gewisse Subjektivität vorhanden, aber eine gute Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Pferden gewährleistet.

Bei den hier vorliegenden Untersuchungen handelt es sich um die erste Arbeit, bei der polysomnographische Messungen an einer großen Anzahl an Pferden ($n = 39$) durchgeführt wurde. Bisherige Studien untersuchten maximal 7 Pferde vergleichend (GÜNTNER, 2010; KALUS, 2014).

2. Diskussion der Ergebnisse

2.1. Ergebnisse der Untersuchungen vor Ort

2.1.1. Pferde

Unter den vor Ort untersuchten Pferden befanden sich doppelt so viele Stuten wie Wallache. Da die Auswahl der Pferde unabhängig vom Geschlecht erfolgt war und unter den 177 Pferden in dem Online-Fragebogen (KIEFNER, 2016), aus denen die Auswahl erfolgte, nur 41 % der Pferde weiblich waren, handelt es sich in diesem Fall um eine Häufung von Stuten. Diese war durch die Ein- und Ausschlusskriterien für den praktischen Teil der Studie bedingt. Ein Einschlusskriterium waren mehrmals täglich vorkommende Anfälle und die Stuten in der Untersuchung zeigten 28,7 % mehr Kollapse als die Wallache. Eventuell lässt sich hierdurch ein Rückschluss darauf ziehen, dass weibliche Tiere stärker betroffen sind. Bei den Untersuchungen von BLASZCYK (2015) zur Narkolepsie der Pferde in Österreich waren 60 % der betroffenen Tiere weiblich. Eine unter Umständen vorhandene Geschlechtsdisposition lässt sich im Hinblick auf einen Schlafmangel als Ursache der Kollapse vielleicht darauf zurückzuführen, dass Stuten bereits im Freiland längere Liegedauern aufweisen als Hengste (ZEITLER-FEICHT und PRANTNER, 2000). Außerdem reagieren Stuten durch die normalen circadianen, aber auch saisonalen Hormonschwankungen, die beim Wallach durch die Kastration weitestgehend unterbunden sind, eventuell sensibler auf eine Änderung der Umweltbedingungen und mit einem veränderten Schlafverhalten. Diese Vermutungen müssten jedoch durch weitere Untersuchungen bestätigt werden. Sowohl in der vorliegenden Studie als auch in den Untersuchungen von KIEFNER (2016) und BLASZCYK (2015) befanden sich keine Hengste, was sicher primär auf die eher selten anzutreffende Hengsthaltung zurückzuführen ist.

Im Hinblick auf eine "echte Narkolepsie" als Ursache der Kollapse ist in der Literatur kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Erkrankung zu finden (HINES et al., 1992; HINES, 2005; KIEFNER, 2016).

Die Rassenverteilung mit einem überwiegenden Anteil an Warmblütern in dieser Studie (64,1 %) sowie im Online-Fragebogen (68,4 %) entspricht in etwa dem Durchschnittswert der Pferdepopulation in Deutschland. Auffällig war der hohe Anteil an Vollblütern (17,9 % bzw. 16,4 %) und das Fehlen der "Robustrassen" wie Isländer, Norweger und Haflinger. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine rassetypische Robustheit in Bezug auf Ansprüche an die Haltung, was aber in weitergehenden Studien bestätigt werden müsste.

Einige der Rassen, von denen in der Literatur über familiäre, juvenile Narkolepsiefälle berichtet wird, befanden sich auch unter den in dieser Studie untersuchten 39 Pferden: Warmblüter (MAYHEW, 2011), Vollblüter (KNOTTENBELT et al., 2007) und Welsh Ponys (LAVOIE, 2008; MAYHEW, 2009; ALEMAN, 2015). Allerdings handelte es sich bei den Probanden in dieser Studie ausschließlich um erwachsene Pferde, bei denen keine Rasseprädisposition bekannt ist (HINES et al., 1992; HINES, 2005; KIEFNER, 2016).

2.1.2. Klinische und hämatologische Untersuchungen

Die Ergebnisse der klinischen und hämatologischen Untersuchungen der vor Ort untersuchten Pferde zeigten ein sehr uneinheitliches Bild. Acht der untersuchten Pferde zeigten eine Lahmheit unterschiedlichen Grades und bei 20 von 39 Pferden konnten Narben oder Verletzungen dokumentiert werden, die höchstwahrscheinlich mit dem Auftreten der Anfälle in Verbindung stehen. Die vorwiegenden Lokalisationen dieser Verletzungen entsprach den in der Literatur beschriebenen, nämlich vor allem dorsal an den Fesselköpfen und den Karpalgelenken (HINES et al., 1992; HINES, 2005; MAYHEW, 2011; ALEMAN, 2015), wo auch 33 % der untersuchten Pferde Läsionen aufwiesen (KIEFNER, 2016). Wenn man sich die zum Teil schweren Stürze der untersuchten Pferde in den Videoaufnahmen anschaut, kommt man unweigerlich zu dem Schluss, dass die Verletzungen und wahrscheinlich auch ein großer Teil der Lahmheiten als Folge der Anfälle der Pferde zu sehen sind.

Die neurologischen Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine zugrunde liegende Erkrankung des Nervensystems. Auch in der Literatur wird beschrieben, dass narkoleptische Pferde zwischen den Anfällen neurologisch unauffällig sind (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; HINES, 2005; LACOMBE und FURR, 2007; MAYHEW, 2009; BATHEN-NÖTHEN et al., 2009; PICHON, 2011).

Die hämatologischen Untersuchungen zeigten nur bei 2 Pferden keinerlei Abweichungen von den Referenzwerten. Die beobachteten Abweichungen waren jedoch meist nur von geringgradiger Ausprägung. Es konnten keinerlei hochgradige Veränderungen der Laborparameter oder Hinweise auf eine ernsthafte Beeinträchtigung von Organfunktionen oder eine klinische Relevanz festgestellt werden. Des Weiteren sind die Veränderungen einiger teilweise instabiler Parameter (wie Thrombozyten, Glukose, Kalium) höchstwahrscheinlich auf den Versand per Post und die verzögerte Probenbearbeitung zurückzuführen. Die erhöhten ACTH-Werte bei 9 Pferden sind wahrscheinlich primär durch das Alter bedingt. Das Durchschnittsalter der 39 Tiere lag bei 17,5 Jahren und das equine

Cushing-Syndrom, auf das ein erhöhter ACTH-Wert zurückzuführen ist, kommt vorwiegend bei älteren Pferden vor (LOVE, 1993; DONALDSON et al., 2005). Es wird vermutet, dass beim Cushing-Syndrom sekundär eine exzessive Schläfrigkeit auftreten kann (MCFARLANE et al., 2007), allerdings war das Hauptsymptom bei den Pferden in der Studie die Neigung zu atonischen Kollapsen und nicht die exzessive Tagesschläfrigkeit, die jedoch trotzdem ansatzweise bei 6 Pferden beobachtet werden konnte.

Insgesamt zeigten 8 der 39 Pferde ein auffälliges Verhalten: Sechs Pferde waren auffallend ruhig bis schläfrig und 2 Pferde verhielten sich in vielen Situationen übermäßig hysterisch (KIEFNER, 2016). Geht man davon aus, dass die Ursache der Kollapse Schlafmangel ist, ist dieses veränderte Verhalten der Pferde als eine Ursache oder aber auch wieder als Folge des Schlafmangels in Betracht zu ziehen.

Bei anderen von der Norm abweichenden Befunden, wie z. B. Bronchitis oder Hufrollenentzündung, ist von Einzelfällen auszugehen, die nicht im Zusammenhang mit den Anfällen des Pferdes stehen.

2.1.3. Haltung und Management

In Anbetracht eines eventuellen Schlafmangels aufgrund externer Ursachen als Differentialdiagnose zur Narkolepsie wurde bei den untersuchten Pferden ein besonderes Augenmerk auf die Haltungs- und Managementbedingungen vor Ort gelegt. Da die Pferde zwar aus unterschiedlichen Haltungen kamen, sich für die Untersuchungen vor Ort aber über Nacht in einem abgegrenzten und überdachten Bereich befinden mussten, war ein Vergleich der haltungsabhängigen Faktoren nur begrenzt möglich. Es konnte keine Korrelation zwischen der Größe der Liegefläche und der Anfallshäufigkeit festgestellt werden.

Auffallend war jedoch, dass die Liegefläche bei 14 Pferden, also bei 36 % aller Probanden, die in den Leitlinien zur Beurteilung von Pferdehaltungen unter Tierschutzgesichtspunkten (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG, 2009) angegebenen Mindestmaße um bis zu 3,7 m² unterschritt. Aufgrund dieser relativ hohen Anzahl an zu kleinen Liegeflächen ist trotzdem ein Zusammenhang zwischen einer nicht tiergerechten Haltung, einer verminderten Ablegehäufigkeit und Schlafdauer und dem Auftreten von Kollapsen zu vermuten. Allerdings gibt es keine vergleichende Untersuchung mit Pferden ohne Kollapse, so dass sich ein Zusammenhang zwischen der Größe der Liegefläche und dem Auftreten der Kollapse nicht endgültig feststellen lässt. Interessant wäre es sicher diese Untersuchung vergleichend bei einer größeren Gruppe durchzuführen.

2.1.4. Anamnese zum atonischen Kollaps

Zum Zeitpunkt des ersten Auftretens der „Narkolepsie“ befragt, gaben die Besitzer ein Alter von 6 bis 26 Jahren an. Der Literatur zufolge tritt die juvenile Form der equinen Narkolepsie bereits im Fohlenalter auf und die Anfälle stehen stets in Verbindung mit einem deutlichen Trigger (DREIFUSS und FLYNN, 1984; FOUTZ et al., 1980; MOORE und JOHNSON, 2000; KNOTTENBELT et al., 2007; MAYHEW, 2009; BATHEN-NÖTHEN et al., 2009; LUDVIKOVA et al., 2012). In der 24-Stunden-Beobachtung der 39 Pferde konnten die Kollapse jedoch ausschließlich in Ruhe beobachtet werden und auch bei der Online-Umfrage gaben 97,7 % der Besitzer an, die Anfälle ihres Pferdes ausschließlich in Ruhe zu beobachten.

Bei der „adult-onset“-Form der Narkolepsie der Pferde wird als Erkrankungsalter das Alter von 2 bis über 20 Jahre (MOORE und JOHNSON, 2000; HINES, 2005) angegeben, so dass diese Form der Narkolepsie bei den 39 Pferden in Betracht zu ziehen ist. Es wurde jedoch bisher nicht bewiesen, dass es die Narkolepsie bei Pferden mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter überhaupt gibt (LYLE und KEEN, 2010) und viele Autoren sehen absolut keinen Zusammenhang zwischen der juvenilen und der „adult-onset“-Form (KNOTTENBELT, 2007). Sie vermuten hingegen, dass bei den adulten Fällen die Ursache der Kollapse ein Schlafmangel ist (MAYHEW, 2011).

Bei der genauen Befragung der Pferdebesitzer nach dem ersten Auftreten der Anfälle und möglichen Zusammenhängen mit besonderen Ereignissen konnten mehr als die Hälfte der Besitzer (n = 20) ein bestimmtes Ereignis mit dem Beginn der „Narkolepsie“ in Zusammenhang bringen. Dies waren Erkrankungen mit und ohne Klinikaufenthalt, Trächtigkeit oder ein Stall- oder Boxenwechsel. Ein Stallwechsel hatte auch schon in dem Online-Fragebogen einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,0005$) zum ersten Auftreten der Anfälle gezeigt (KIEFNER, 2016). Die Ruheperioden von Pferden werden stark von sowohl internen als auch externen Faktoren beeinflusst (WÖHR und ERHARD, 2010; ZEITLER-FEICHT, 2015; ALEMAN, 2015). RUCKEBUSCH et al. (1970) gehen sogar davon aus, dass es je nach Temperament des Pferdes Monate dauern kann, bis sich ein Pferd an eine neue Umgebung gewöhnt hat und ein normales Schlafverhalten zeigt und nach DALLAIRE und RUCKEBUSCH (1974b) ist die tägliche Dauer an paradoxem Schlaf bei einem plötzlichen Wechsel der Umgebung deutlich reduziert. Somit liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei den Kollapsen der beobachteten Pferde tatsächlich um einen Schlafmangel und nicht um eine neurologische Erkrankung handeln könnte.

2.2. 24-Stunden-Überwachung

2.2.1. Kollapse

Wie bereits erwähnt, fanden alle innerhalb der 24-Stunden-Überwachung beobachteten Anfälle aus einer entspannten Situation heraus statt. Meist dösten die Pferde schon einige Zeit, ehe die Kollapse auftraten. Einige wenige Kollapse traten jedoch aus dem langsamen Fressen heraus auf, wobei die Pferde sofort nach dem Kollaps wieder weiter fraßen.

Die Kollapse fanden alle nach einem einheitlichen Muster statt, das dem in der Literatur bei erwachsenen Pferden beschriebenen Ablauf (HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; HINES, 2005; LACOMBE und FURR, 2007; LAVOIE, 2008; MAYHEW, 2009; PICHON, 2011; LUDVIKOVA et al., 2012) und den Beschreibungen der Pferdebesitzer aus dem Online-Fragebogen (KIEFNER, 2016) entsprach. Die Pferde befanden sich in einer ruhenden Position, Hals und Kopf senkten sich langsam ab. Es folgte eine weitere mehr oder minder starke Entspannung der restlichen Muskulatur, meist beginnend mit den Vordergliedmaßen, die mit einem leichten Schwanken oder sogar einem plötzlichen kompletten Zusammensacken endete. Die Vermutung liegt nahe, dass es durch den passiven Stehapparat des Pferdes und die Spannsägenkonstruktion, die es dem Pferd ermöglicht, bei einseitiger Belastung über Bänder und Sehnen die Gelenke der Hintergliedmaße rein passiv in der notwendigen Streckstellung zu halten (ZIERMANN, 2006), bedingt ist, dass es meist zuerst zu einem Einsacken in den Vordergliedmaßen kommt.

Wenn man die Anzahl der täglichen Kollapse betrachtet, so findet man in der Literatur Angaben von nur einem Anfall innerhalb weniger Wochen bis zu über 10 Anfällen am Tag (HINES et al., 1992; MAYHEW, 2011). Bei den 36 Pferden in der vorliegenden Studie, die 24 Stunden beobachtet wurden und in dieser Zeit Kollapse zeigten, konnten zwischen 4 und 199 Kollapse, mit einem Mittelwert von $64,0 \pm 40,5$ Kollapsen beobachtet werden. Da die Voraussetzung für die Untersuchungen vor Ort eine mehrmals tägliche Anfallshäufigkeit war, kann die Anzahl der in dieser Studie beobachteten Anfallshäufigkeiten nicht als repräsentativ für die Gesamtpopulation der an „Narkolepsie“ erkrankten Pferde angesehen werden. Es ist aber aufgrund der Tatsache, dass sich die Anfälle aus Ruhesituationen und auch vor allem nachts ereignen, davon auszugehen, dass die meisten Pferde wesentlich mehr Anfälle haben, als von den Besitzern beobachtet oder vermutet wird. Die Anzahl von täglich 199, teilweise vollständigen atonischen Kollapsen ist enorm und bringt sicher eine außerordentlich hohe, sowohl physische als auch psychische

Belastung mit sich.

Betrachtet man die zeitliche Verteilung aller beobachteten Kollapse, so kann man feststellen, dass die Kollapsanzahl ab 21 Uhr fast linear anstieg, das Maximum zwischen 4:00 und 4:30 Uhr lag und dann bis 7:30 Uhr am Morgen wieder abnahm (siehe Abbildung 14 und 15). In der Zeit von 7:30 bis 21:00 Uhr waren kaum Anfälle zu beobachten, mit Ausnahme eines kleinen Anstiegs am späten Vormittag (siehe Abbildung 14). Wenn man das Schlafverhalten von Pferden ohne Kollapse betrachtet, so kann man feststellen, dass der größte Teil des REM-Schlafes nach Mitternacht stattfindet (siehe Abbildung 25) und die Pferde insgesamt nach Mitternacht auch häufiger liegen als vor Mitternacht (siehe Abbildung 26).

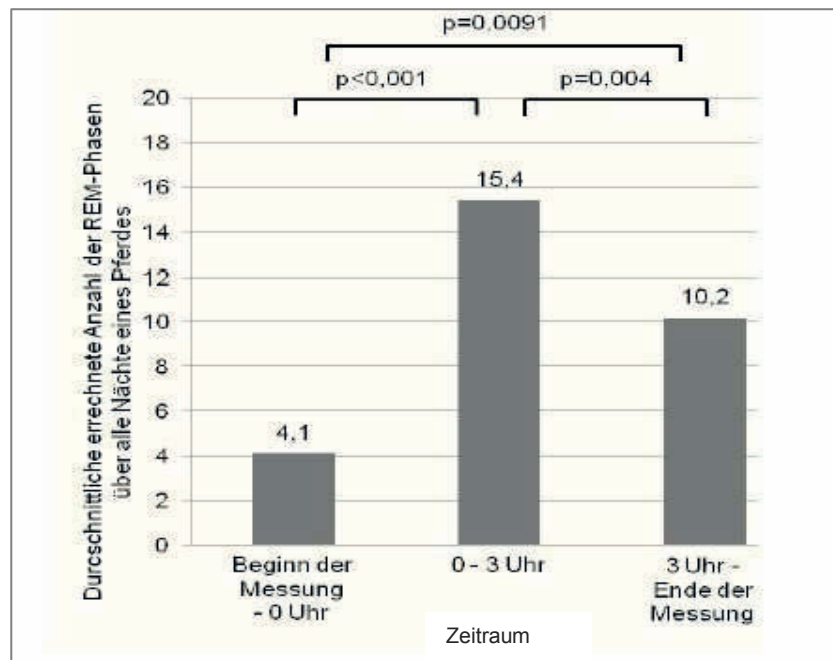


Abbildung 25: Errechnete zeitliche Verteilung der REM-Phasen von 7 Pferden über 3 bzw. 4 Nächte (KALUS, 2014)

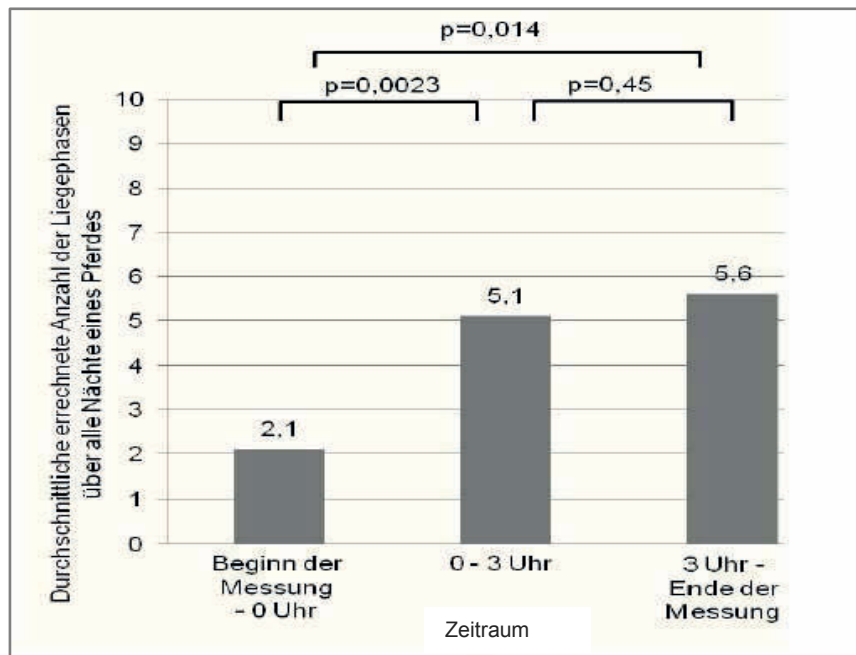


Abbildung 26: Errechnete zeitliche Verteilung der Liegephasen von 7 Pferden über 3 bzw. 4 Nächte (KALUS, 2014)

Die Zeitspanne, in der die meisten Kollapse auftraten, entspricht somit dem Zeitraum, in dem bei Pferden ohne Kollapse vermehrt Liegephasen und REM-Schlaf auftreten. Der leichte Anstieg der Anfallshäufigkeit am späten Vormittag kann mit der Zeit in Verbindung gebracht werden, zu der die Morgenfütterung zu Ende ist, sich die wenigsten Menschen im Stall befinden und somit die meiste Ruhe herrscht. Durch diese Beobachtungen wird die Vermutung untermauert, dass die Kollapse mit dem Ruhe- und Schlafverhalten und insbesondere mit dem REM-Schlaf in Verbindung stehen.

2.2.2. Liege-/ Wälzverhalten

Da von Anfang an die Vermutung bestand, dass es sich um einen Schlafmangel als Ursache der Kollapse handeln könnte, wurde auch ein besonderes Augenmerk auf das Wälz- und Liegeverhalten gerichtet. Während der 24-stündigen Beobachtungszeit konnte ein Wälzen bei 59 % der Pferde und ein Ablegen bei nur 12,8 % der Pferde beobachtet werden. Auffallend war, dass nur 2 der 37 beobachteten Pferde (Pferd 34 und 38), die im Untersuchungszeitraum Anfälle zeigten, im Liegen auch schliefen. Die Liegedauer dieser beiden Pferde war mit 27 min (Pferd 34) und 22 min (Pferd 38) im Vergleich zu der der Pferde ohne Kollapse aus der Studie von KALUS (2014) mit einem Mittelwert von 134 min allerdings nur sehr kurz ($d = 3,8$; $p < 0,001$). Besonders interessant ist, dass diese beiden Pferde nur 4 (Pferd 34) bzw. 7 (Pferd 38) Anfälle zeigten. Zwei weitere Pferde, die Kollapse zeigten, legten sich während der Beobachtungszeit für jeweils 7 min (Pferd 2)

bzw. 5,5 min (Pferd 16) ab, ohne jedoch dabei zu schlafen. Sie hatten während der Beobachtungsdauer 23 (Pferd 2) und 100 Anfälle (Pferd 16). Die Pferde, die sich im Untersuchungszeitraum zum Schlafen ablegten, hatten signifikant weniger Anfälle als die Probanden, die die gesamte Schlafzeit im Stehen verbrachten ($d = 3,0$; $p = 0,033$). Somit besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Kollapsen und dem Liegeverhalten der Pferde. Es gibt Hinweise, dass auch das Wälzverhalten einen Einfluss auf die Anfallshäufigkeit hat ($d = 0,6$; $p = 0,061$), diese müssen jedoch durch weitere Versuche verifiziert werden.

Da die Beobachtung der Probanden nur über 24 Stunden stattgefunden hat, kann nur eine eingeschränkte Aussage über deren Schlafverhalten getroffen werden. In Studien mit Pferden ohne Kollapse konnten ZEITLER-FEICHT und BUSCHMANN (2002) bei Pferden in Ständerhaltung über 3 Tage kein Ablegen beobachten und bei GÜNTNER (2010) legten sich 2 von 7 Pferden in der Beobachtungszeit von 2 Nächten nicht ab. Bei den Untersuchungen von KALUS (2014) hingegen legte sich jedes der 7 beobachteten Pferde in Boxenhaltung über 3 bzw. 4 Nächte in jeder Nacht ab und DALLAIRE und RUCKEBUSCH (1974a) beobachteten 3 Ponys über mehrere Wochen, die sich ebenfalls jede Nacht zum Schlafen ablegten. Somit kann man davon ausgehen, dass man bereits bei der Beobachtungszeit von einer Nacht in der gewohnten Umgebung Rückschlüsse auf das Schlafverhalten eines Pferdes ziehen kann. Außerdem konnte KALUS (2014) beobachten, dass ein „gesundes“ Pferd in Boxenhaltung eigentlich 50 % der gesamten Schlafzeit im Liegen verbringt (KALUS, 2014), (siehe Abbildung 27).

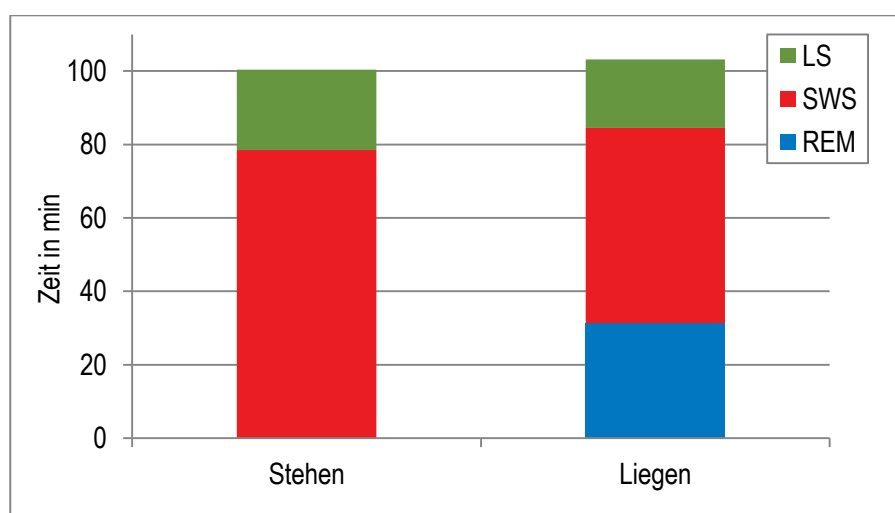


Abbildung 27: Körperlage in den verschiedenen Schlafstadien bei 7 Pferden über 3 bzw. 4 Nächte (nach KALUS, 2014), (LS = Leichtschlaf, SWS = slow wave sleep, REM = REM-Schlaf)

2.3. Polysomnographische Messungen

2.3.1. Schlafprofile, Schlafstadien

Die Gesamtschlafzeit der Pferde mit Kollapsen unterschied sich kaum von der der Pferde ohne Kollaps aus der Studie von KALUS (2014), jedoch zeigten die Pferde mit Kollapsen alle insgesamt ein sehr unruhiges Schlafprofil und die einzelnen Schlafstadien wurden sehr schnell durchlaufen. Der Schlafstadienwechsel pro Minute war bei diesen Pferden massiv erhöht. Er lag bei $0,30 \pm 0,09$ im Vergleich zu $0,18 \pm 0,03$ bei den Pferden von KALUS (2014). Die Kollapse traten zeitlich meist zu mehreren gehäuft auf. Die Wahrscheinlichkeit für weitere Kollapse im Zeitraum 2 Minuten vor und 2 Minuten nach einem Kollaps lag pro Epoche (30-Sekunden-Abschnitt) bei bis zu 63 %. Oft kamen sogar mehrere Kollapse innerhalb nur einer Epoche vor. Die "Kollapshäufungen" traten vor allem in den Zeitabschnitten auf, in denen die Pferde schliefen. Aus einem längeren "Wachsein" resultierte kaum ein Kollaps und je länger ein Pferd mit Kollapsen schlief, desto mehr Kollapse zeigte es auch ($p = 0,02$). Die Kollapse waren also auch polysomnographisch deutlich mit dem Ruhen und Schlafen in Verbindung zu bringen.

Die in dieser Studie untersuchten Pferde mit Kollapsen zeigten mehr Leichtschlaf und weniger SWS als die Kontrollpferde von KALUS (2014). Der auffälligste Unterschied war im REM-Schlaf zu sehen, in dem die Pferde mit Kollapsen signifikant weniger Zeit verbrachten als die Pferde ohne Kollapse ($d = 1,0$; $p = 0,005$). Betrachtet man die einzelnen REM-Phasen der Pferde mit Kollapsen, kann man feststellen, dass sie trotz der deutlich geringeren Zeit, die sie im REM-Schlaf verbrachten, fast die dreifache Anzahl an REM-Phasen pro Minute zeigten wie die Kontrollpferde ($d = 2,4$; $p < 0,001$). Diese REM-Phasen waren mit einer durchschnittlichen Länge von nur 1,1 min wesentlich kürzer als die der Kontrollpferde mit 4,25 min ($d = 5,2$; $p < 0,001$). DE LAHUNTA et al. (2014) geben ebenfalls eine Zeitdauer von 4 min für eine REM-Phase an. Die Pferde mit "Narkolepsie" zeigten also insgesamt ein deutlich verändertes Schlafverhalten im Vergleich zu den "gesunden" Pferden, so dass man definitiv auch von einer Schlafstörung sprechen kann.

2.3.2. Kollapse in der Polysomnographie

In dieser Studie konnte eine Korrelation zwischen der REM-Schlafdauer und der Anfallshäufigkeit nachgewiesen werden. Je mehr REM-Schlaf die untersuchten Pferde ($n = 36$) zeigten, umso mehr Kollapse hatten sie ($\rho = 0,56$; $p < 0,001$), (siehe Abbildung 18). Dies erscheint zuerst paradox, da REM-Schlaf aufgrund der niedrigen Muskelspannung eigentlich nur im Liegen vorkommt (DALLAIRE und RUCKEBUSCH,

1974b; HALE und HUGGINS, 1980; HOUP, 1980; ALEMAN et al., 2008; KALUS, 2014) und sich die Pferde in dieser Studie kaum abgelegt haben. WILLIAMS et al. (2008) beobachteten bei einem Pferd, dass es im Stehen kurze REM-Schlaf Phasen, vergesellschaftet mit partiellen Kollapsen zeigte. Wenn man die einzelnen Kollapse der hier untersuchten "narkoleptischen" Pferde in der Polysomnographie betrachtet, erkennt man genau dieses von WILLIAMS et al. (2008) beschriebene Muster: eine Epoche, während der sich ein oder mehrere Kollapse ereigneten, wurde zu 86,7 % als REM-Schlaf gewertet, was 1.632/1.882 der beobachteten Kollapse entspricht. Betrachtet man alle Kollapse pro Pferd, so wird ersichtlich, dass bei jedem Pferd mindestens 50 % der Anfälle in einer REM-Epoche vorkamen, im Mittel waren dies $85,7 \pm 12,9$ %. Teilweise konnte man in der Polysomnographie gut sichtbar einen starken Abfall des Muskeltonus und einen Übergang in den REM-Schlaf beobachten, der dann in einem Kollaps endete (siehe Abbildung 24 a). Wie bereits oben beschrieben war im Zusammenhang mit fast jedem Kollaps eine eindeutige kurze REM-Phase zu beobachten. Es ist zu beachten, dass aufgrund des Versuchsdesigns bzw. der Definition der Dauer der einzelnen Epochen, die zur Auswertung der Schlafstadien festgesetzt sind (siehe II.1.1.2), eine Abgrenzung der jeweiligen Schlafstadien mit passender Zuordnung des jeweiligen Kollapses nicht immer eindeutig möglich war. Dadurch, dass manche Kollapse weniger als 14 s lang waren (Minimum 1 s, Maximum 67 s), andere jedoch über mehrere Epochen andauerten und einer Epoche (30-Sekunden-Abschnitt) das Schlafstadium zugeordnet wurde, das zu über 50 % in der Epoche auftrat, wurden einige Epochen trotz vorhandenem REM-Schlaf nicht als REM-Schlaf gewertet. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass manche REM-Phasen durch die Bewegungsartefakte während der schweren Kollapse vom Auswerter nicht zu erkennen waren. Insgesamt betrachtet sprechen die präsentierten Daten für eine Entstehung der Kollapse durch die kurzen REM-Phasen im Stehen. Dadurch, dass die Pferde im Stehen in den REM-Schlaf fallen, kommt es zu einem mehr oder minder massiven Abfall des Skelettmuskeltonus und damit zum Einknicken bis hin zum kompletten Zusammensacken, einem Kollaps. Mit Ausnahme der Pferde 15 und 35, die keine Anfälle zeigten, und den Pferden 34 und 38, die auch im Liegen kurz schliefen, zeigten alle Pferde ausschließlich REM-Schlaf in Verbindung mit Kollapsen, was die Vermutung des Vorhandenseins einer Schlafstörung im Zusammenhang mit einem REM-Schlafmangel bei den beobachteten Pferden bestätigt.

Die direkten Übergänge bei einigen Pferden vom Fressen in einen Anfall könnten eventuell mit den direkten Wach-REM-Übergängen verglichen werden, die bei Orexin Knockout-

Mäusen beobachtet werden konnten (CHEMELLI et al., 1999). Der normale Schlaf ist durch einen graduellen Übergang vom Wachstadium in den NREM-Schlaf weiter zum REM-Schlaf gekennzeichnet (CHEMELLI et al., 1999). Auf den Wachzustand direkt folgende REM-Schlaf Phasen werden von BASSETTI und ALDRICH (1996) als die Basis für die Symptome der narkoleptischen Tetrade beim Menschen gesehen.

Bis dato gibt es in der Literatur keine Angaben zu den Schlafstadien von erwachsenen Pferden während der Kollapse. Bei der juvenilen, familiären Form konnten während der Schlafattacken von narkoleptischen Fohlen zwar teilweise REMs beobachtet (MOORE und JOHNSON, 2000; KNOTTENBELT et al., 2007; MAYHEW, 2009), jedoch kein REM-Schlaf im EEG nachgewiesen werden (DREIFUSS und FLYNN, 1984; Lunn, 1993). Bei narkoleptischen Dobermännern, die an der familiären Form der Narkolepsie litten, konnte zwar ein insgesamt deutlich fragmentierterer Schlaf beobachtet werden, der REM-Schlaf unterschied sich jedoch nicht von dem gesunder Tiere. Des Weiteren waren beim vorliegenden Patientengut keine emotionalen Trigger für die Anfälle erkennbar, die nach MIGNOT und DEMENT (1993) und ALEMAN (2015) Voraussetzung für das Vorliegen von echten narkoleptischen Kataplexien sind. BERTONE (2006b) sieht sogar nur Anfälle mit einem kompletten Verlust des Muskeltonus und somit ein Fallen in laterale Seitenlage als Anzeichen für eine Narkolepsie an. Somit wird die Annahme bestärkt, dass es sich bei der Narkolepsie der adulten Pferde nicht um eine echte Narkolepsie handelt.

Mit dem Sekundenschlaf bei Menschen sind die kurzen REM-Phasen der Probanden ebenfalls nicht zu vergleichen, da sich die Pferde bis auf wenige Ausnahmen vor dem Einsetzen des REM-Schlafes bereits in einem anderen Schlafstadium befanden und der Sekundenschlaf beim Menschen als "schlafähnliches" Event während einer aktiven Tätigkeit definiert wird (POUDEL et al., 2014).

Im Zeitraum von 2 Minuten vor bis zu 2 Minuten nach den einzelnen Kollapsen fiel auf, dass sich die Pferde vor den Kollapsen vermehrt im SWS befanden, kurz nach dem Kollaps nur wenig SWS vorkam und er dann gegen Ende dieses Zeitraums wieder anstieg. Leichtschlaf und Wachstadium sind unmittelbar nach den Kollapsen vermehrt zu sehen. Insgesamt haben 80 % der Pferde 2 Minuten vor einem Kollaps schon geschlafen und ungefähr 70 % der Pferde wachten auch nach einem Kollaps nicht komplett auf (siehe Abbildung 23). Zusammenfassend kann man also sagen, dass die Pferde einschlafen, aus dem Schlaf heraus einen Kollaps haben, danach kurz aufwachen, gleich wieder einschlafen und sich eventuell sofort weitere Anfälle anschließen.

Schaut man sich die Anfälle entsprechend der Schweregrade an, ist auffällig, dass die Epochen, in denen schwere Anfälle (Grad 3 und 4) auftraten, zu 19 % als wach gewertet wurden (siehe Tabelle 22). Dies lässt sich damit erklären, dass die Pferde nach den schweren Anfällen meist komplett aufwachten und deshalb das Wachstadium manchmal bereits in der Epoche des Kollapses begann. War nun das Wachstadium zu über 50 % in der Epoche vertreten, so wurde diese Epoche bereits als wach gewertet. Je schwerer ein Anfall, desto höher ist also die Wahrscheinlichkeit, dass das Pferd danach auch komplett aufwacht, da die schweren Anfälle durch ein komplettes Zusammensacken oder ein Fallen auf die Karpalgelenke definiert sind (siehe Tabelle 14).

2.4. Narkolepsie oder REM-Schlafmangel?

Aufgrund der Ergebnisse der Untersuchungen der 39 vorberichtlich an Narkolepsie leidenden Pferde stellt sich nun die Frage, ob Pferde tatsächlich an einer Narkolepsie, also an einer neurologischen Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus und den begleitenden Kataplexien oder vielmehr an einem REM-Schlafmangel und daraus folgenden REM-Kollapsen leiden.

Einige Autoren zweifeln daran, dass es eine sogenannte "adult-onset"-Form der equinen Narkolepsie überhaupt gibt (KNOTTENBELT et al., 2007; LYLE und KEEN, 2010). Bei den in dieser Studie beobachteten Pferden traten die Anfälle ausschließlich in Ruhe auf, was von MIGNOT und DEMENT (1993) und ALEMAN (2015) bereits als Ausschlusskriterium für eine Narkolepsie gewertet wird. Eine Bestätigung der Diagnose „Narkolepsie“ ist bei Menschen (NISHINO et al., 2000c) und Hunden (RIPLEY et al., 2001; TONOKURA et al., 2007) durch den Nachweis eines erniedrigten Hcrt-Levels im Liquor möglich. Es existieren in der Literatur 2 Berichte über eine Hcrt-Untersuchung bei Fohlen, die an der juvenilen Form der Narkolepsie litten. Beide Male waren die Hcrt-Werte jedoch unverändert (BATHEN-NÖTHEN et al., 2009; LUDVIKOVA et al., 2012). Bei Menschen, die an der Narkolepsie Typ 2 (SATEIA, 2014), und bei Hunden (RIPLEY et al., 2001), die an der familiären Form der Narkolepsie leiden, sind die Hcrt-Werte im Liquor jedoch ebenfalls unverändert. Bei einem erwachsenen Warmblut mit Kollapsen, bei dem nach einer polysomnographischen Untersuchung ein Schlafmangel vermutet wurde, ergab eine Hcrt-Untersuchung im Liquor auch keine veränderten Werte (eigenes Patientengut, unveröffentlicht, 2015). Es gibt jedoch keine sicheren Referenzwerte für Pferde und laut Literatur konnten bisher nur ein Mal erniedrigte Hcrt-Werte bei 6 Pferden im Liquor nachgewiesen werden, diese Pferde litten an einem Cushing-Syndrom (MCFARLANE et al., 2007). Zum einen existiert also für die Untersuchung von Hcrt im Liquor von Pferden

noch kein standardisiertes Verfahren, zum anderen zeigten bisherige Untersuchungen aber auch keine veränderten Werte im Vergleich zu Kontrollpferden, die auf das Vorliegen einer „echten Narkolepsie“ hinweisen könnten.

Die pathologischen Untersuchungen der Gehirne von 2 erwachsenen Pferden, die an der Studie teilgenommen und Kollapse im Untersuchungszeitraum gezeigt hatten, ergaben ebenfalls keinerlei Hinweise auf eine neurologische Erkrankung. Bei der geringgradigen entzündlichen Reaktion und den Siderokalzinosen, die bei den beiden Pferden im Gehirn mikroskopisch festgestellt werden konnten, handelt es sich nach Meinung der untersuchenden Pathologen um Zufallsbefunde. Vaskuläre Mineralisationen treten in Gehirnen von Pferden häufig auf und besitzen in der Regel keine klinische Relevanz (MARTINEZ et al., 2012). Bei dem Cholesterol-Granulom von Pferd 30 handelt es sich nach Ansicht der Pathologen wahrscheinlich um die Folge einer geringgradigen fokalen Blutung oder eines hämorrhagischen Infarktes. Es waren bei beiden Pferden keine pathologischen Veränderungen im Bereich des Hypothalamus zu sehen, die die Ursache einer Narkolepsie darstellen könnten. Die neuropathologische Untersuchung eines mutmaßlich an Narkolepsie erkrankten Fohlens zeigte ebenfalls keine pathologischen Veränderungen im Bereich des Hypothalamus (BATHEN-NÖTHEN et al., 2009). Allerdings konnten auch bei Untersuchungen an Menschen mit nachgewiesener Narkolepsie keine morphologischen Veränderungen im Gehirn festgestellt werden (ELLIS et al., 1998).

Bei Menschen und Hunden ist die Narkolepsie unheilbar (BILLIARD et al., 2006; TONOKURA et al., 2007). Bei einigen Pferden aus der vorliegenden Studie konnten jedoch durch einfache Maßnahmen wie Einstreu- oder Stallwechsel deutliche Verbesserungen in der Frequenz der Kollapse und teilweise sogar eine komplette Symptommfreiheit beobachtet werden, was somit gegen das Vorliegen einer Narkolepsie bei diesen Pferden spricht.

Betrachtet man die pharmakologischen Tests, die die Diagnosefindung der Narkolepsie unterstützen sollen, treten viele Faktoren zu Tage, die deren Nutzen in Frage stellen. Physostigmin soll über die Stimulierung des Acetylcholin-Systems und somit des REM-Schlafes zu einer Verschlimmerung der Symptome (Schläfrigkeit und Kataplexien) führen, jedoch schließt hier ein negativer Test eine Narkolepsie nicht aus (VAN NIEUWSTADT et al., 1993; SWEENEY et al., 1983; HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; TAYLOR und HILLYER, 2000; KNOTTENBELT et al., 2007; LACOMBE und FURR, 2007; MAYHEW, 2011; LUDVIKOVA et al., 2012; ALEMAN, 2015). NISHINO et al. (2000b) fanden heraus, dass die Lokalisationen und die Mechanismen zur Auslösung von Kataplexien und von REM-Schlaf wahrscheinlich unterschiedlich sind, was gegen eine

Aussagekraft dieses Testes zur Diagnosefindung einer "echten Narkolepsie" spricht. Es ist denkbar, dass Physostigmin über eine Aktivierung des REM-Schlafes REM-Kollapse und nicht, wie bisher postuliert, narkoleptische Kataplexien auslöst. Atropin, das die Schwere der Anfälle reduzieren soll (SWEENEY et al., 1983; LUNN et al., 1993; BATHEN-NÖTHEN et al., 2009; MAYHEW, 2011; ALEMAN, 2015), wirkt anticholinerg, verdrängt Acetylcholin von den Muskarinrezeptoren und könnte somit ebenfalls auch einen REM-Kollaps aufgrund von REM-Schlafmangel verhindern und nicht nur Kataplexien. Die positive Wirkung von Imipramin bei einigen „narkoleptischen“ Pferden (PICHON, 2011) könnte demzufolge auch durch die REM-Suppression, verursacht durch die Hemmung der cholinergen Aktivität (MOORE und JOHNSON, 2000), REM-Kollapse aufgrund von Schlafmangel verhindern. Imipramin ist ein trizyklisches Antidepressivum, das möglicherweise bei einigen Pferden insoweit stimmungsaufhellend wirkt, dass die potentiell psychische Ursache eines Schlafmangels „behandelt“ wird. Ein wichtiger Punkt, den es außerdem vor einer Anwendung zu bedenken gibt, sind die möglichen erheblichen Nebenwirkungen durch Physostigmin, Atropin und Imipramin (BELLING JR, 1990; TAYLOR und HILLYER, 2000; PECK et al., 2001; FEIGE, 2006; KNOTTENBELT et al., 2007; LACOMBE, 2010; MAYHEW, 2011).

Schlafmangel als Ursache von atonischen Kollapsen in Verbindung mit exzessiver Tagesschläfrigkeit wird auch in der Literatur bei vielen adulten Pferden mit Kollapsen vermutet (HINES, 2005; BERTONE, 2006b; ALEMAN et al. 2008; LAVOIE, 2008; BERTONE, 2009; LYLE und KEEN, 2010; LACOMBE, 2010; DE LAHUNTA et al., 2014, ALEMAN, 2015; KIEFNER, 2016). Hier geschehen die Kollapse ausschließlich aus einer ruhenden Position heraus und ihr Ablauf wird beschrieben wie bei den in dieser Studie beobachteten Pferden (BERTONE, 2006b; LYLE et al., 2010; MAYHEW, 2011; DE LAHUNTA et al., 2014). Laut BERTONE (2006a) sind vorwiegend Pferde über 15 Jahre betroffen und bei den Pferden in der vorliegenden Untersuchung handelt es sich ebenfalls meist um ältere Patienten mit einem Durchschnittsalter von 17,5 Jahren. BERTONE (2007) beschreibt, dass es durch den fehlenden Schlaf zu einer exzessiven Schläfrigkeit im Stehen und zu einem Übergang in den REM-Schlaf kommt, der zu partiellen Kollapsen führen kann. Genau dieses Muster war bei den Pferden in dieser Studie nachweisbar. Außerdem häuften sich die Kollapse zu der Zeit, zu der „gesunde“ Pferde sich vermehrt im REM-Schlaf befinden, und die beobachteten Tiere legten sich kaum für einen normalen REM-Schlaf ab. Unterstützt wird die Verdachtsdiagnose eines REM-Schlafmangels bzw. einer Schlafstörung bei den untersuchten Tieren durch die Tatsache, dass die Pferde ein

insgesamt massiv verändertes Schlafverhalten mit veränderten prozentualen Zeitanteilen an den verschiedenen Schlafstadien und wesentlich häufiger auftretenden, jedoch kürzer andauernden REM-Phasen zeigten.

2.5. Fazit

Im Rahmen dieser Arbeit kann mit hoher Wahrscheinlichkeit erstmalig bewiesen werden, dass es sich bei den beobachteten Kollapsen, die landläufig als "narkoleptische Anfälle" bezeichnet werden, um die Folge eines REM-Schlafmangels aufgrund fehlenden Schlafes im Liegen handelt. Die betroffenen Tiere zeigen außerdem ein stark verändertes Schlafprofil. Somit handelt es sich bei diesen Pferden um einen Schlafmangel, der eine qualitative Veränderung des Schlafes, eine Schlafstörung nach sich zieht.

Die vorliegende Untersuchung mit polysomnographischen Messungen an einem so großen Patientengut ($n = 39$) ist die erste ihrer Art. Bisher wurde ein Schlafmangel als Auslöser von Kollapsen lediglich aufgrund von Beobachtungen vermutet (HINES, 2005; BERTONE, 2006b; ALEMAN et al. 2008; LAVOIE, 2008; BERTONE, 2009; LYLE und KEEN, 2010; LACOMBE, 2010; DE LAHUNTA et al., 2014, ALEMAN, 2015).

Die Ursachen für einen Schlafmangel können vielfältig sein. In der Literatur werden dafür eine Reihe von externen als auch internen Faktoren genannt. Diese sind bei domestizierten Pferden vor allem die Stallhaltung, Unruhe durch Menschen, ungeeignete Einstreu, Mangel an Gefährten, Rangordnungsprobleme (LACOMBE, 2010; DE LAHUNTA et al., 2014; ALEMAN, 2015), zu kleine Liegeflächen (FADER, 2002), Stallwechsel (KIEFNER, 2016), Übernachtungen auf Turnieren oder in Pferdekliniken, Trächtigkeit (ALEMAN, 2015) und schmerzhafte Erkrankungen orthopädischer oder internistischer Art (HINES, 2005; BERTONE, 2006b; ALEMAN et al., 2008; LAVOIE, 2008; LACOMBE, 2010; MAYHEW, 2011; DE LAHUNTA et al., 2014; ALEMAN, 2015). Bei vielen der untersuchten Pferde wurden einer oder mehrere dieser Faktoren genannt, die im Zusammenhang mit dem erstmaligen Auftreten der Anfälle des Pferdes standen.

Vielen Besitzern ist nach wie vor nicht bewusst, dass sich ein Pferd zur Ausübung seines physiologischen Schlafverhaltens ablegen muss. 38 der 39 Besitzer der Pferde in den Untersuchungen vor Ort gaben bereits im Vorfeld an, dass sich ihr Pferd eher nicht zum Schlafen hinlegt. Im Online-Fragebogen waren es 31 %, die wussten, dass sich ihr Pferd nicht ablegt, 30 % der Besitzer waren sich dessen nicht sicher.

Ein anfänglich verändertes Schlafverhalten bei Änderungen der Umweltbedingungen ist sicherlich in gewisser Weise als physiologisch zu betrachten (RUCKEBUSCH et al., 1970).

In der Literatur finden sich jedoch keine Angaben, nach welcher Zeit ein Schlafmangel im Liegen bei Pferden zu einem Problem werden und atonische Kollapse nach sich ziehen kann. Sicher ist aber, dass ein Pferd bereits längere Zeit an einem Schlafmangel leiden muss, bis es in letzter Konsequenz schließlich Kollapse zeigt. Verhaltensabweichungen und Stereotypen wie z. B. Koppen, Weben, Stangenwetzen, Schlagen gegen die Boxenwände, Laufen im Kreis und Ablecken der Wände sind Mechanismen, um mit nicht adäquaten Haltungsbedingungen zurecht zu kommen. Anscheinend stehen im Zusammenhang mit einem REM-Schlafmangel keine adäquaten Mechanismen zur Verfügung, um diesen Mangel zu kompensieren und es treten aus diesem Grund nach einiger Zeit atonische Kollapse auf.

Ein Schlafmangel, der über einen längeren Zeitraum andauert, bringt einen massiven physischen und psychischen Stress mit sich. Die Verletzungen, die durch die Stürze verursacht werden, können ebenfalls immens sein. Eines der Probandenpferde litt zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer frischen Jochbeinfraktur und ein Pferd hatte einen amputierten Schweif aufgrund einer Schweiftrümmerfraktur im Zusammenhang mit einem Kollaps. Zwei der an der Untersuchung teilnehmenden Pferde mussten nach der Studie aufgrund von schweren Verletzungen als unmittelbare Folge eines solchen Kollapses euthanasiert werden. Drei weitere Pferde wurden aufgrund orthopädischer Erkrankungen eingeschläfert, die sowohl Grund als auch Folge der Kollapse gewesen sein könnten. Die meisten Pferdebesitzer (90,2 % im Online-Fragebogen, 51,3 % bei den Untersuchungen vor Ort) hatten bei ihrem Pferd bereits Narben, Verletzungen oder entzündete Schleimbeutel an den Fesselköpfen und Karpalgelenken und an anderen Körperstellen beobachtet. Sicherlich ist auch die körperliche Belastung, die alleine aus der unphysiologischen Haltung während der bis zu 200 Kollapsen pro Tag resultiert, nicht zu vernachlässigen. Ein Schlafmangel kann die Gesundheit, die Leistung und die Lebensqualität beeinträchtigen (ALEMAN et al., 2008; ALEMAN, 2015). Es ist auffällig, dass von den 39 untersuchten Pferden immerhin 6 Pferde ein übermäßig schläfriges und 2 Pferde ein überwiegend hysterisches Verhalten aufwiesen und bei dem Online-Fragebogen bei 24,7 % der Pferde mit Anfällen zusätzlich noch weitere Stereotypen auftraten (KIEFNER, 2016). Zwei der 39 Pferde wurden nach der Studie aufgrund von gravierenden Verhaltensauffälligkeiten euthanasiert. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die physischen und psychischen Beschwerden von Menschen mit Schlafstörungen, so kann man davon ausgehen, dass Pferde mit einem derart gestörten Schlafverhalten ebenfalls massiv leiden und es ist beachtlich, zu welchen körperlichen

Leistungen diese Pferde teilweise noch fähig sind. Ein absoluter Schlafmangel führt bei Ratten (RECHTSCHAFFEN et al., 1983) und Hunden (BENTIVOGLIO und GRASSI-ZUCCONI, 1997) bereits nach wenigen Tagen zum Tod. Da die an einem Schlafmangel im Liegen leidenden Pferde scheinbar nicht an den direkten Folgen des Schlafmangels sterben, stellt sich die Frage, inwieweit der REM-Schlaf während der Kollapse, der aufaddiert im Durchschnitt immerhin bei fast 23 Minuten liegt, den fehlenden Schlaf im Liegen kompensieren kann und tatsächlich erholsam ist.

Es wurde sowohl im Online-Fragebogen als auch bei den Untersuchungen vor Ort von verwandten Pferden berichtet, die ebenfalls unter Kollapsen leiden oder litten. Zu erklären ist dies zum einen durch die Tatsache, dass die Pferde teilweise unter denselben Bedingungen gehalten wurden. Zum anderen ist sicherlich eine gewisse vermehrte Sensibilität bei betroffenen Pferden gegenüber Änderungen der Umwelt vorhanden, da z. B. nicht alle Pferde, die im selben Stall gehalten werden, unter einem Schlafmangel leiden. Diese vermehrte Sensibilität könnte, wie bestimmte andere Charakterzüge auch, vererblich sein.

2.6. Empfehlungen

Beim Auftreten von atonischen Kollapsen bei Pferden muss zuerst eine komplette tierärztliche Abklärung inklusive klinischer, orthopädischer, neurologischer und hämatologischer Untersuchungen durchgeführt werden. Dies dient dem Ausschluss von Differentialdiagnosen und der Erkennung von anderen krankhaften Zuständen wie Synkopen (HINES et al., 1992; BELLING JR, 1990; LACOMBE und FURR, 2008), respiratorischen Erkrankungen (ALEMAN, 2015), Muskelerkrankungen (MOORE und JOHNSON, 2000), Epilepsie und anderen Neuropathien (HINES et al., 1992) und auch Endokrinopathien wie dem Cushing-Syndrom (ALEMAN et al., 2008), das auch Ursache für eine übermäßige Schläfrigkeit bei Pferden sein kann (MCFARLANE et al., 2007).

Da aufgrund der vorliegenden Studie davon ausgegangen wird, dass es sich bei den meisten, wenn nicht sogar bei allen adulten equinen "Narkolepsiefällen" nicht um eine neurologische Erkrankung handelt, wird von dem pharmakologischen Test mit Physostigmin, der schwere Stürze verursachen kann, starke Nebenwirkungen haben kann und auch nicht immer zur Diagnosefindung beiträgt (VAN NIEUWSTADT et al., 1993; SWEENEY et al., 1983; HINES et al., 1992; MOORE und JOHNSON, 2000; TAYLOR und HILLYER, 2000; KNOTTENBELT et al., 2007; LACOMBE und FURR, 2007; MAYHEW, 2011; LUDVIKOVA et al., 2012; ALEMAN, 2015), dringend abgeraten.

Es empfiehlt sich eine Videoüberwachung durchzuführen, um die Kollapse zu charakterisieren und festzustellen, ob und wie lange sich das betreffende Pferd ablegt (ALEMAN et al., 2008; MAYHEW, 2009; KIEFNER, 2016). Diese sollte am besten über den Zeitraum von einer Woche erfolgen, da sich Pferde auch in gewohnter Umgebung nicht immer jede Nacht ablegen, wie die Untersuchungen von ZEITLER-FEICHT und BUSCHMANN (2002) und GÜNTNER (2010) zeigten, in denen sich die beobachteten Pferde über 2 bzw. 3 Nächte nicht ablegten und keine Anfälle zeigten.

Wenn andere Erkrankungen ausgeschlossen werden können und die Videoüberwachungen auf einen Schlafmangel im Liegen hinweisen, sollte man individuell auf die Krankheitsgeschichte und die Haltungsbedingungen des Pferdes eingehen (HINES, 2005; DE LAHUNTA et al., 2014; ALEMAN, 2015). Eventuell ergaben sich bei der klinischen Untersuchung bereits Hinweise auf ein orthopädisches Problem, das zu Schwierigkeiten beim Ablegen oder Aufstehen führen kann, oder es konnten andere schmerzhafteste Prozesse z. B. im Abdomen diagnostiziert werden, die beim Ablegen Unbehagen verursachen. In Zusammenarbeit mit den Besitzern und auch eventuell vorhandenen Vorbesitzern sollte versucht werden herauszufinden, seit wann die Anfälle auftreten. Hierbei sollte auch gezielt nach kleineren wiederholten Verletzungen an den Fesselköpfen und Karpalgelenken gefragt werden, da dies oft die ersten Anzeichen sind, bevor Anfälle überhaupt von einem Menschen beobachtet werden. Besonderes Augenmerk gilt hier vor allem Umweltveränderungen wie einem Stallwechsel (KIEFNER, 2016), Änderung der Gruppenzusammensetzung, neuen Boxennachbarn oder auch dem Wegzug eines „Pferde-Freundes“. Vielleicht kann auch eine Änderung der Einstreu (mit oder ohne Stallwechsel) erfolgt sein, auf der sich das Pferd nicht mehr so wohl fühlt, wenn es sich hinlegt, oder der Tagesablauf im Stall wurde geändert und die Pferde fühlen sich in ihren Ruhezeiten gestört.

Wenn ein Zusammenhang mit einem Ereignis festgestellt werden kann, sollte versucht werden dieses rückgängig zu machen bzw. zu ändern. Dies ist sicher nicht in allen Fällen, wie z. B. nach einer Trächtigkeit oder einem Umzug des Pferdebesitzers, möglich.

Bei anfänglichen leichten Schwierigkeiten des Pferdes nach einem Stallwechsel sollte nicht sofort überreagiert werden, da ein Pferd je nach Temperament Monate braucht, bis es sich in der neuen Umgebung soweit an die veränderte Umwelt gewöhnt hat, dass es ein normales Schlafverhalten zeigt (RUCKEBUSCH et al., 1970). Wenn jedoch tatsächlich Kollapse und Verletzungen nach einer Eingewöhnungszeit beobachtet werden können, sollte möglichst zügig gehandelt werden.

Nach Einschätzung der Autorin manifestiert sich das Verhalten des Sich-nicht-Ablegens nach einer gewissen Zeit (eventuell nach Jahren), so dass es als Verhaltensstörung bestehen bleibt und dann, selbst nach Abstellen des ursprünglichen Auslösers, nicht mehr oder nur sehr schwer geändert werden kann.

Behandlungsversuche mit Medikamenten wie Imipramin, Homöopathika und verschiedenen Futterzusatzmittel haben nach bisherigen Erfahrungen (KIEFNER, 2016) und den Berichten der Pferdebesitzer, die an der Studie teilgenommen haben, meist zu keinem oder nur zu geringem Erfolg geführt. Sie können unterstützend versucht werden, sollten aber keinesfalls als Alternative zur Änderung der Haltungsbedingungen und zur Behandlung von Grunderkrankungen gesehen werden.

Eine Kontroll-Videoüberwachung kann behilflich sein zu überprüfen, ob die ergriffenen Maßnahmen Erfolg gebracht haben und sich das Schlafverhalten geändert hat.

Grundsätzlich sollte immer auf eine ausreichend große Liegefläche geachtet werden, da sich die Liegedauer mit zunehmender Größe der Liegefläche verlängert (FADER, 2002). Auch die Einstreu kann einen Einfluss auf das Liegeverhalten haben, da sich Pferde generell auf Stroh öfter in Seitenlage ablegen als z. B. auf Sägespänen oder Gummimatten (NINOMIYA et al., 2008; ZEITLER-FEICHT, 2013; ALEMAN, 2015; RUFENER et al., 2015). Es muss jedoch immer auf die individuellen Bedürfnisse des Pferdes eingegangen werden. Während ein Pferd kein offensichtliches Problem mit einer etwas zu kleinen Liegefläche und fehlender Einstreu hat, fühlt sich ein anderes selbst in einer Box mit der doppelten Größe nach den Mindestempfehlungen (BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG, 2009) nicht „sicher“ genug und legt sich nicht ab. Ein Stall, in dem sich der Pferdebesitzer besonders wohl fühlt, muss nicht auch ideal für das Pferd sein, da dessen Wohlbefinden von anderen Faktoren abhängt.

Generell scheinen die Kollapse bei fehlender oder nicht erfolgreicher Behandlung bzw. Änderung der Ursache schlimmer zu werden und auch häufiger aufzutreten. Aus den Follow-Up Berichten der Pferdebesitzer aus der vorliegenden Studie ist zu ersehen, dass die orthopädischen Probleme schwerwiegender wurden und auch die Verhaltensstörungen zunahmen, was höchstwahrscheinlich in Verbindung zu dem anhaltenden Schlafmangel zu sehen ist. Wenn ein Pferd wirklich 150 Kollapse oder mehr am Tag hat, offensichtlich unter dieser Kondition leidet und alle Therapiemaßnahmen erfolglos sind, sollte in diesem Fall der Tierschutzaspekt berücksichtigt werden und in Beratung mit den Besitzern und dem behandelnden Tierarzt tatsächlich eine Euthanasie in Betracht gezogen werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Narkolepsie oder REM-Schlafmangel? 24-Stunden-Überwachung und polysomnographische Messungen bei adulten „narkoleptischen“ Pferden

Das Thema „Narkolepsie bei Pferden“ wurde zeitgleich von zwei Doktorandinnen bearbeitet. Über einen Aufruf in der Pferdezeitschrift CAVALLO wurden Besitzer von Pferden gesucht, welche vorberichtlich an Narkolepsie mit dem Auftreten von Kollapsen litten. 177 dieser Besitzer machten ausführliche Angaben über Ihr Pferd in einem Online-Fragebogen und 39 der Pferde wurden vor Ort untersucht. Die Auswertung des Online-Fragebogens und der klinischen und hämatologischen Untersuchungen der ausgewählten Pferde und deren Haltungsbedingungen wurde bereits veröffentlicht (KIEFNER, 2016: „Untersuchungen zu Schlafstörungen beim Pferd: Narkolepsie versus Schlafmangel“).

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Auswertung der 24-Stunden-Überwachungen und der polysomnographischen Messungen dieser 39 Pferde. Es ist die erste Studie ihrer Art, in der eine so große Anzahl an Pferden mit einem mobilen Polysomnographen untersucht wurde. Als Kontrollwerte wurden die Mittelwerte aus der Studie von KALUS (2014) mit 7 Pferden verwendet, die das Schlafverhalten von Pferden ohne Kollapsen untersuchte.

Mittels der 24-Stunden-Überwachung konnte gezeigt werden, dass die Pferde, die im Untersuchungszeitraum Kollapsen zeigten ($n = 37$), im Durchschnitt an über 60 Kollapsen mit einem Maximalwert von unglaublichen 199 Kollapsen pro Tag litten. Die individuelle Anzahl der Kollapsen hing signifikant vom Liege- und Wälzverhalten der Pferde ab. Die Pferde, die sich zum Schlafen hinlegten und/oder wälzten, zeigten deutlich weniger Anfälle. Nur 2 der Pferde mit Kollapsen legten sich in der Nacht zum Schlafen ab. Sie schliefen im Mittel nur $24,5 \pm 3,5$ min im Vergleich zu den Pferden ohne Kollapsen ($n = 7$), die im Mittel $134,3 \pm 54,5$ min im Liegen schliefen. Die meisten Kollapsen fanden zeitlich gesehen nachts und vor allem zwischen 4:00 und 4:30 Uhr statt. Dies entspricht dem Zeitraum, in dem bei Pferden ohne Kollapsen vermehrt REM-Schlaf, der aufgrund der niedrigen Muskelspannung nur im Liegen beobachtet werden kann, auftritt.

Mithilfe der polysomnographischen Messungen konnte dargestellt werden, dass die Pferde mit Kollapsen ein deutlich verändertes Schlafverhalten im Vergleich zu Pferden ohne Kollapsen aufzeigten. Die Pferde mit der vorberichtlichen Narkolepsie zeigten ein sehr unruhiges Schlafprofil mit einem mittleren Schlafstadienwechsel von $0,30 \pm 0,09$ pro

Minute, der fast doppelt so hoch war wie der von Pferden mit „normalem“ Schlafverhalten. Außerdem verbrachten die Pferde mit Kollapsen mehr Zeit im Leichtschlaf, dafür weniger Zeit im slow wave sleep und wesentlich weniger Zeit im REM-Schlaf. Die REM-Schlafphasen der Pferde, die Kollapse zeigten, waren deutlich kürzer mit einer durchschnittlichen Dauer von etwa nur einer Minute im Vergleich zu den Kontrollpferden, bei denen eine REM-Phase im Durchschnitt über 4 Minuten lang andauerte. Sie zeigten aber wesentlich häufiger REM-Phasen mit einem Mittelwert von $0,10 \pm 0,05$ pro Minute, der fast dreimal so hoch war wie der der Pferde ohne Kollapse ($0,03 \pm 0,01$). Die Kollapse häuften sich meist innerhalb von kurzen Zeiträumen und die Pferde wachten oft nur nach einem schweren Kollaps mit komplettem Zusammensacken oder Fallen auf die Karpalgelenke auf. Die Wahrscheinlichkeit für einen weiteren Kollaps in der Epoche (30-Sekunden-Abschnitt) unmittelbar vor oder nach der Epoche eines Anfalls lag bei 63 % und in der Epoche 2 Minuten vor oder nach dem Kollaps immerhin noch bei 26 %. Die kurzen REM-Phasen standen fast immer im Zusammenhang mit den Kollapsen und 86,7 % der Kollapse fanden in einer als REM-Schlaf klassifizierten Epoche statt. Somit korrelierte der Anteil des REM-Schlafes an der Schlafzeit stark mit der Anzahl der Kollapse ($\rho = 0,56$; $p = 0,001$).

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Pferde mit atonischen Kollapsen unter einem REM-Schlafmangel bzw. einem Schlafmangel im Liegen leiden und dadurch ein massiv verändertes Schlafverhalten zeigen. Die Pferde fallen im Stehen in den REM-Schlaf, der mit einer maximalen Skelettmuskelentspannung einhergeht, woraus mehr oder weniger starke Kollapse resultieren, die von einem leichten Schwanken bis hin zu einem plötzlichen kompletten Zusammensacken reichen können. Es konnten weder in den klinischen und hämatologischen Untersuchungen der 39 Pferde (siehe KIEFNER, 2016) noch in den pathologischen Untersuchungen, durchgeführt bei 2 Pferden, die zu einem späteren Zeitpunkt euthanasiert werden mussten, Hinweise auf eine neurologische Erkrankung gefunden werden. Es wird vermutet, dass das veränderte Ruhe- und Liegeverhalten auf eine schmerzhaft Erkrankung oder auf Unsicherheit bzw. Unbehagen durch eine Veränderung der Umweltbedingungen wie z.B. der Haltung zurückzuführen ist. Bereits in der Auswertung des Online-Fragebogens (KIEFNER; 2016) konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Anfälle und dem letzten Stallwechsel dargestellt werden und bei 3 Pferden aus dieser Studie konnte nach einem Stallwechsel eine völlige Symptombefreiheit und ein normales Schlafverhalten beobachtet werden.

VII. SUMMARY

Narcolepsy or REM-sleep deficiency? 24-hour observation and polysomnographic measurements in adult „narcoleptic“ horses

The topic of equine narcolepsy was studied simultaneously by two doctoral candidates. A call to owners was made in the horse magazine CAVALLO to search for horses thought to be suffering from narcolepsy/cataplexy. 177 horse owners completed a detailed online survey of which 39 horses were examined extensively at their respective stables. The analysis of the clinical and hematological exams have already been published in conjunction with the evaluation of the stabling and management conditions of the 39 horses (KIEFNER; 2016: „Investigations of Sleep Disorders in Horses: Narcolepsy versus REM-Deficiency“).

In this study, 24-hour observations along with polysomnographic measurements of the 39 horses were evaluated and analyzed. The study represents the first time in which such a large group of horses has been examined with a portable polysomnography system. The mean values of 7 horses from a study conducted by KALUS (2014), examining the sleeping behaviour of horses without collapses, served as a control.

The 24-hour observation indicated that the horses which showed collapses during this time ($n = 37$), suffered from over 60 collapses per day (mean value) with up to an incredible 199 collapses per day. The individual number of collapses depended significantly on the lying and wallowing behaviour of each horse. Horses that lay down to sleep and/or wallowed during the observation showed notably less collapses. Only 2 of the horses that experienced collapses lay down to sleep during the night. On average the 2 horses only slept for $24,5 \pm 3,5$ minutes in comparison to the horses not experiencing collapses ($n = 7$), which slept for $134,3 \pm 54,5$ minutes in a recumbent position. Collapses mainly occurred during nighttime hours, especially between 4:00 and 4:30 a.m., which corresponds to the period in which horses without collapses spent most of their REM-sleep. REM-sleep can only be observed in a recumbent position, which can be explained by the decreased muscle tone during this sleep stage.

The polysomnographic measurements demonstrated that the horses experiencing collapses showed a significantly altered sleeping behaviour compared to horses without collapses. The horses that seemingly suffered from narcolepsy showed an increased restless sleep profile with a mean value of $0,30 \pm 0,09$ sleep stage changes per minute. In contrast, this value was almost twice as high as that from the horses with „normal“ sleeping behaviour. Furthermore the horses with collapses spent an increased amount of time in light sleep, less time in slow wave sleep and significantly less time in REM-sleep. The phases of REM-sleep of the horses with

collapses were significantly shorter with a mean duration of one minute, in comparison to the control horses with a mean duration of more than 4 minutes. These horses also showed more phases of REM-sleep with a mean value of $0,10 \pm 0,05$ per minute which was almost 3 times the value of the horses without collapses ($0,03 \pm 0,01$). Collapses mostly occurred within short time periods with horses often only awakening after experiencing severe collapses accompanied by a complete breakdown or falling onto the carpal joints. The probability of another collapse occurring within the epoch (30 second segment) immediately before or after the epoch of a prior collapse was 63 % while in the epoch 2 minutes prior or after a collapse the probability still remained at 26 %. The short phases of REM-sleep were almost always associated with the collapses and 86,7 % of the collapses occurred in an epoch that was classified as REM-sleep. Therefore, a strong correlation can be demonstrated between the amount of REM-sleep and the number of collapses ($\rho = 0,56$; $p = 0,001$).

The results of this study demonstrated that horses with atonic collapses suffer from a REM-sleep deficiency or rather a recumbent sleep deprivation and a massively altered sleeping behaviour. The affected horses fall into REM-sleep stage while in a standing position, where the characteristically decreased muscle tone during this sleep stage causes the more or less severe collapses that range from slight swaying to sudden complete collapse. The clinical and hematological findings for all the horses (KIEFNER, 2016) along with the pathological examinations of 2 horses that were euthanized after this study, showed no signs of neurological pathology. It is assumed that the observed altered rest and lying behaviour of these horses is caused by either painful disorders or insecurity and discomfort associated with environmental changes or inadequate husbandry conditions. The results of the online survey (KIEFNER, 2016) previously suggested a significant connection between the onset of the collapses and the last change in stabling. In support of this study's findings, 3 of the horses that participated in the study are currently symptom free and follow normal sleeping behaviour after a change in stabling.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

ABAD, V. C., GUILLEMINAULT, C. (2004): Emerging drugs for narcolepsy. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 9, 2, 281-291.

ABBOTT, S. M., REID, K. J., ZEE, P. C. (2015): Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 38, 4, 805-823.

ADAMS, R., MAYHEW, I. G. (1984): Neurological examination of newborn foals. *Equine Veterinary Journal* 16, 4, 306-312.

AL RAJEH, S., BADEMOSI, O., ISMAIL, H., AWADA, A., DAWODU, A., AL-FREIHI, H., ASSUHAIMI, S., BOROLLOSI, M., AL-SHAMMASI, S. (1993): A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. *Neuroepidemiology* 12, 3, 164-178.

ALAM, M. N., GONG, H., ALAM, T., JAGANATH, R., MCGINTY, D., SZYMUSIAK, R. (2002): Sleep-waking discharge patterns of neurons recorded in the rat perifornical lateral hypothalamic area. *Journal of Physiology* 538, Pt 2, 619-631.

ALDRICH, M. S. (1990): Narcolepsy. *New England Journal of Medicine* 323, 6, 389-394.

ALEMAN, M. (2015): *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine* (7 ed.). St. Louis, Mo. Elsevier/Saunders.

ALEMAN, M., WILLIAMS, D. C., HOLLIDAY, T. (2008). *Sleep and sleep disorders in horses*. Paper presented at the Proceedings of the 54th annual convention of the AAEP, San Diego, USA.

ALESSI, C., VITIELLO, M. V. (2011): Insomnia (primary) in older people. *BMJ Clinical Evidence* 2011, 1-32.

ALGHANIM, N., COMONDORÉ, V. R., FLEETHAM, J., MARRA, C. A., AYAS, N. T.

(2008): The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung* 186, 1, 7-12.

ALLADA, R., SIEGEL, J. M. (2008): Unearthing the phylogenetic roots of sleep. *Current Biology* 18, 15, 670-679.

ANDERSON, K. N. (2015): An update in sleep neurology: the latest bedtime stories. *Journal of Neurology* 262, 2, 487-491.

ARANGO, M. T., KIVITY, S., SHOENFELD, Y. (2015): Is narcolepsy a classical autoimmune disease? *Pharmacological Research* 92, 6-12.

ASERINSKY, E., KLEITMAN, N. (1953): Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118, 3062, 273-274.

BAIER, P. C., HALLSCHMID, M., SEECK-HIRSCHNER, M., WEINHOLD, S. L., BURKERT, S., DIESSNER, N., GODER, R., ALDENHOFF, J. B., HINZE-SELCH, D. (2011): Effects of intranasal hypocretin-1 (orexin A) on sleep in narcolepsy with cataplexy. *Sleep Medicine* 12, 10, 941-946.

BAKER, T. L., DEMENT, W. (1985): Canine narcolepsy-cataplexy syndrome: evidence for an inherited monoaminergic-cholinergic imbalance. *Brain Mechanisms of Sleep*, 199-233.

BAKER, T. L., FOUTZ, A. S., MCNERNEY, V., MITLER, M. M., DEMENT, W. C. (1982): Canine model of narcolepsy: genetic and developmental determinants. *Experimental Neurology* 75, 3, 729-742.

BALDESSARINI, R. J. (1990): Drugs and the treatment of psychiatric disorders Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (383-435).

BASSETTI, C., ALDRICH, M. (1996): Narcolepsy. *Neurologic Clinics* 14, 3, 545-571.

BATHEN-NÖTHEN, A., HEIDER, C., FERNANDEZ, A. J., BEINEKE, A., SEWELL, A. C., OTTO, M., TIPOLD, A. (2009): Hypocretin measurement in an Icelandic foal with

narcolepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 6, 1299-1302.

BAUMGARTNER, M. (2012). *Liegeverhalten von Pferden im Offenlaufstall auf unterschiedlichen Bodenmaterialien (Gummimatten, Späne und Sand)*. Ludwig-Maximilians-Universität München.

BECHTER, M. R. (2014). *Umfrage unter Tierärzten zum Auftreten von Bestandsproblemen in bayerischen Milchviehbetrieben mit möglicher Beteiligung von Clostridium botulinum*. Ludwig-Maximilians-Universität München.

BELL, F. (1972): Sleep in the larger domesticated animals. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 65, 2, 4-5.

BELLING JR, T. H. (1990): Sleep patterns in the horse. *Equine Practice* 12, 2-26.

BENNETT, A. F., RUBEN, J. A. (1979): Endothermy and activity in vertebrates. *Science* 206, 4419, 649-654.

BENTIVOGLIO, M., GRASSI-ZUCCONI, G. (1997): The pioneering experimental studies on sleep deprivation. *Sleep* 20, 7, 570-576.

BERGER, R. J. (1975): Bioenergetic functions of sleep and activity rhythms and their possible relevance to aging. *Federation Proceedings* 34, 1, 97-102.

BERGER, R. J., OSWALD, I. (1962): Eye movements during active and passive dreams. *Science* 137, 3530, 601.

BERRY, R. B., BROOKS, R., GAMALDO, C. E., HARDLING, S., MARCUS, C., VAUGHN, B. (2012). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: rules, terminology and technical specifications*. Darien, USA: American Academy of Sleep Medicine.

BERRY, R. B., GAMALDO, C. E., HARDING, S. M., BROOKS, R., LLOYD, R. M.,

VAUGHN, B. V., MARCUS, C. L. (2015): AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 11, 11, 1253-1254.

BERTONE, J. J. (2006a): *Equine geriatric medicine and surgery* (1 ed.). St. Louis, Miss. Saunders.

BERTONE, J. J. (2006b): Excessive drowsiness secondary to recumbent sleep deprivation in two horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 22, 1, 157-162.

BERTONE, J. J. (2007). *Sleep deprivation - not narcolepsy - in horses*. Paper presented at the Proceedings of the North American Veterinary Conference (large animal), Orlando, Florida.

BERTONE, J. J. (2009). *Sleep deprivation is not narcolepsy in horses*. Paper presented at the CVC Kansas City.

BILLIARD, M., BASSETTI, C., DAUVILLIERS, Y., DOLENC-GROSELJ, L., LAMMERS, G. J., MAYER, G., POLLMACHER, T., READING, P., SONKA, K. (2006): EFNS guidelines on management of narcolepsy. *European Journal of Neurology* 13, 10, 1035-1048.

BIRBAUMER, N., SCHMIDT, R. F. (2010): *Biologische Psychologie*. Berlin. Springer.

BLASZCYK, K. Z. (2015). *Narkolepsie bei Pferden in Österreich*. Veterinärmedizinische Universität Wien.

BOEHMER, L. N., WU, M. F., JOHN, J., SIEGEL, J. M. (2004): Treatment with immunosuppressive and anti-inflammatory agents delays onset of canine genetic narcolepsy and reduces symptom severity. *Experimental Neurology* 188, 2, 292-299.

BOISSARD, R., GERVASONI, D., SCHMIDT, M. H., BARBAGLI, B., FORT, P., LUPPI, P. H. (2002): The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *European*

Journal of Neuroscience 16, 10, 1959-1973.

BOVEROUX, P., BONHOMME, V., BOLY, M., VANHAUDENHUYSE, A., MAQUET, P., LAUREYS, S. (2008): Brain function in physiologically, pharmacologically, and pathologically altered states of consciousness. *International Anesthesiology Clinics* 46, 3, 131-146.

BRENNICK, M. J., PACK, A. I., KO, K., KIM, E., PICKUP, S., MAISLIN, G., SCHWAB, R. J. (2009): Altered upper airway and soft tissue structures in the New Zealand Obese mouse. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 179, 2, 158-169.

BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG, L. U. V. (2009): Leitlinien zur Beurteilung von Pferdehaltungen unter Tierschutzgesichtspunkten. BMELV, Referat Tierschutz.

CAIN, N., GRADISAR, M. (2010): Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review. *Sleep Medicine* 11, 8, 735-427.

CALDER, W. A. (1984): Size, function, and life history. Courier Corporation.

CAMPBELL, S. S., TOBLER, I. (1984): Animal sleep: a review of sleep duration across phylogeny. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 8, 3, 269-300.

CANO, G., MOCHIZUKI, T., SAPER, C. B. (2008): Neural circuitry of stress-induced insomnia in rats. *Journal of Neuroscience* 28, 40, 10167-10184.

CANTILE, C., BARONI, M., ARISPICI, M. (1999): A Case of Narcolepsy-Cataplexy Associated with Distemper Encephalitis. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 46, 5, 301-308.

CAPELLINI, I., NUNN, C. L., MCNAMARA, P., PRESTON, B. T., BARTON, R. A. (2008): Energetic constraints, not predation, influence the evolution of sleep patterning in mammals. *Functional Ecology* 22, 5, 847-853.

CAVALLERO, C., CICOONA, P., NATALE, V., OCCHIONERO, M. (1992): Slow wave sleep dreaming. *Sleep*.

CHEMELLI, R. M., WILLIE, J. T., SINTON, C. M., ELMQUIST, J. K., SCAMMELL, T., LEE, C., RICHARDSON, J. A., WILLIAMS, S. C., XIONG, Y., KISANUKI, Y., FITCH, T. E., NAKAZATO, M., HAMMER, R. E., SAPER, C. B., YANAGISAWA, M. (1999): Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98, 4, 437-451.

CHEN, L., BROWN, R. E., MCKENNA, J. T., MCCARLEY, R. W. (2009): Animal models of narcolepsy. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 8, 4, 296-308.

CHOKROVERTY, S. (2010): Overview of sleep & sleep disorders. *Indian Journal of Medical Research* 131, 126-140.

COHEN, J. (1988): Statistical power analysis for the behavior science. Lawrance Erlbaum Association.

CRICK, F., MITCHISON, G. (1983): The function of dream sleep. *Nature* 304, 5922, 111-114.

CURTIS, D. R., HOSLI, L., JOHNSTON, G. A., JOHNSTON, I. H. (1968): The hyperpolarization of spinal motoneurons by glycine and related amino acids. *Experimental Brain Research* 5, 3, 235-258.

DALLAIRE, A. (1986): Rest behavior. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2, 3, 591-607.

DALLAIRE, A., RUCKEBUSCH, Y. (1974a): Sleep and wakefulness in the housed pony under different dietary conditions. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 38, 1, 65-71.

DALLAIRE, A., RUCKEBUSCH, Y. (1974b): Sleep patterns in the pony with observations on partial perceptual deprivation. *Physiology & Behavior* 12, 5, 789-796.

DATTA, S., MACLEAN, R. R. (2007): Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep-wake behavior: reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 31, 5, 775-824.

DAUVILLIERS, Y., CARLANDER, B., MOLINARI, N., DESAUTELS, A., OKUN, M., TAFTI, M., MONTPLAISIR, J., MIGNOT, E., BILLIARD, M. (2003): Month of birth as a risk factor for narcolepsy. *Sleep* 26, 6, 663-665.

DAUVILLIERS, Y., MONTPLAISIR, J., COCHEN, V., DESAUTELS, A., EINEN, M., LIN, L., KAWASHIMA, M., BAYARD, S., MONACA, C., TIBERGE, M., FILIPINI, D., TRIPATHY, A., NGUYEN, B. H., KOTAGAL, S., MIGNOT, E. (2010): Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 33, 11, 1428-1430.

DAUVILLIERS, Y., MONTPLAISIR, J., MOLINARI, N., CARLANDER, B., ONDZE, B., BESSET, A., BILLIARD, M. (2001): Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 57, 11, 2029-2033.

DE LA HERRAN-ARITA, A. K., GARCIA-GARCIA, F. (2013): Current and Emerging Options for the Drug Treatment of Narcolepsy. *Drugs* 73, 16, 1771-1781.

DE LAHUNTA, A., GLASS, E., KENT, M. (2014): *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology* (4 ed.). St. Louis, Mo. Saunders/Elsevier.

DE LECEA, L., KILDUFF, T. S., PEYRON, C., GAO, X., FOYE, P. E., DANIELSON, P. E., FUKUHARA, C., BATTENBERG, E. L., GAUTVIK, V. T., BARTLETT, F. S., 2ND, FRANKEL, W. N., VAN DEN POL, A. N., BLOOM, F. E., GAUTVIK, K. M., SUTCLIFFE, J. G. (1998): The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, 1, 322-327.

DEAN, R. R., KILDUFF, T. S., DEMENT, W. C., GRUMET, F. C. (1989): Narcolepsy without unique MHC class II antigen association: studies in the canine model. *Human Immunology* 25, 1, 27-35.

DEBOER, T. (2007): Technologies of sleep research. *Cellular and Molecular Life Sciences* 64, 10, 1227-1235.

DEMENT, W. C., KLEITMAN, N. (1957): Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 9, 4, 673-690.

DEMENT, W. C., ZARCONI, V., VARNER, V., HODDES, E., NASSAU, S., JACOBS, B., BROWN, J., MCDONALD, A., HORAN, K., GLASS, R. (1972): The prevalence of narcolepsy. *Journal of Sleep Research* 1, 148.

DEMPSEY, J. A., VEASEY, S. C., MORGAN, B. J., O'DONNELL, C. P. (2010): Pathophysiology of sleep apnea. *Physiological Reviews* 90, 1, 47-112.

DEWEY, C. W. (2008): A practical guide to canine and feline neurology (2 ed.). John Wiley & Sons.

DIEKELMANN, S., BORN, J. (2010): The memory function of sleep. *Nature Reviews: Neuroscience* 11, 2, 114-126.

DIETZ, O., HUSKAMP, B. (2006): Handbuch Pferdepraxis (3 ed.). Georg Thieme Verlag.

DINGES, D. F., PACK, F., WILLIAMS, K., GILLEN, K. A., POWELL, J. W., OTT, G. E., APTOWICZ, C., PACK, A. I. (1997): Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 20, 4, 267-277.

DODEL, R., PETER, H., SPOTKE, A., NOELKER, C., ALTHAUS, A., SIEBERT, U., WALBERT, T., KESPER, K., BECKER, H. F., MAYER, G. (2007): Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Medicine* 8, 7-8, 733-741.

DONALDSON, M. T., MCDONNELL, S. M., SCHANBACHER, B. J., LAMB, S. V., MCFARLANE, D., BEECH, J. (2005): Variation in plasma adrenocorticotrophic hormone

concentration and dexamethasone suppression test results with season, age, and sex in healthy ponies and horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 2, 217-222.

DRAKATOS, P., LESCHZINER, G. D. (2014): Update on hypersomnias of central origin. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 20, 6, 572-580.

DREIFUSS, F. E., FLYNN, D. V. (1984): Narcolepsy in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 184, 2, 131-132.

DUNCAN, P. (1980): Time-budgets of Camargue horses II. Time-budgets of adult horses and weaned sub-adults. *Behaviour* 72, 1, 26-48.

EBRAHIM, I. O., HOWARD, R. S., KOPELMAN, M. D., SHARIEF, M. K., WILLIAMS, A. J. (2002): The hypocretin/orexin system. *Journal of the Royal Society of Medicine* 95, 5, 227-230.

EL-AD, B., KORCZYN, A. D. (1998): Disorders of excessive daytime sleepiness-an update. *Journal of the Neurological Sciences* 153, 2, 192-202.

EL MANSARI, M., SAKAI, K., JOUVET, M. (1989): Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Experimental Brain Research* 76, 3, 519-529.

ELGAR, M. A., PAGEL, M. D., HARVEY, P. H. (1988): Sleep in mammals. *Animal Behaviour* 36, 5, 1407-1419.

ELGAR, M. A., PAGEL, M. D., HARVEY, P. H. (1990): Sources of variation in mammalian sleep. *Animal Behaviour* 40, 5, 991-995.

ELLIS, C. M., SIMMONS, A., LEMMENS, G., WILLIAMS, S. C., PARKES, J. D. (1998): Proton spectroscopy in the narcoleptic syndrome. Is there evidence of a brainstem lesion? *Neurology* 50, 2 Suppl 1, 23-26.

ESPANA, R. A., SCAMMELL, T. E. (2011): Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep* 34, 7, 845-858.

FADER, C. (2002). *Ausscheide- und Ruheverhalten von Pferden in Offenlaufstall-und Boxenhaltung*. Technische Universität München.

FEDIRCHUK, B., DAI, Y. (2004): Monoamines increase the excitability of spinal neurones in the neonatal rat by hyperpolarizing the threshold for action potential production. *Journal of Physiology* 557, Pt 2, 355-361.

FEIGE, K. (2006): *Narkolepsie Handbuch Pferdepraxis* (654). Georg Thieme Verlag.

FISCHER, S., HALLSCHMID, M., ELSNER, A. L., BORN, J. (2002): Sleep forms memory for finger skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99, 18, 11987-11991.

FISHER, C., GORSS, J., ZUCH, J. (1965): Cycle of Penile Erection Synchronous With Dreaming (REM) Sleep. *Archives of General Psychiatry* 12, 29-45.

FOLEY, D., ANCOLI-ISRAEL, S., BRITZ, P., WALSH, J. (2004): Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *Journal of Psychosomatic Research* 56, 5, 497-502.

FOUTZ, A. S., MITLER, M. M., CAVALLI-SFORZA, L. L., DEMENT, W. C. (1979): Genetic factors in canine narcolepsy. *Sleep* 1, 4, 413-421.

FOUTZ, A. S., MITLER, M. M., DEMENT, W. C. (1980): Narcolepsy. *Veterinary Clinics of North America. Small animal practice* 10, 1, 65-80.

FRANCESCHI, M., ZAMPRONI, P., CRIPPA, D., SMIRNE, S. (1982): Excessive daytime sleepiness: a 1-year study in an unselected inpatient population. *Sleep* 5, 3, 239-247.

FUJIKI, N., YOSHIDA, Y., RIPLEY, B., MIGNOT, E., NISHINO, S. (2003): Effects of IV and

ICV hypocretin-1 (orexin A) in hypocretin receptor-2 gene mutated narcoleptic dogs and IV hypocretin-1 replacement therapy in a hypocretin-ligand-deficient narcoleptic dog. *Sleep* 26, 8, 953-959.

FURET, O., GOODWIN, J. L., QUAN, S. F. (2011): Incidence and Remission of Parasomnias among Adolescent Children in the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea (TuCASA) Study. *Southwest Journal of Pulmonary & Critical Care* 2, 93-101.

GARNER, H., AMEND, J., ROSBOROUGH, J., GEDDES, L., ROSS, J. (1972): Electrodes for recording cortical electroencephalograms in ponies. *Laboratory Animal Science* 22, 2, 262.

GAUS, S. E., STRECKER, R. E., TATE, B. A., PARKER, R. A., SAPER, C. B. (2002): Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience* 115, 1, 285-282.

GAUTVIK, K. M., DE LECEA, L., GAUTVIK, V. T., DANIELSON, P. E., TRANQUE, P., DOPAZO, A., BLOOM, F. E., SUTCLIFFE, J. G. (1996): Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 16, 8733-8738.

GÉLINEAU, E. (1880): De la narcolepsie. *Gazette des Hôpitaux* 53.

GOEL, N., BASNER, M., RAO, H., DINGES, D. F. (2013): Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 119, 155-190.

GONG, H., MCGINTY, D., GUZMAN-MARIN, R., CHEW, K. T., STEWART, D., SZYMUSIAK, R. (2004): Activation of c-fos in GABAergic neurones in the preoptic area during sleep and in response to sleep deprivation. *Journal of Physiology* 556, Pt 3, 935-946.

GRABOW, J., ANSLOW, R., SPALATIN, J. (1969): Electroencephalographic recordings

with multicontact depth probes in a horse. American Journal of Veterinary Research.

GUILLEMINAULT, C., GELB, M. (1995): Clinical aspects and features of cataplexy. *Advances in Neurology* 67, 65-77.

GUMUSTEKIN, K., SEVEN, B., KARABULUT, N., AKTAS, O., GURSAN, N., ASLAN, S., KELES, M., VAROGLU, E., DANE, S. (2004): Effects of sleep deprivation, nicotine, and selenium on wound healing in rats. *International Journal of Neuroscience* 114, 11, 1433-1442.

GÜNTNER, K.-U. (2010). *Polysomnographische Untersuchung zum Schlafverhalten des Pferdes*. Ludwig-Maximilians-Universität München.

HALE, L., HUGGINS, S. (1980): The electroencephalogram of the normal "grade" pony in sleep and wakefulness. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology* 66, 2, 251-257.

HALLANGER, A. E., LEVEY, A. I., LEE, H. J., RYE, D. B., WAINER, B. H. (1987): The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 262, 1, 105-124.

HARRIS, C. D. (2005): Neurophysiology of sleep and wakefulness. *Respiratory Care Clinics of North America* 11, 4, 567-586.

HARTWIG, G., HARSH, J., RIPLEY, B., NISHINO, S., MIGNOT, E. (2001): Low cerebrospinal fluid hypocretin levels found in familial narcolepsy. *Sleep Medicine* 2, 5, 451-453.

HASSANI, O. K., HENNY, P., LEE, M. G., JONES, B. E. (2010): GABAergic neurons intermingled with orexin and MCH neurons in the lateral hypothalamus discharge maximally during sleep. *European Journal of Neuroscience* 32, 3, 448-457.

HASSENBERG, L. (1971): Verhalten bei Einhufern: Beiträge zu einem Ethogramm für

Equiden. Ziemsen.

HENDRICKS, J. C., KLINE, L. R., KOVALSKI, R. J., O'BRIEN, J. A., MORRISON, A. R., PACK, A. I. (1987): The English bulldog: a natural model of sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Physiology* 63, 4, 1344-1350.

HENDRICKS, J. C., KOVALSKI, R. J., KLINE, L. R. (1991): Phasic respiratory muscle patterns and sleep-disordered breathing during rapid eye movement sleep in the English bulldog. *American Review of Respiratory Disease* 144, 5, 1112-1120.

HENDRICKS, J. C., MORRISON, A. R. (1981): Normal and abnormal sleep in mammals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 178, 2, 121-126.

HINES, M. T. (2005). *Narcolepsy: more common than you think?* Paper presented at the Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida.

HINES, M. T., SCHOTT, H. C., BYRNE, B. A. (1992). *Adult-onset narcolepsy in the horse*. Paper presented at the Proceedings of the 38th annual convention of the American Association of Equine Practitioners (USA).

HIRSHKOWITZ, M. (2004): Normal human sleep: an overview. *Medical Clinics of North America* 88, 3, 551-565.

HONDA, Y. (1979): Census of narcolepsy, cataplexy and sleep life among teenagers in Fujisawa city. *Journal of Sleep Research* 8, 191, 30.

HONDA, Y. (1988): Clinical features of narcolepsy: Japanese experiences HLA in Narcolepsy (24-57). Springer.

HOUP, K. (1980): The characteristics of equine sleep [Horses, behavior]. *Equine Practice*.

HUBLIN, C., PARTINEN, M., KAPRIO, J., KOSKENVUO, M., GUILLEMINAULT, C. (1994):

Epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 17, 8 Suppl, 7-12.

HUNGS, M., FAN, J., LIN, L., LIN, X., MAKI, R. A., MIGNOT, E. (2001): Identification and functional analysis of mutations in the hypocretin (orexin) genes of narcoleptic canines. *Genome Research* 11, 4, 531-539.

IDA, T., NAKAHARA, K., KUROIWA, T., FUKUI, K., NAKAZATO, M., MURAKAMI, T., MURAKAMI, N. (2000): Both corticotropin releasing factor and neuropeptide Y are involved in the effect of orexin (hypocretin) on the food intake in rats. *Neuroscience Letters* 293, 2, 119-122.

JAGGY, A. (2007): *Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie* (2 ed.). Hannover. Schlütersche.

JASPER, H. H. (1958): The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10, 371-375.

JELEV, A., SOOD, S., LIU, H., NOLAN, P., HORNER, R. L. (2001): Microdialysis perfusion of 5-HT into hypoglossal motor nucleus differentially modulates genioglossus activity across natural sleep-wake states in rats. *Journal of Physiology* 532, 2, 467-481.

JOHN, J., WU, M. F., SIEGEL, J. M. (2000): Systemic administration of hypocretin-1 reduces cataplexy and normalizes sleep and waking durations in narcoleptic dogs. *Sleep research online* 3, 1, 23-28.

JONES, B. E. (1998): The neural basis of consciousness across the sleep-waking cycle. *Advances in Neurology* 77, 75-94.

JOUVET, M. (1975): The function of dreaming: a neurophysiologist's point of view *Handbook of Psychobiology* (499-527). Academic Press New York.

KAITIN, K. I., KILDUFF, T. S., DEMENT, W. C. (1986): Evidence for excessive sleepiness in canine narcoleptics. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 64, 5, 447-

454.

KALUS, M. (2014). *Schlafverhalten und Physiologie des Schlafes beim Pferd auf der Basis polysomnographischer Untersuchungen*. Ludwigs-Maximilians-Universität München.

KAYAMA, Y., OHTA, M., JODO, E. (1992): Firing of 'possibly' cholinergic neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus during sleep and wakefulness. *Brain Research* 569, 2, 210-220.

KEAM, S., WALKER, M. C. (2007): Therapies for narcolepsy with or without cataplexy: evidence-based review. *Current Opinion in Neurology* 20, 6, 699-703.

KEENAN, S., HIRSHKOWITZ, M. (2011): Monitoring and staging human sleep. *Principles and Practice of Sleep Medicine* 5, 1602-1609.

KEIPER, R. R., KEENAN, M. A. (1980): Nocturnal activity patterns of feral ponies. *Journal of Mammalogy* 61, 116-118.

KIEFNER, L. C. (2016). *Untersuchungen zu Schlafstörungen beim Pferd: Narkolepsie versus REM-Schlafmangel*. Ludwig-Maximilians-Universität München.

KILDUFF, T. S., BOWERSOX, S. S., KAITIN, K. I., BAKER, T. L., CIARANELLO, R. D., DEMENT, W. C. (1986): Muscarinic cholinergic receptors and the canine model of narcolepsy. *Sleep* 9, 1 Pt 2, 102-106.

KILDUFF, T. S., PEYRON, C. (2000): The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. *Trends in Neurosciences* 23, 8, 359-365.

KINNE, D. (2005): PONS Kompaktwörterbuch: Neugriechisch-deutsch, deutsch-neugriechisch. Klett Sprachen.

KIRCHGESSNER, A. L., LIU, M. (1999): Orexin synthesis and response in the gut. *Neuron* 24, 4, 941-951.

KLEMM, W., HALL, C. (1974): Current status and trends in veterinary electroencephalography. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 164, 5, 529.

KNECHT, C. D., OLIVER, J. E., REDDING, R., SELCER, R., JOHNSON, G. (1973): Narcolepsy in a dog and a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 162, 12, 1052-1053.

KNOTTENBELT, D. C., HOLDSTOCK, N., MADIGAN, J. E. (2007): *Neonatologie der Pferde*. München. Elsevier, Urban & Fischer.

KRUEGER, J., OBÁL JR, F. (2002): Function of sleep. *Sleep Medicine*, 23-30.

KUHNE, F. (2003). *Tages- und Jahresrhythmus ausgewählter Verhaltensweisen von Araberpferden in ganzjähriger Weidehaltung*. Freie Universität Berlin.

KUSHIDA, C. A., LITTNER, M. R., MORGENTHALER, T., ALESSI, C. A., BAILEY, D., COLEMAN, J., JR., FRIEDMAN, L., HIRSHKOWITZ, M., KAPEN, S., KRAMER, M., LEE-CHIONG, T., LOUBE, D. L., OWENS, J., PANCER, J. P., WISE, M. (2005): Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 28, 4, 499-521.

LACOMBE, V. A. (2010): Seizures, Narcolepsy and Cataplexy Equine internal medicine (572-580). St. Louis. Saunders.

LACOMBE, V. A., FURR, M. (2007): Differential Diagnosis and Management of Horses with Seizures or Alterations in Consciousness Equine Neurology (77-93). Blackwell Publishing Ltd.

LAMMERS, G., OVEREEM, S., TIJSSEN, M., VAN DIJK, J. (2000): Effects of startle and laughter in cataplectic subjects: a neurophysiological study between attacks. *Clinical Neurophysiology* 111, 7, 1276-1281.

LANGDON, N., WELSH, K. I., VAN DAM, M., VAUGHAN, R. W., PARKES, D. (1984): Genetic markers in narcolepsy. *The Lancet* 2, 8413, 1178-1180.

LANKFORD, D. A., WELLMAN, J. J., O'HARA, C. (1994): Posttraumatic narcolepsy in mild to moderate closed head injury. *Sleep* 17, 8 Suppl, 25-28.

LAPRAS, M., FLORIO, R., JOUBERT, L., OUDAR, J., GUILLON, J., HANNOUN, C. (1968): Electroclinical study of meningo-encephalo-myelitis in horses due to equino-human (West Nile) arbovirus isolated in Camargue. *Journal de Médecine de Lyon* 49, 150, 1423.

LAVOIE, J.-P. (2008): *Blackwell's five-minute veterinary consult equine* (2 ed.). Ames, Iowa. Wiley-Blackwell.

LEE, M. G., HASSANI, O. K., JONES, B. E. (2005): Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience* 25, 28, 6716-6720.

LEGER, D., POURSAIN, B., NEUBAUER, D., UCHIYAMA, M. (2008): An international survey of sleeping problems in the general population. *Current Medical Research and Opinion* 24, 1, 307-317.

LEONARD, C. S., LLINAS, R. (1994): Serotonergic and cholinergic inhibition of mesopontine cholinergic neurons controlling REM sleep: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience* 59, 2, 309-330.

LESCHZINER, G. (2014): Narcolepsy: a clinical review. *Practical Neurology* 14, 5, 323-331.

LEWIN, W. (1998). *Eine Methode zur nichtinvasiven EEG-Ableitung am wachen, stehenden Pferd*. Freie Universität Berlin.

LIN, C. C., CHOU, C. H., FAN, Y. M., YIN, J. H., CHUNG, C. H., CHIEN, W. C., SUNG, Y. F., TSAI, C. K., LIN, G. Y., LIN, Y. K., LEE, J. T. (2015): Increased Risk of Dementia

Among Sleep-Related Movement Disorders: A Population-Based Longitudinal Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 94, 51, 2331.

LIN, L., FARACO, J., LI, R., KADOTANI, H., ROGERS, W., LIN, X., QIU, X., DE JONG, P. J., NISHINO, S., MIGNOT, E. (1999): The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98, 3, 365-376.

LIN, L., HUNGS, M., MIGNOT, E. (2001): Narcolepsy and the HLA region. *Journal of Neuroimmunology* 117, 1-2, 9-20.

LITTLEJOHN, A., MUNRO, R. (1972): Equine recumbency. *Veterinary Record* 90, 4, 83-85.

LONERGAN, R. P., 3RD, WARE, J. C., ATKINSON, R. L., WINTER, W. C., SURATT, P. M. (1998): Sleep apnea in obese miniature pigs. *Journal of Applied Physiology* 84, 2, 531-536.

LOPEZ, M., SENARIS, R., GALLEGO, R., GARCIA-CABALLERO, T., LAGO, F., SEOANE, L., CASANUEVA, F., DIEGUEZ, C. (1999): Orexin receptors are expressed in the adrenal medulla of the rat. *Endocrinology* 140, 12, 5991-5994.

LOVE, S. (1993): Equine Cushing's disease. *British Veterinary Journal* 149, 2, 139-153.

LUCA, G., HABA-RUBIO, J., DAUVILLIERS, Y., LAMMERS, G. J., OVEREEM, S., DONJACOUR, C. E., MAYER, G., JAVIDI, S., IRANZO, A., SANTAMARIA, J. (2013): Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *Journal of Sleep Research* 22, 5, 482-495.

LUDVIKOVA, E., NISHINO, S., SAKAI, N., JAHN, P. (2012): Familial narcolepsy in the Lipizzaner horse: a report of three fillies born to the same sire. *Veterinary Quarterly* 32, 2, 99-102.

LUNN, D. P., CUDDON, P. A., SHAFTOE, S., ARCHER, R. M. (1993): Familial occurrence of narcolepsy in miniature horses. *Equine Veterinary Journal* 25, 6, 483-487.

LYAMIN, O. I., MUKHAMETOV, L. M., SIEGEL, J. M. (2004): Relationship between sleep and eye state in Cetaceans and Pinnipeds. *Archives Italiennes de Biologie* 142, 4, 557-568.

LYLE, C. H., KEEN, J. A. (2010): Episodic collapse in the horse. *Equine Veterinary Education* 22, 11, 576-586.

LYLE, C. H., TURLEY, G., BLISSITT, K. J., PIRIE, R. S., MAYHEW, I. G., MCGORUM, B. C., KEEN, J. A. (2010): Retrospective evaluation of episodic collapse in the horse in a referred population: 25 cases (1995-2009). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 6, 1498-1502.

MACKAY, R. J. (2005): Neurologic disorders of neonatal foals. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 21, 2, 387-406.

MARKS, G. A., SHAFFERY, J. P., OKSENBERG, A., SPECIALE, S. G., ROFFWARG, H. P. (1995): A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behavioural Brain Research* 69, 1-2, 1-11.

MARROSU, F., PORTAS, C., MASCIA, M. S., CASU, M. A., FA, M., GIAGHEDDU, M., IMPERATO, A., GESSA, G. L. (1995): Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Research* 671, 2, 329-332.

MARTINEZ, J., MONTGOMERY, D. L., UZAL, F. A. (2012): Vascular mineralization in the brain of horses. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 24, 3, 612-617.

MATWIYOFF, G., LEE-CHIONG, T. (2010): Parasomnias: an overview. *Indian Journal of Medical Research* 131, 333-337.

MAYER, G. (2014): Narcolepsy. *Der Nervenarzt* 85, 1, 26, 28-34.

MAYER, H. O. (2008): *Zu Beginn das Eis brechen. Wissenswertes zur Fragebogenentwicklung*. München, Wien. Oldenbourg Verlag.

MAYHEW, I. G. (2009): *Large animal neurology* (2 ed.). Oxford. Wiley-Blackwell.

MAYHEW, J. (2011). *Seizures, syncope and sleep attacks*. Paper presented at the The equine head, Equine chapter meeting at the ACVSc science week, Gold Coast, Queensland, Australia.

MCCARLEY, R. W., HOFFMAN, E. (1981): REM sleep dreams and the activation-synthesis hypothesis. *The American Journal of Psychiatry* 7, 138, 904-912.

MCFARLANE, D., MAIDMENT, N. T., LAM, H., SEIGEL, J. M. (2007): Cerebrospinal fluid concentration of hypocretin-1 in horses with equine pituitary pars intermedia disease and its relationship to oxidative stress. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 3, 602-603.

MEDDIS, R. (1975): On the function of sleep. *Animal Behaviour* 23, 3, 676-691.

MEDDIS, R. (1977): *The sleep instinct*. Ikarus Books.

MEDNICK, S., NAKAYAMA, K., STICKGOLD, R. (2003): Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nature Neuroscience* 6, 7, 697-698.

MEFFORD, I. N., BAKER, T. L., BOEHME, R., FOUTZ, A. S., CIARANELLO, R. D., BARCHAS, J. D., DEMENT, W. C. (1983): Narcolepsy: biogenic amine deficits in an animal model. *Science* 220, 4597, 629-632.

MELTZER, L. J., MINDELL, J. A. (2006): Sleep and sleep disorders in children and adolescents. *Psychiatric Clinics of North America* 29, 4, 1059-1076.

MIGNOT, E. (1998): Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 50, 2 Suppl 1,

16-22.

MIGNOT, E. (2004): Sleep, sleep disorders and hypocretin (orexin). *Sleep Medicine* 5, Supplement 1, 0, 2-8.

MIGNOT, E., DEMENT, W. (1993): Narcolepsy in animals and man. *Equine Veterinary Journal* 25, 6, 476-477.

MIGNOT, E., LAMMERS, G. J., RIPLEY, B., OKUN, M., NEVSIMALOVA, S., OVEREEM, S., VANKOVA, J., BLACK, J., HARSH, J., BASSETTI, C., SCHRADER, H., NISHINO, S. (2002): The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Archives of Neurology* 59, 10, 1553-1562.

MIGNOT, E., NISHINO, S., SHARP, L. H., ARRIGONI, J., SIEGEL, J. M., REID, M. S., EDGAR, D. M., CIARANELLO, R. D., DEMENT, W. C. (1993): Heterozygosity at the canarc-1 locus can confer susceptibility for narcolepsy: induction of cataplexy in heterozygous asymptomatic dogs after administration of a combination of drugs acting on monoaminergic and cholinergic systems. *Journal of Neuroscience* 13, 3, 1057-1064.

MIGNOT, E., WANG, C., RATTAZZI, C., GAISER, C., LOVETT, M., GUILLEMINAULT, C., DEMENT, W. C., GRUMET, F. C. (1991): Genetic linkage of autosomal recessive canine narcolepsy with a mu immunoglobulin heavy-chain switch-like segment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88, 8, 3475-3478.

MILEYKOVSKIY, B. Y., KIYASHCHENKO, L. I., SIEGEL, J. M. (2005): Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* 46, 5, 787-798.

MIRMIRAN, M., SCHOLTENS, J., VAN DE POLL, N. E., UYLINGS, H. B., VAN DER GUGTEN, J., BOER, G. J. (1983): Effects of experimental suppression of active (REM) sleep during early development upon adult brain and behavior in the rat. *Brain Research* 283, 2-3, 277-286.

MITLER, M. M., BOYSEN, B. G., CAMPBELL, L., DEMENT, W. C. (1974): Narcolepsy-cataplexy in a female dog. *Experimental Neurology* 45, 2, 332-340.

MITLER, M. M., DEMENT, W. C. (1977): Sleep studies on canine narcolepsy: pattern and cycle comparisons between affected and normal dogs. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 43, 5, 691-699.

MITLER, M. M., HAJDUKOVIC, R., ERMAN, M., KOZIOL, J. A. (1990): Narcolepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 7, 1, 93-118.

MOCHIZUKI, T., CROCKER, A., MCCORMACK, S., YANAGISAWA, M., SAKURAI, T., SCAMMELL, T. E. (2004): Behavioral state instability in orexin knock-out mice. *Journal of Neuroscience* 24, 28, 6291-6300.

MOORE, L. A., JOHNSON, P. J. (2000): Narcolepsy in horses. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 22, 1, 86-90.

MORALES, F. R., ENGELHARDT, J. K., SOJA, P. J., PEREDA, A. E., CHASE, M. H. (1987): Motoneuron properties during motor inhibition produced by microinjection of carbachol into the pontine reticular formation of the decerebrate cat. *Journal of Neurophysiology* 57, 4, 1118-1129.

MORRISSEY, M. J., DUNTLEY, S. P., ANCH, A. M., NONNEMAN, R. (2004): Active sleep and its role in the prevention of apoptosis in the developing brain. *Medical Hypotheses* 62, 6, 876-879.

MUGGENTHALER, K., ZEITLER-FEICHT, M., MÜHLBAUER, A., KILIAN, E., REITER, K. (2010): Sägespäne versus Liegematten – Untersuchungen zum Ausruh- und Ausscheideverhalten von Pferden in der Liegehalle von Mehrraumaußenlaufställen mit Auslauf. *KTBL-Schrift: Aktuelle Arbeiten zur artgemäßen Tierhaltung* 482, 145-155.

NAMBU, T., SAKURAI, T., MIZUKAMI, K., HOSOYA, Y., YANAGISAWA, M., GOTO, K. (1999): Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Research* 827, 1-2, 243-260.

NAMEN, A. M., DUNAGAN, D. P., FLEISCHER, A., TILLET, J., BARNETT, M., MCCALL, W. V., HAPONIK, E. F. (2002): Increased physician-reported sleep apnea: the National

Ambulatory Medical Care Survey. *Chest* 121, 6, 1741-1747.

NINOMIYA, S., AOYAMA, M., UJIIE, Y., KUSUNOSE, R., KUWANO, A. (2008): Effects of bedding material on the lying behavior in stabled horses. *Journal of Equine Science* 19, 3, 53-56.

NISHINO, S. (2006): Canine Models of Narcolepsy The Orexin/Hypocretin System - Physiology and Pathophysiology (233-253). Springer.

NISHINO, S., ARRIGONI, J., FRUHSTORFER, B. S. J., SHELTON, J., DEMENT, W., MIGNOT, E. (1992): Effects of chronic administration of yohimbine (alpha-2 antagonist) on cataplexy and platelet alpha-2 receptors of narcoleptic canines. *Journal of Sleep Research* 21, 246.

NISHINO, S., MIGNOT, E. (1997): Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Progress in Neurobiology* 52, 1, 27-78.

NISHINO, S., OKURA, M., MIGNOT, E. (2000a): Narcolepsy: genetic predisposition and neuropharmacological mechanisms. Review Article. *Sleep Medicine Reviews* 4, 1, 57-99.

NISHINO, S., RIEHL, J., HONG, J., KWAN, M., REID, M., MIGNOT, E. (2000b): Is narcolepsy a REM sleep disorder? Analysis of sleep abnormalities in narcoleptic Dobermans. *Neuroscience Research* 38, 4, 437-446.

NISHINO, S., RIPLEY, B., OVEREEM, S., LAMMERS, G. J., MIGNOT, E. (2000c): Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *The Lancet* 355, 9197, 39-40.

NOFZINGER, E. A., BUYASSE, D. J., MIEWALD, J. M., MELTZER, C. C., PRICE, J. C., SEMBRAT, R. C., OMBAO, H., REYNOLDS, C. F., MONK, T. H., HALL, M., KUPFER, D. J., MOORE, R. Y. (2002): Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking. *Brain* 125, Pt 5, 1105-1115.

OHAYON, M. M., PRIEST, R. G., CAULET, M., GUILLEMINAULT, C. (1996): Hypnagogic

and hypnopompic hallucinations: pathological phenomena? *British Journal of Psychiatry* 169, 4, 459-467.

OHAYON, M. M., PRIEST, R. G., ZULLEY, J., SMIRNE, S., PAIVA, T. (2002): Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 58, 12, 1826-1833.

OKUN, M., LIN, L., PELIN, Z., HONG, S., MIGNOT, E. (2002): Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep* 25, 1, 27-35.

OLIVER, J. E., LORENZ, M. D., KORNEGAY, J. N. (1997): *Handbook of veterinary neurology* (3 ed.). Philadelphia. Saunders.

ORELLANA, C., VILLEMIN, E., TAFTI, M., CARLANDER, B., BESSET, A., BILLIARD, M. (1994): Life events in the year preceding the onset of narcolepsy. *Sleep* 17, 8 Suppl, 50-53.

OZGUN, N., SONMEZ, F. M., TOPBAS, M., CAN, G., GOKER, Z. (2016): Insomnia and parasomnia frequency and affecting factors in school children. *Pediatrics International*.

PALMER, A., SMITH, G., TURNER, S. (1980): Cataplexy in a Guernsey bull. *Veterinary Record* 106, 18-20, 421.

PARKES, D. (1994): Introduction to the mechanism of action of different treatments of narcolepsy. *Sleep* 17, 8 Suppl, 93-96.

PATERSON, L. M., NUTT, D. J., WILSON, S. J. (2011): Sleep and its disorders in translational medicine. *Journal of Psychopharmacology* 25, 9, 1226-1234.

PAYNE, J. D. (2011): Learning, memory, and sleep in humans. *Sleep Medicine Clinics* 6, 1, 15-30.

PECK, K. E., HINES, M. T., MEALEY, K. L., MEALEY, R. H. (2001): Pharmacokinetics of

- imipramine in narcoleptic horses. *American Journal of Veterinary Research* 62, 5, 783-786.
- PEIRANO, P., ALGARIN, C., UAUY, R. (2003): Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development. *Journal of Pediatrics* 143, 4 Suppl, 70-79.
- PEYRON, C., FARACO, J., ROGERS, W., RIPLEY, B., OVEREEM, S., CHARNAY, Y., NEVSIMALOVA, S., ALDRICH, M., REYNOLDS, D., ALBIN, R., LI, R., HUNGS, M., PEDRAZZOLI, M., PADIGARU, M., KUCHERLAPATI, M., FAN, J., MAKI, R., LAMMERS, G. J., BOURAS, C., KUCHERLAPATI, R., NISHINO, S., MIGNOT, E. (2000): A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine* 6, 9, 991-997.
- PICHON, S. (2011): Narkolepsie bei einer Süddeutschen Kaltblutstute – ein Fallbericht. *Der Praktische Tierarzt* 4, 6, 496-499.
- PIÉRON, H. (1913): Le problème physiologique du sommeil. Masson.
- PIGEON, W. R., YURCHESHEN, M. (2009): Behavioral Sleep Medicine Interventions for Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder. *Sleep Medicine Clinics* 4, 4, 487-494.
- PILLERI, G. (1979): The blind Indus dolphin, *Platanista indi*. *Endeavour* 3, 2, 48-56.
- PLIHAL, W., BORN, J. (1999): Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport* 10, 13, 2741-2747.
- POECK, K., HACKE, W. (2006): Apparative und laborchemische Diagnostik Neurologie (120-162). Heidelberg. Springer.
- POLLMANN, U. (2003): Einfluss der Strukturierung des Liegebereichs einer Gruppenauslaufhaltung auf das Verhalten der Pferde. Tagungsband der DVG-Fachgruppen Tierschutzrecht und Tierzucht, Erbpathologie und Haustiergenetik, 71-75.

POUDEL, G. R., INNES, C. R., BONES, P. J., WATTS, R., JONES, R. D. (2014): Losing the struggle to stay awake: divergent thalamic and cortical activity during microsleeps. *Human Brain Mapping* 35, 1, 257-269.

PRESTON, B. T., CAPELLINI, I., MCNAMARA, P., BARTON, R. A., NUNN, C. L. (2009): Parasite resistance and the adaptive significance of sleep. *BMC Evolutionary Biology* 9, 7.

PSCHYREMBEL, W. (2014): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (266., aktualisierte Aufl. ed.). Berlin. De Gruyter.

QUAN, S., GILLIN, J. C., LITTNER, M., SHEPARD, J. (1999): Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. editorials. *Sleep* 22, 5, 662-689.

RECHTSCHAFFEN, A., BERGMANN, B. M. (1995): Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behavioural Brain Research* 69, 1-2, 55-63.

RECHTSCHAFFEN, A., BERGMANN, B. M., EVERSON, C. A., KUSHIDA, C. A., GILLILAND, M. A. (1989): Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep* 12, 1, 68-87.

RECHTSCHAFFEN, A., GILLILAND, M. A., BERGMANN, B. M., WINTER, J. B. (1983): Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science* 221, 4606, 182-184.

RECHTSCHAFFEN, A., KALES, A. (1969): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington D.C. Public Health Service.

RIAL, R. V., NICOLAU, M. C., GAMUNDI, A., AKAARIR, M., APARICIO, S., GARAU, C., TEJADA, S., ROCA, C., GENE, L., MORANTA, D., ESTEBAN, S. (2007): The trivial function of sleep. *Sleep Medicine Reviews* 11, 4, 311-325.

RIEGER, M., MAYER, G., GAUGGEL, S. (2003): Attention deficits in patients with narcolepsy. *Sleep* 26, 1, 36-43.

RIEHL, J., NISHINO, S., CEDERBERG, R., DEMENT, W. C., MIGNOT, E. (1998): Development of cataplexy in genetically narcoleptic Dobermans. *Experimental Neurology* 152, 2, 292-302.

RIEMANN, D., BAGLIONI, C., SPIEGELHALDER, K. (2011): Schlafmangel und Insomnie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 54, 12, 1296-1302.

RIPLEY, B., FUJIKI, N., OKURA, M., MIGNOT, E., NISHINO, S. (2001): Hypocretin levels in sporadic and familial cases of canine narcolepsy. *Neurobiology of Disease* 8, 3, 525-534.

ROECKER, A. J., COX, C. D., COLEMAN, P. J. (2016): Orexin Receptor Antagonists: New Therapeutic Agents for the Treatment of Insomnia. *Journal of Medicinal Chemistry* 59, 2, 504-530.

ROFFWARG, H. P., MUZIO, J. N., DEMENT, W. C. (1966): Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152, 3722, 604-619.

ROTH, B., BRŮHOVÁ, S., LEHOVSKÝ, M. (1969): REM sleep and NREM sleep in narcolepsy and hypersomnia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 26, 2, 176-182.

ROTH, T., DAUVILLIERS, Y., MIGNOT, E., MONTPLAISIR, J., PAUL, J., SWICK, T., ZEE, P. (2013): Disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 9, 9, 955-965.

ROTTE, M. (2005): Schlafstadienbestimmung nach RECHTSCHAFFEN und KALES - Übersetzung der Grundlagen und Diskussion zur Entscheidungsfindung. Magdeburg. Otto von Guericke Universität, Magdeburg.

RUCKEBUSCH, Y. (1963a): Etude E.E.G. et comportementale des alternances veille-sommeil chez l'âne Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales 157, 4, 840.

RUCKEBUSCH, Y. (1963b): Etude polygraphique du sommeil chez l'âne (Vol. 55, pp. 176): Masson, Paris, France.

RUCKEBUSCH, Y. (1972): The relevance of drowsiness in the circadian cycle of farm animals. *Animal Behaviour* 20, 4, 637-643.

RUCKEBUSCH, Y. (1975): The hypnogram as an index of adaptation of farm animals to changes in their environment. *Applied Animal Ethology* 2, 1, 3-18.

RUCKEBUSCH, Y., BARBEY, P., GUILLEMOT, P. (1970): Stages of sleep in the horse (*Equus caballus*). Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales 164, 3, 658-665.

RUFENER, C., PATT, A., BACHMANN, I., BURLA, J.-B., HILLMANN, E. (2015): Variation der eingestreuten Fläche im Liegebereich - Auswirkungen auf das Liegeverhalten von Pferden in Gruppenhaltung. *Agroscope Science*, 19/2015, 36-37.

SAKAI, K., SASTRE, J. P., SALVERT, D., TOURET, M., TOHYAMA, M., JOUVET, M. (1979): Tegmentoreticular projections with special reference to the muscular atonia during paradoxical sleep in the cat: an HRP study. *Brain Research* 176, 2, 233-254.

SAKURAI, T., AMEMIYA, A., ISHII, M., MATSUZAKI, I., CHEMELLI, R. M., TANAKA, H., WILLIAMS, S. C., RICHARDSON, J. A., KOZLOWSKI, G. P., WILSON, S., ARCH, J. R., BUCKINGHAM, R. E., HAYNES, A. C., CARR, S. A., ANNAN, R. S., MCNULTY, D. E., LIU, W. S., TERRETT, J. A., ELSHOURBAGY, N. A., BERGSMA, D. J., YANAGISAWA, M. (1998): Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92, 4, 573-585.

SAMSON, W. K., GOSNELL, B., CHANG, J. K., RESCH, Z. T., MURPHY, T. C. (1999): Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Research* 831, 1-2,

248-253.

SAPER, C. B., SCAMMELL, T. E., LU, J. (2005): Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437, 7063, 1257-1263.

SATEIA, M. J. (2014): International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 146, 5, 1387-1394.

SATOH, K., FIBIGER, H. C. (1986): Cholinergic neurons of the laterodorsal tegmental nucleus: efferent and afferent connections. *Journal of Comparative Neurology* 253, 3, 277-302.

SAUL, B., HOFFMANN, T., LINDEMANN, J. (2015): Schlafmedizin–Was sollte der HNO-Arzt (über das Themengebiet) wissen? *Laryngo-Rhino-Otologie* 94, 01, 42-54.

SCAMMELL, T. E. (2015): Overview of sleep: the neurologic processes of the sleep-wake cycle. *Journal of Clinical Psychiatry* 76, 5, 13.

SCHATZBERG, S. J., CUTTER-SCHATZBERG, K., NYDAM, D., BARRETT, J., PENN, R., FLANDERS, J., DELAHUNTA, A., LIN, L., MIGNOT, E. (2004): The effect of hypocretin replacement therapy in a 3-year-old Weimaraner with narcolepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 4, 586-588.

SCHLAFMEDIZINISCHES ZENTRUM MÜNCHEN. (2008). Andere Schlafstörungen. Retrieved 28 Feb, 2016, from [http://www.schlafzentrum.med.tum.de/index.php?page/Andere Schlafstrungen](http://www.schlafzentrum.med.tum.de/index.php?page/Andere_Schlafstrungen)

SCHMIDT-NIELSEN, K. (1972): Locomotion: energy cost of swimming, flying, and running. *Science* 177, 4045, 222-228.

SEUGNET, L., SUZUKI, Y., THIMGAN, M., DONLEA, J., GIMBEL, S. I., GOTTSCHALK, L., DUNTLEY, S. P., SHAW, P. J. (2009): Identifying sleep regulatory genes using a *Drosophila* model of insomnia. *Journal of Neuroscience* 29, 22, 7148-7157.

SHAPIRO, C. M., GOLL, C. C., COHEN, G. R., OSWALD, I. (1984): Heat production during sleep. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 56, 3, 671-677.

SHAW, P. (2003): Awakening to the behavioral analysis of sleep in *Drosophila*. *Journal of Biological Rhythms* 18, 1, 4-11.

SHEATHER, A. L. (1924): Fainting in Foals. *Journal of Comparative Pathology and Therapeutics* 37, 0, 106-113.

SHELTON, J., NISHINO, S., VAUGHT, J., DEMENT, W. C., MIGNOT, E. (1995): Comparative effects of modafinil and amphetamine on daytime sleepiness and cataplexy of narcoleptic dogs. *Sleep* 18, 10, 817-826.

SHERIN, J. E., ELMQUIST, J. K., TORREALBA, F., SAPER, C. B. (1998): Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *Journal of Neuroscience* 18, 12, 4705-4721.

SHERIN, J. E., SHIROMANI, P. J., MCCARLEY, R. W., SAPER, C. B. (1996): Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 271, 5246, 216-219.

SIEGEL, J. M. (2001): The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* 294, 5544, 1058-1063.

SIEGEL, J. M., NIENHUIS, R., GULYANI, S., OUYANG, S., WU, M. F., MIGNOT, E., SWITZER, R. C., MCMURRY, G., CORNFORD, M. (1999): Neuronal degeneration in canine narcolepsy. *Journal of Neuroscience* 19, 1, 248-257.

SILBER, M. H., KRAHN, L. E., OLSON, E. J., PANKRATZ, V. S. (2002): The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 25, 2, 197-202.

SLEEP DISORDERS CLASSIFICATION COMMITTEE (1979): Diagnostic Classification of

Sleep and Arousal Disorders. Sleep 2, 1, 1-137.

STEBBINS, M. C. (1974): Social organization in free-ranging Appaloosa horses. Idaho State University.

STERIADE, M., DATTA, S., PARE, D., OAKSON, G., CURRO DOSSI, R. C. (1990): Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. Journal of Neuroscience 10, 8, 2541-2559.

STRAIN, G. M., OLCOTT, B. M., ARCHER, R. M., MCCLINTOCK, B. K. (1984): Narcolepsy in a Brahman bull. Journal of the American Veterinary Medical Association 185, 5, 538-541.

STURZENEGGER, C., BASSETTI, C. L. (2004): The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. Journal of Sleep Research 13, 4, 395-406.

SUTCLIFFE, J. G., DE LECEA, L. (2000): The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. Journal of Neuroscience Research 62, 2, 161-168.

SWEENEY, C. R., HENDRICKS, J. C., BEECH, J., MORRISON, A. R. (1983): Narcolepsy in a horse. Journal of the American Veterinary Medical Association 183, 1, 126-128.

SZYMUSIAK, R., ALAM, N., STEININGER, T. L., MCGINTY, D. (1998): Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. Brain Research 803, 1-2, 178-188.

TAFTI, M., NISHINO, S., ALDRICH, M. S., LIAO, W., DEMENT, W. C., MIGNOT, E. (1996): Major histocompatibility class II molecules in the CNS: increased microglial expression at the onset of narcolepsy in canine model. Journal of Neuroscience 16, 15, 4588-4595.

TAKAHASHI, K., LIN, J. S., SAKAI, K. (2009): Characterization and mapping of sleep-

waking specific neurons in the basal forebrain and preoptic hypothalamus in mice. *Neuroscience* 161, 1, 269-292.

TAKAHASHI, Y., JIMBO, M. (1963): Polygraphic study of narcoleptic syndrome with special reference to hypnagogic hallucinations and cataplexy. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 7, Suppl, 343-347.

TASHIRO, T., KANBAYASHI, T., IJIMA, S., HISHIKAWA, Y. (1992): An epidemiological study on prevalence of narcolepsy in Japanese. *Journal of Sleep Research* 1, Suppl, 228.

TAYLOR, F. G. R., HILLYER, M. H. (2000): *Klinische Diagnostik in der Pferdepraxis*. Hannover. Schlüter.

THANNICKAL, T. C., MOORE, R. Y., NIENHUIS, R., RAMANATHAN, L., GULYANI, S., ALDRICH, M., CORNFORD, M., SIEGEL, J. M. (2000): Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 27, 3, 469-474.

THEBAULT, S., WATERS, P., SNAPE, M. D., COTTRELL, D., DARIN, N., HALLBOOK, T., HUUTONIEMI, A., PARTINEN, M., POLLARD, A. J., VINCENT, A. (2015): Neuronal Antibodies in Children with or without Narcolepsy following H1N1-AS03 Vaccination. *PloS One* 10, 6, e0129555.

TONOKURA, M., FUJITA, K., MOROZUMI, M., YOSHIDA, Y., KANBAYASHI, T., NISHINO, S. (2003): Narcolepsy in a hypocretin/orexin-deficient chihuahua. *Veterinary Record* 152, 25, 776-779.

TONOKURA, M., FUJITA, K., NISHINO, S. (2007): Review of pathophysiology and clinical management of narcolepsy in dogs. *Veterinary Record* 161, 11, 375-380.

TONONI, G., CIRELLI, C. (2003): Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Research Bulletin* 62, 2, 143-150.

TORNHAGE, C. J., SERENIUS, F., UVNAS-MOBERG, K., LINDBERG, T. (1997): Plasma

somatostatin and cholecystokinin levels in preterm infants during their first two years of life. *Pediatric Research* 41, 6, 902-908.

TOTH, B., ALEMAN, M., BROSNAN, R. J., DICKINSON, P. J., CONLEY, A. J., STANLEY, S. D., NOGRADI, N., WILLIAMS, C. D., MADIGAN, J. E. (2012): Evaluation of squeeze-induced somnolence in neonatal foals. *American Journal of Veterinary Research* 73, 12, 1881-1889.

TOTH, L. A., BHARGAVA, P. (2013): Animal models of sleep disorders. *Comparative Medicine* 63, 2, 91-104.

TYLER, S. J. (1972): The behaviour and social organization of the New Forest ponies. *Animal Behaviour Monographs* 5, 87-196.

VAITL, D. (2012): Veränderte Bewusstseinszustände: Grundlagen -Techniken - Phänomenologie. Schattauer Verlag.

VAN DEN POL, A. N. (1999): Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord. *Journal of Neuroscience* 19, 8, 3171-3182.

VAN DEN POL, A. N., GAO, X. B., OBRIETAN, K., KILDUFF, T. S., BELOUSOV, A. B. (1998): Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin. *Journal of Neuroscience* 18, 19, 7962-7971.

VAN DER REE, M., WIJNBERG, I. (2012): A review on epilepsy in the horse and the potential of Ambulatory EEG as a diagnostic tool. *Veterinary Quarterly* 32, 3-4, 159-167.

VAN EIMEREN, B., FREES, B. (2011): Drei von vier Deutschen im Netz–ein Ende des digitalen Grabens in Sicht. *media perspektiven* 42, 334-349.

VAN NIEUWSTADT, R. A., VAN DER WANT, C. J., BINKHORST, G. J. (1993): Narcolepsy in horses. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 118, 23, 765-768.

VERRET, L., GOUTAGNY, R., FORT, P., CAGNON, L., SALVERT, D., LEGER, L., BOISSARD, R., SALIN, P., PEYRON, C., LUPPI, P. H. (2003): A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neuroscience* 4, 19.

VERRET, L., LEGER, L., FORT, P., LUPPI, P. H. (2005): Cholinergic and noncholinergic brainstem neurons expressing Fos after paradoxical (REM) sleep deprivation and recovery. *European Journal of Neuroscience* 21, 9, 2488-2504.

WALKER, M. P., BRAKEFIELD, T., HOBSON, J. A., STICKGOLD, R. (2003): Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 425, 6958, 616-620.

WERTHER, S., STEIER, J., MELLIES, U. (2014): Pathophysiologische Bedeutung des Schlags bei Zwerchfelllähmung und anderen neuromuskulären Erkrankungen. *Der Pneumologe* 11, 5, 402-412.

WESTPHAL, C. (1877): Eigenthümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 7, 631-635.

WHITE, E. C., DE LAHUNTA, A. (2001): Narcolepsy in a ram lamb. *Veterinary Record* 149, 5, 156-715.

WILLIAMS, C. D., ALEMAN, M., HOLLIDAY, T., FLETCHER, D. J., THARP, B., KASS, P. H., STEFFEY, E. P., LECOUEUR, R. A. (2008): Qualitative and quantitative characteristics of the electroencephalogram in normal horses during spontaneous drowsiness and sleep. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 3, 630-638.

WILLIAMS, J., COMISAROW, J., DAY, J., FIBIGER, H., REINER, P. (1994): State-dependent release of acetylcholine in rat thalamus measured by in vivo microdialysis. *Journal of Neuroscience* 14, 9, 5236-5242.

WILNER, A., STEINMAN, L., LAVIE, P., PELED, R., FRIEDMANN, A., BRAUTBAR, C. (1988): Narcolepsy-cataplexy in Israeli Jews is associated exclusively with the HLA DR2 haplotype A study at the serological and genomic level. *Human Immunology* 21, 1, 15-22.

WINKELMAN, J. W., PLANTE, D. T. (2010): Foundations of psychiatric sleep medicine. Cambridge University Press.

WÖHR, A., ERHARD, M. (2006): Polysomnographische Untersuchungen zum Schlafverhalten des Pferdes. Aktuelle Arbeiten zur artgemäßen Tierhaltung, 127-135.

WÖHR, A., ERHARD, M. (2010): Physiologie und Bedeutung des Schlafes beim Pferd. KTBL-Schrift: Aktuelle Arbeiten zur artgemäßen Tierhaltung 482, 11-21.

WU, M. F., JOHN, J., BOEHMER, L. N., YAU, D., NGUYEN, G. B., SIEGEL, J. M. (2004): Activity of dorsal raphe cells across the sleep-waking cycle and during cataplexy in narcoleptic dogs. Journal of Physiology 554, Pt 1, 202-215.

YOSS, R., DALY, D. (1957): Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic 32, 12, 320-328.

ZEITLER-FEICHT, M. H. (2013): Der Liegebereich von Pferden unter dem Aspekt der Tiergerechtigkeit. Der Praktische Tierarzt 94, 3, 228-233.

ZEITLER-FEICHT, M. H. (2015): Handbuch Pferdeverhalten. Verlag Eugen Ulmer.

ZEITLER-FEICHT, M. H., PRANTNER, V. (2000): Lying resting behaviour of horses in loose housing systems with open yards. Archiv für Tierzucht 43, 4, 327-335.

ZEPELIN, H. (1986): Mammalian sleep, metabolic rate, and body size. Journal of Sleep Research 15, 62.

ZEPELIN, H., RECHTSCHAFFEN, A. (1974): Mammalian sleep, longevity, and energy metabolism. Brain Behavior and Evolution 10, 6, 425-470.

ZEPELIN, H., SIEGEL, J. M., TOBLER, I. (2005): Mammalian sleep. Principles and Practice of Sleep Medicine 4, 91-100.

ZIERMANN, S. (2006). *Energiesparmechanismen und Stoßdämpferfunktionen am Bewegungsapparat des Pferdes*. Ludwig-Maximilians-Universität München.

IX. ANHANG

1. Artikel in der Pferdezeitschrift CAVALLO

Forschungsarbeit an der LMU München: Narkolepsie bei Pferden - Probanden gesucht!

0 KOMMENTARE ARTIKEL LESENSWERT? (0 STIMMEN) Like +1 Tweet

Im Rahmen einer Untersuchung zum Schlafverhalten von Pferden werden an der an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München Probanden gesucht, die vermeintlich unter Narkolepsie leiden. Jetzt melden!

Narkolepsie ist eine **krankhafte Schlafstörung**. Die **Symptome** variieren, je nachdem um welche Form es sich handelt. „Narkolepsie kann mit Kataplexie einhergehen - also dem Verlust des Muskeltonus“, erläutert **Tierärztin** Dr. Andrea Bathen-Nöthen, die eine Praxis für Tierneurologie in Köln leitet.

Geht die **Muskelspannung verloren**, die den gesamten Pferdekörper hält, fällt das **Tier** in sich zusammen und stürzt haltlos auf den Boden. Die **mysteriöse Schlafkrankheit** trifft Fohlen und ältere Pferde. Sie fallen plötzlich im Stehen oder Gehen zu Boden. Was löst die Anfälle aus?

Im Rahmen ihrer Forschungsarbeit zum **Schlafverhalten von Pferden**, ist Dr. Anna-Caroline Wöhr, akademische Oberrätin am Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, auf der Suche nach **Pferden**, die "vermeintlich" unter Narkolepsie leiden.

Diese **Tiere** würde die **Fachtierärztin für Tierschutz**, Tierschutzbeauftragte der Tierärztlichen Fakultät, Präsidentin der Internationalen Gesellschaft für Nutztierhaltung (IGN) sowie Vorsitzende der Fachgruppe Tierschutz der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG), gerne näher untersuchen und mittels eines **mobilen Schlaflabors** polysomnographische Aufzeichnungen (nicht invasiv, aufgeklebte Elektroden am Kopf) durchführen.

Kontakt zur Anmeldung von Pferden:

Dr. Anna-Caroline Wöhr
Tierärztliche Fakultät
Ludwig-Maximilians-Universität München
Veterinärstr. 13 / Gebäude R
80539 München / Germany
Tel.: 089 2180-78300,
Durchwahl -78308
Fax: +49 89 2180-9978308
Email: woehr@lmu.de
www.tierhyg.vetmed.uni-muenchen.de

2. Fragenkatalog der Online-Umfrage

Fragen Gruppe 1: Angaben zum Pferd

Die erste Gruppe umfasste 6 Fragen bezüglich den allgemeinen Angaben zum Pferd. Folgende Daten wurden erfragt:

- (1) Welches Geschlecht hat Ihr Pferd?

Geschlossene Frage mit 3 Antwortmöglichkeiten: Stute, Hengst, Wallach.

- (2) Wie alt ist Ihr Pferd? (in Jahren)

Offene Frage, es können nur Ziffern angegeben werden.

- (3) Welcher Typ ist Ihr Pferd?

Geschlossene Frage mit 5 Antwortmöglichkeiten: Warmblut, Vollblut, Pony, Kaltblut, Andere und einem Kommentarfeld zur Angabe der genauen Rasse.

- (4) Wie nutzen Sie Ihr Pferd?

Geschlossene Frage mit 5 Antwortmöglichkeiten: Reines Freizeitpferd, Freizeitsport mit gelegentlichem Turnierbesuch, Sportpferd mit regelmäßigem Turnierbesuch, Dauerhaft keine Nutzung (Rente, krankheitsbedingt,...), Vorübergehend keine Nutzung (Fohlen, krankheitsbedingt,...) und einem Kommentarfeld.

- (5) Wie oft nutzen Sie Ihr Pferd?

Geschlossene Frage mit 5 Antwortmöglichkeiten: Täglich, 4-6x pro Woche, 2-3x pro Woche, < 2x pro Woche, Keine Nutzung.

- (6) Seit wann besitzen Sie Ihr Pferd?

Geschlossene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten: Seit < ½ Jahr, Seit ½ bis 1 Jahr, Seit 1-2 Jahren, Seit 2-3 Jahren, Seit 3-5 Jahren, Seit > 5 Jahren.

Fragen Gruppe 2: Angaben zu den Haltungsbedingungen

Die zweite Gruppe umfasste 12 Fragen bezüglich der aktuellen und vorherigen Haltungsbedingungen, wobei die Angaben jeweils getrennt für die warme und kalte Jahreszeit erfasst wurden. Folgende Daten wurden erfragt:

- (1) Ist Ihr Pferd tagsüber in Einzel- oder Gruppenhaltung? Gibt es einen Unterschied

zwischen kalter und warmer Jahreszeit?

Geschlossene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten jeweils für die warme und kalte Jahreszeit: Einzel, Gruppe von 2 Pferden, Gruppe von 3-5 Pferden, Gruppe von 6-8 Pferden, Gruppe von 9-11 Pferden, Gruppe von > 11 Pferden.

- (2) Ist Ihr Pferd nachts in Einzel- oder Gruppenhaltung? Gibt es einen Unterschied zwischen kalter und warmer Jahreszeit?

Geschlossene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten jeweils für die warme und kalte Jahreszeit: Einzel, Gruppe von 2 Pferden, Gruppe von 3-5 Pferden, Gruppe von 6-8 Pferden, Gruppe von 9-11 Pferden, Gruppe von > 11 Pferden.

- (3) Welche Art der Unterbringung hat Ihr Pferd tagsüber? Gibt es einen Unterschied zwischen kalter und warmer Jahreszeit?

Geschlossene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten jeweils für die warme und kalte Jahreszeit: Box, Paddockbox, Offenstall, Innenlaufstall, Bewegungsstall (z. B. Aktivstall©), Sonstiges.

- (4) Welche Art der Unterbringung hat Ihr Pferd nachts? Gibt es einen Unterschied zwischen kalter und warmer Jahreszeit?

Geschlossene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten jeweils für die warme und kalte Jahreszeit: Box, Paddockbox, Offenstall, Innenlaufstall, Bewegungsstall (z. B. Aktivstall©), Sonstiges.

- (5) Wann haben Sie mit Ihrem Pferd in den jetzigen Stall gewechselt?

Geschlossene Frage mit 7 Antwortmöglichkeiten: Habe nie gewechselt, Vor < ½ Jahr, Vor ½ bis 1 Jahr, Vor 1-2 Jahren, Vor 2-3 Jahren, Vor 3-5 Jahren, Vor > 5 Jahren.

- (6) In welcher Haltungsform stand Ihr Pferd vorher?

Halboffene Frage mit 7 Antwortmöglichkeiten: Box, Paddockbox, Offenlaufstall, Innenlaufstall, Bewegungsstall (z. B. Aktivstall©), Habe nie gewechselt, Sonstiges mit Kommentarfeld.

- (7) Haben Sie beim Stallwechsel die Haltungsform gewechselt?

Geschlossene Frage mit 4 Antwortmöglichkeiten: Nein, Ja von Einzel- in Gruppenhaltung, Ja von Gruppen- in Einzelhaltung, Habe nie gewechselt.

- (8) Hat Ihr Pferd zusätzlichen, freien Auslauf? Wenn ja wie oft? Gibt es einen Unterschied zwischen kalter und warmer Jahreszeit?

Geschlossene Frage mit 5 Antwortmöglichkeiten jeweils für die warme und kalte Jahreszeit: Täglich, 4-6x pro Woche, 2-3x pro Woche, < 2x pro Woche, Kein zusätzlicher Auslauf.

- (9) Falls Ihr Pferd regelmäßig Auslauf hat, mit wie vielen anderen Pferden befindet es sich dort? Gibt es einen Unterschied zwischen kalter und warmer Jahreszeit?

Geschlossene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten jeweils für die warme und kalte Jahreszeit: Einzel, Gruppe von 2 Pferden, Gruppe von 3-5 Pferden, Gruppe von 6-8 Pferden, Gruppe von 9-11 Pferden, Gruppe von > 11 Pferden.

- (10) Falls Ihr Pferd zusätzlichen freien Auslauf hat, welcher Art ist dieser? Gibt es einen Unterschied zwischen kalter und warmer Jahreszeit?

Geschlossene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten jeweils für die warme und kalte Jahreszeit: Paddock/Einzelbox, Graskoppel, Sandpaddock, Laufhof, Sonstiges, Kein zusätzlicher Auslauf.

- (11) Legt sich Ihr Pferd zum Schlafen nieder?

Geschlossene Frage mit 3 Antwortmöglichkeiten und Kommentarfeld: Ja, Nein, Weiß nicht.

- (12) Wälzt sich Ihr Pferd ab und zu?

Geschlossene Frage mit 3 Antwortmöglichkeiten und Kommentarfeld: Ja, Nein, Weiß nicht.

Fragen Gruppe 3: Angaben zu anderen Erkrankungen

Diese Gruppe umfasste 4 Fragen zu aktuellen und vorangegangenen Erkrankungen neben der vermeintlichen Narkolepsie. Folgende Daten wurden erfragt:

- (1) Leidet Ihr Pferd aktuell unter irgendwelchen anderen Erkrankungen? Falls ja unter welchen?

Halboffene Frage mit 4 Antwortmöglichkeiten und Kommentarfeld zu jeder Antwortmöglichkeit (Mehrfachnennung möglich): Orthopädische Erkrankungen, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, Andere, Keine.

- (2) Hat Ihr Pferd in der Vergangenheit unter irgendwelchen anderen Erkrankungen gelitten? Falls ja unter welchen?

Halboffene Frage mit 4 Antwortmöglichkeiten und Kommentarfeld zu jeder Antwortmöglichkeit (Mehrfachnennung möglich): Orthopädische Erkrankungen, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, Andere, Keine.

- (3) Bekommt Ihr Pferd aktuell irgendwelche Medikamente? Falls ja, geben Sie diese Bitte im Kommentarfeld an.

Geschlossene Frage mit 2 Antwortmöglichkeiten und Kommentarfeld: Ja, Nein.

- (4) Beobachten Sie bei Ihrem Pferd Stereotypien? (Koppen, Weben, Stangenwetzen, Schlagen gegen Boxenwände, Laufen im Kreis, Scharren, Ablecken der Wände...). Falls ja, Geben Sie diese bitte im Kommentarfeld an.

Geschlossene Frage mit 3 Antwortmöglichkeiten und Kommentarfeld: Ja, Nein, Weiß nicht.

Fragen Gruppe 4: Angaben zu den Symptomen der vermeintlichen Narkolepsie

Diese Gruppe umfasste 10 Fragen zu den Beobachtungen der Besitzer, auf Grund derer bei Ihrem Pferd die Verdachtsdiagnose/Diagnose „Narkolepsie“ gestellt wurde. Folgende Angaben wurden erfragt:

- (1) Konnten Sie die Narkolepsieanfälle Ihres Pferdes bereits beobachten? Oder vermuten Sie die Narkolepsie aufgrund irgendwelcher anderer Symptome?

Halboffene Frage mit 2 Antwortmöglichkeiten und Kommentarfeld: Beobachtung, Vermutung (Bitte geben Sie die Symptome im Kommentarfeld ein).

- (2) Seit wann beobachten oder vermuten Sie die Narkolepsie bei Ihrem Pferd?

Geschlossene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten: Seit < ½ Jahr, Seit ½ -1 Jahr, Seit 1-2 Jahren, Seit 2-3 Jahren, Seit 3-5 Jahren, Seit > 5 Jahren.

- (3) Wie häufig beobachten oder vermuten Sie die „Anfälle“ bei Ihrem Pferd?

Geschlossene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten: Mehrmals täglich, Einmal täglich, Mehrmals wöchentlich, Einmal wöchentlich, Seltener als einmal wöchentlich, Weiß nicht.

- (4) Zu welcher Jahreszeit beobachten oder vermuten Sie die „Anfälle“ Ihres Pferdes?

Geschlossene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten (Mehrfachnennung möglich):
Frühjahr, Sommer, Herbst, Winter, Unabhängig von der Jahreszeit, Weiß nicht.

- (5) Zu welcher Tageszeit beobachten Sie die „Anfälle“ Ihres Pferdes?

Geschlossene Frage mit 4 Antwortmöglichkeiten: Tagsüber, Nachts, Beides, Weiß nicht.

- (6) Wann beobachten oder vermuten Sie die „Anfälle“ Ihres Pferdes?

Geschlossene Frage mit 3 Antwortmöglichkeiten: In Ruhe, In Bewegung, Weiß nicht.

- (7) Vermuten Sie bestimmte Auslöser für die „Anfälle“ Ihres Pferdes? Falls ja, geben Sie diese bitte im Kommentarfeld an.

Halboffene Frage mit 3 Antwortmöglichkeiten und Kommentarfeld: Ja, Nein, Weiß nicht.

- (8) Wo beobachten oder vermuten Sie die Anfälle Ihres Pferdes?

Halboffene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten und Kommentarfeld (Mehrfachnennung möglich): Innenbox, Außenbox, Koppel, am Turnier, Weiß nicht, Sonstiges (mit Kommentarfeld).

- (9) Bitte beschreiben Sie in wenigen Worten einen typischen „Anfall“ Ihres Pferdes.

Offene Frage mit Kommentarfeld.

- (10) Haben Sie Verletzungen an Ihrem Pferd beobachtet, die (vermutlich) im Zusammenhang mit einem „narkoleptischen Anfall“ stehen? Wenn ja welche?

Halboffene Frage mit 5 Antwortmöglichkeiten und Kommentarfeld: Keine, Verletzungen am Kopf, Verletzungen am Vorderfußwurzelgelenk, Verletzung am Fesselkopf, Sonstige (Kommentarfeld).

Fragen Gruppe 5: Angaben zur Vorbehandlung

Die fünfte Gruppe umfasste 2 Fragen zu Medikamentengabe, anderen Heilverfahren und Therapiemethoden, die angewendet wurden, und deren Erfolg. Folgende Daten wurden erfragt:

- (1) Haben Sie bereits Medikamente zur Behandlung der Narkolepsie gegeben oder andere Heilverfahren angewendet? Machen Sie bitte gegebenenfalls ergänzende

Angaben.

Halboffene Frage mit 8 Antwortmöglichkeiten und einem Kommentarfeld für genauere Angaben bei jeder Antwortmöglichkeit (Mehrfachnennung möglich): Imipramin, Atropin, Homöopathie, Schüssler Salze, Akupunktur, Chiropraktik, Andere, Kein Behandlungsversuch.

- (2) Falls Sie bereits Behandlungsversuche unternommen haben, gab es eine Besserung der Symptome? Wenn ja, bitte geben Sie die entsprechende Therapiemethode an.

Halboffene Frage mit 6 Antwortmöglichkeiten und einem Kommentarfeld bei jeder Antwortmöglichkeit (Mehrfachnennung möglich): Kein Behandlungsversuch, Keine Besserung trotz Behandlungsversuch, Geringgradige Besserung, Deutliche Besserung, Veränderung der Symptome, Verschlechterung.

Fragen Gruppe 6: Angaben zum praktischen Teil der Studie

Zunächst wurden die Teilnehmer der Umfrage über das weitere Vorgehen im praktischen Teil der Studie informiert (siehe Anhang 5). Nach einer klinischen Untersuchung wird das Schlafverhalten der Pferde mit Hilfe eines Polysomnographen untersucht. Außerdem werden die Pferde insgesamt 24 Stunden überwacht und eine Blutprobe entnommen. Der genaue Ablauf des nicht-invasiven Verfahrens der polysomnographischen Messung wurde erklärt.

Anschließend wurden noch 7 Fragen zum Einverständnis und zur Erfassung der Kontaktdaten gestellt:

- (1) Sind Sie damit einverstanden, wenn wir, wie oben beschrieben, die Schlafstadien bei Ihrem Pferd messen?

Geschlossene Frage mit 3 Antwortmöglichkeiten: Ja, Nein, Weiß noch nicht.

- (2) Sind Sie damit einverstanden, wenn wir Ihrem Pferd im Zusammenhang mit unseren Messungen eine Blutprobe entnehmen würden?

Geschlossene Frage mit 3 Antwortmöglichkeiten: Ja, Nein, Weiß noch nicht.

- (3) Haben Sie Interesse daran mit Ihrem Pferd an unserer Studie teilzunehmen?

Geschlossene Frage mit 3 Antwortmöglichkeiten: Ja, Nein, Weiß noch nicht

- (4) Haben Sie ein Video von einem „Narkolepsieanfall“ Ihres Pferdes?

Geschlossene Frage mit 2 Antwortmöglichkeiten: Ja, Nein.

- (5) Haben Sie Fotos von Verletzungen Ihres Pferdes, die möglicherweise im Zusammenhang mit einem „Narkolepsieanfall“ stehen?

Geschlossene Frage mit 2 Antwortmöglichkeiten: Ja, Nein.

Anmerkung: Wenn Sie Videos oder Fotos haben, würden wir uns freuen, wenn Sie uns Ihre Videos oder Fotos schicken können oder unter folgendem Link hochladen.

- (6) Falls Sie Interesse daran haben, an unserer Studie teilzunehmen, machen Sie uns bitte noch einige Angaben, damit wir Sie kontaktieren können, um Sie über das weitere Vorgehen zu informieren.

Offene Frage mit Kommentarfeldern für Name, Telefonnummer, E-Mailadresse und Postleitzahl der Stalladresse.

- (7) Falls Sie uns abschließend noch einige zusätzliche Angaben machen wollen oder andere Anmerkungen haben, geben Sie diese bitte im nachfolgenden Feld ein.

Offene Frage mit Kommentarfeld.

3. E-Mail-Anschreiben

Sehr geehrte/r Frau/Herr (*Nachname*),

jetzt sind ein paar Wochen seit unserem Aufruf in der Cavallo vergangen und mittlerweile haben sich fast 120 Besitzer mit 'Narkolepsie'-Pferden gemeldet. Damit haben wir nicht gerechnet. Um uns nun einen Überblick über Ihr Pferd, die Haltungsform und die Erkrankung bzw. die Symptome machen zu können, bitten wir Sie den unten stehenden Link zu einem Online-Fragebogen zu öffnen. Hier finden Sie auch eine Beschreibung dessen, was wir vorhaben, und Sie können Ihr weiteres Interesse am Ende des Fragebogens noch einmal bestätigen.

<http://semse.vetmed.uni-muenchen.de/umfragen/index.php?sid=57419&newtest=Y&lang=de>

Nach der Auswertung der Fragebögen werden wir uns wieder mit Ihnen in Verbindung setzen und das weitere Vorgehen besprechen.

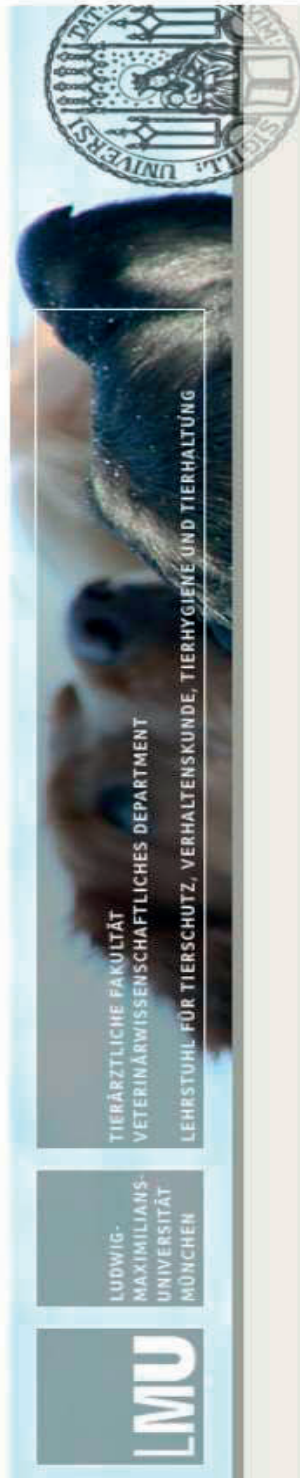
Wir bedanken uns nochmals für Ihr Interesse und verbleiben mit besten Grüßen

Charlotte Kiefner (Tierärztin)

Christine Fuchs (Fachtierärztin für Pferde)

Dr. Anna-Caroline Wöhr

4. Startseite des Online-Fragebogens



Studie zur Narkolepsie bei Pferden

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Pferdebesitzer,

vielen Dank, dass Sie sich auf unseren Aufruf hin gemeldet haben. Im Rahmen des Projektes "Narkolepsie beim Pferd" am Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung (Leitung: Prof. Dr. Michael Erhard), wollen wir versuchen, der Ursache der Narkolepsie auf den Grund zu gehen. Um einen kleinen Überblick über das Leiden Ihres Pferdes zu bekommen und herauszufinden, ob sich Ihr Pferd als Proband für unsere Studie eignet, bitten wir Sie den folgenden Fragebogen auszufüllen und gegebenenfalls im jeweiligen Kommentarfeld ergänzende Angaben zu den Fragen zu machen. Selbstverständlich werden alle Angaben anonym behandelt.

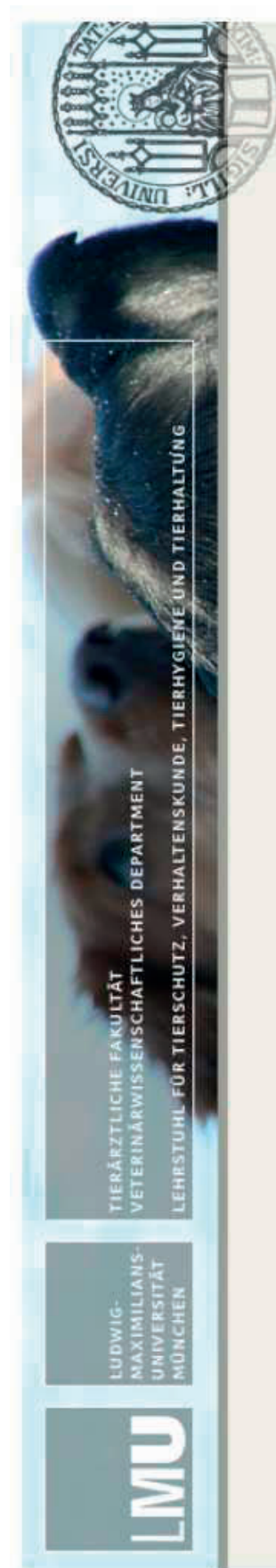
Ihr tierärztliches "Narkolepsie-Team": Christine Fuchs, Charlotte Kiefner und Dr. Anna-Caroline Wöhr

[Umfrage verlassen und löschen](#)

[Zwischengespeicherte Umfrage laden](#)

[Weiter >>](#)

5. Beschreibung des praktischen Teils im Online-Fragebogen



Studie zur Narkolepsie bei Pferden

0% ☐ 100%

Unsere Studie

Bei unserer Studie wird nach einer eingehenden klinischen Untersuchung ein mobiles Schlaflabor bei Ihnen am Stall zum Einsatz kommen. Die Pferde sollen für ein bis zwei Nächte, sowie eventuell zu der Tageszeit, während der häufig Schlafanfälle beobachtet werden, mit dem Schlaflabor überwacht werden.

Dazu werden die Pferde an den Polysomnographen/Somnoscreen angeschlossen. Dieses Gerät misst die Gehirnaktivität und bestimmt so die Schlafstadien.

Zum Messen werden mehrere Elektroden mit dem Durchmesser von 1 cm auf die Haut am Kopf geklebt. Über die Elektroden bekommen die Pferde eine SLEEPY-Decke, damit nichts verrutschen kann. Ein Sender (ungefähr so groß wie ein Handy und 220g schwer) an einem Halsriemen überträgt die Daten kabellos an einen PC. Gleichzeitig werden Videoaufzeichnungen gemacht. Die Pferde sollen so wenig wie möglich beeinträchtigt werden und die Untersuchung soll stressfrei ablaufen. Außerdem sollen sich die Pferde in ihrer gewohnten Umgebung aufhalten.

Lediglich die Stellen, an denen die Elektroden aufgeklebt werden, müssen rasiert werden, da die Elektroden direkt mit der Haut Kontakt haben müssen. An diesen Stellen kann es durch die Rasur und den Kleber zu leichten Hautreizungen kommen, die aber mit einer Wundsalbe problemlos abheilen. Die Wundsalbe stellen wir selbstverständlich zur Verfügung. Das Fell wächst an den rasierten Stellen problemlos nach.

Anschließend möchten wir Ihrem Pferd noch eine Blutprobe entnehmen. Neben den ausgewählten Parametern werden wir ein großes Blutbild erstellen. Die Ergebnisse sowohl der Schlafmessung als auch der Blutuntersuchung bekommen Sie selbstverständlich mitgeteilt. Alle Maßnahmen und Untersuchungen sind für Sie kostenlos.

6. Untersuchungsbogen

Besitzer:	Pferd:	Datum:
<u>Signalement:</u>		
Geschlecht:	Rasse:	
Geboren:	Farbe/Abzeichen:	
Impfstatus:	Größe:	
<u>Haltung:</u>		
Gruppe/Einzeln:	Nachts/tags:	
Boxengröße/Liegebereich:		
Einstreu:	Wie oft wird gemistet:	
<u>Ammoniakgehalt:</u>		
Fütterung (wie oft, einzeln):		
<u>Ernährungszustand:</u>		
<u>Pflegezustand:</u>	<u>Fell/Haut:</u>	
<u>Habitus:</u>		
<u>Puls/Herzauskultation:</u>		
<u>Atemfrequenz/Lungenausku- ltation/Atemtyp:</u>		
<u>Temperatur:</u>		
<u>Schleimhäute/KRZ:</u>		
<u>Mandibularlymphknoten:</u>	<u>Hautturgor:</u>	
<u>Jugularvenen:</u>		
<u>Momentane Erkrankungen:</u>		
<u>Momentane Medikamente:</u>		
<u>Orthopädische Untersuchung:</u>		
Vorführen im Schritt und im Trab auf gerader und gebogener Linie:		
Rückenuntersuchung:	Wendeschmerz:	
Gliedermaßen (Stellung, Umfangsvermehrungen, Überbeine):		
<u>Neurologische Untersuchung:</u>		
<u>Bewusstsein (normal/Apathie):</u>	<u>Verhalten:</u>	
<u>Haltung:</u>	<u>Gang:</u>	

Haltungs- und Stellreaktionen (Seitwärtschieben/-ziehen, Führen mit angehobenem Kopf, Überkreuzen der Vordergliedmaße, enge Wendungen führen und Anhalten – verbleiben in unphysiologischer Stellung? Dys- oder Hypometrie):

Kopfnervenfunktionen:

Drohreflex:

Schlucken:

Pupillenreaktion:

Spinale Reflexe:

Panniculusreflex:

Perianalreflex:

Narkolepsie:

Seit wann:

Wann (Tageszeit):

Zusammenhang (Wetter/Umfeld):

Wälzen:

Liegen:

Andere Pferde im Bestand/Verwandte betroffen:

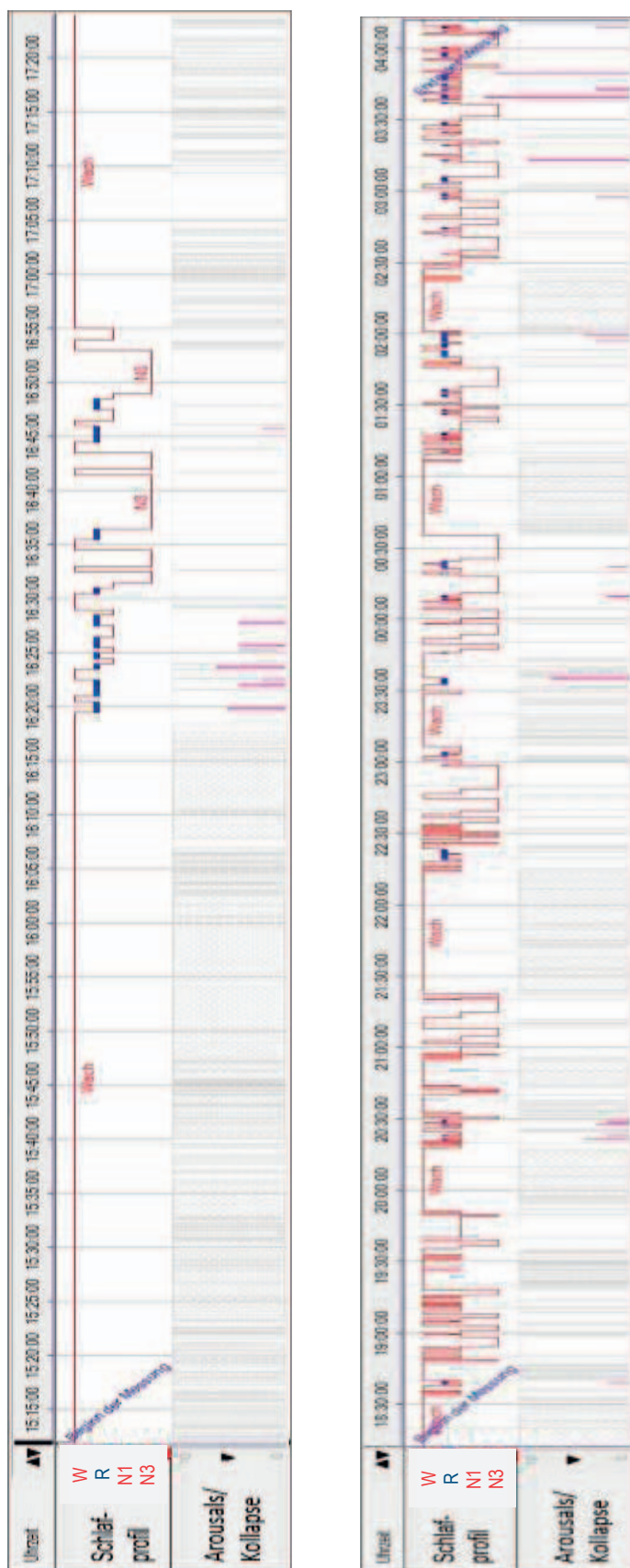
Blutbild:

Haarprobe:

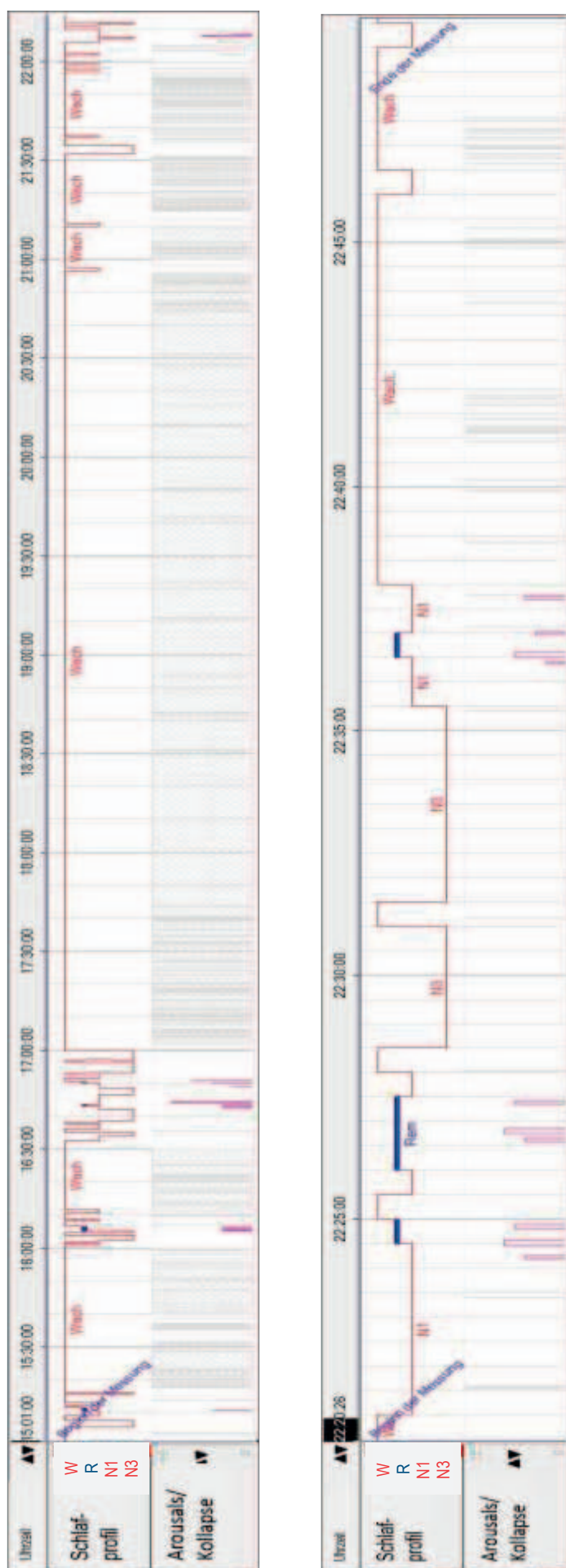
7. Überwachungsbogen für die Dokumentation der Anfälle, des Wälzens und Ablegens

Besitzer:			Pferd:		Datum:
Uhrzeit	Beobachtung/ Video	Was	Uhrzeit	Beobachtung/ Video	Was
00:00			12:00		
00:30			12:30		
01:00			13:00		
01:30			13:30		
02:00			14:00		
02:30			14:30		
03:00			15:00		
03:30			15:30		
04:00			16:00		
04:30			16:30		
05:00			17:00		
05:30			17:30		
06:00			18:00		
06:30			18:30		
07:00			19:00		
07:30			19:30		
08:00			20:00		
08:30			20:30		
09:00			21:00		
09:30			21:30		
10:00			22:00		
10:30			22:30		
11:00			23:00		
11:30			23:30		

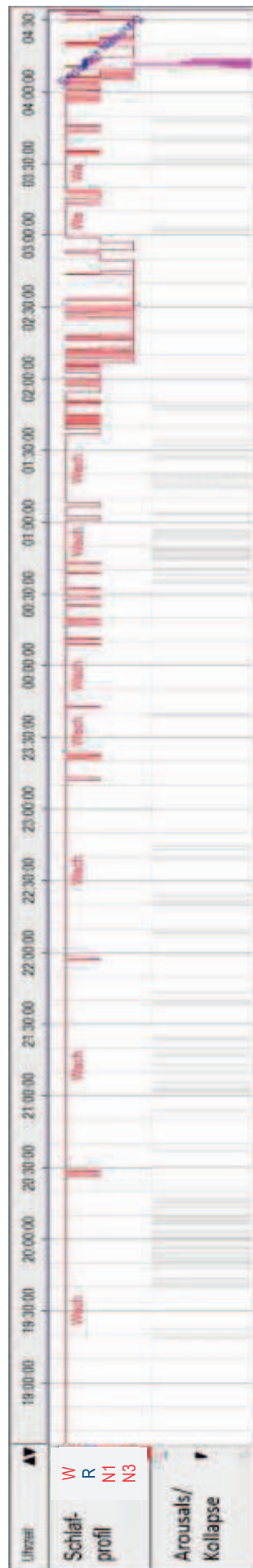
8. Schlafprofile und Ergebnisse der tagsüber durchgeführten polysomnographischen Messungen der Pferde 2-3, 5-12, 14-17, 19-25, 27-35 und 37-39



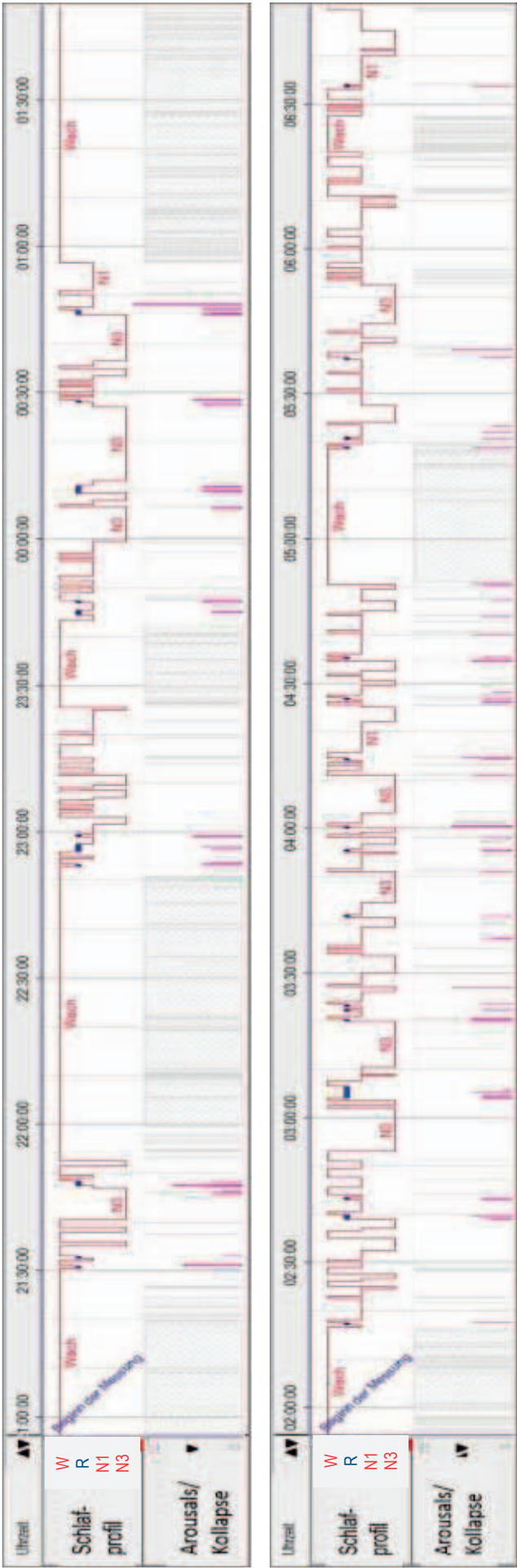
Anhang 8.1: Polysomnographie (tagsüber) und nächtliches Schlafprofil von Pferd 2



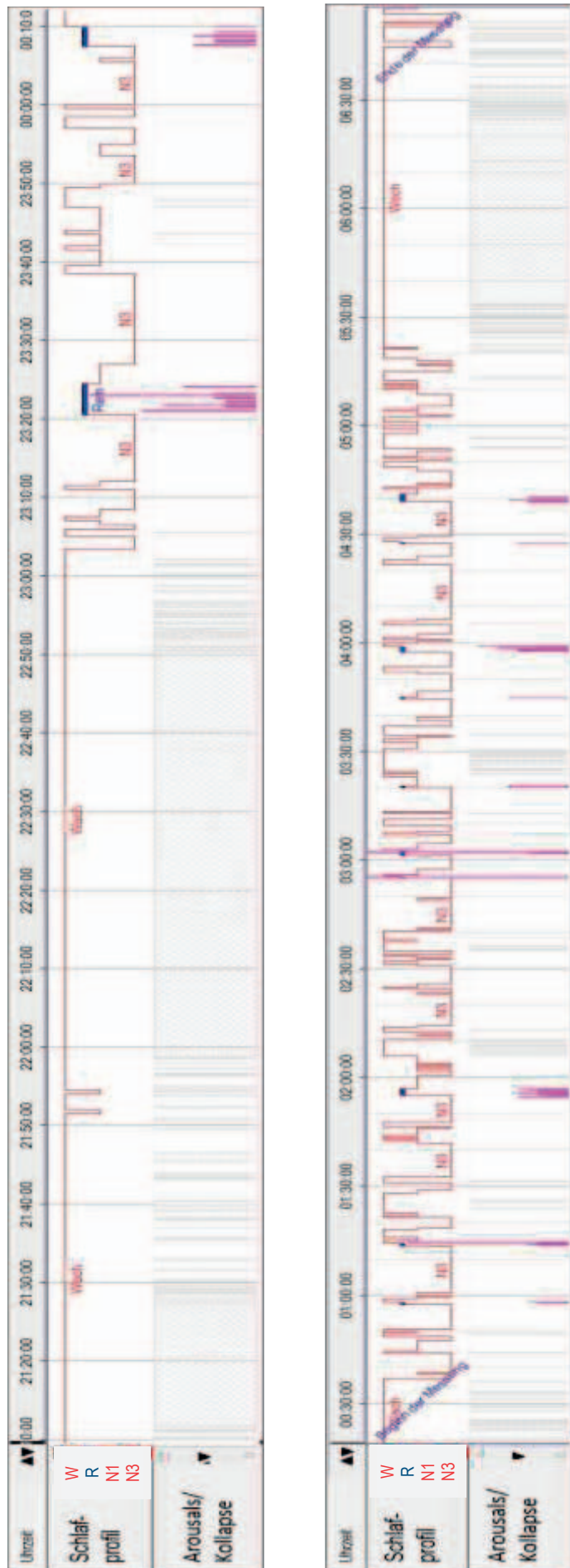
Anhang 8.2: Polysomnographie (tagsüber) und nächtliches Schlafprofil von Pferd 3



Anhang 8.3: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 5



Anhang 8.4: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 6



Anhang 8.6: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 8



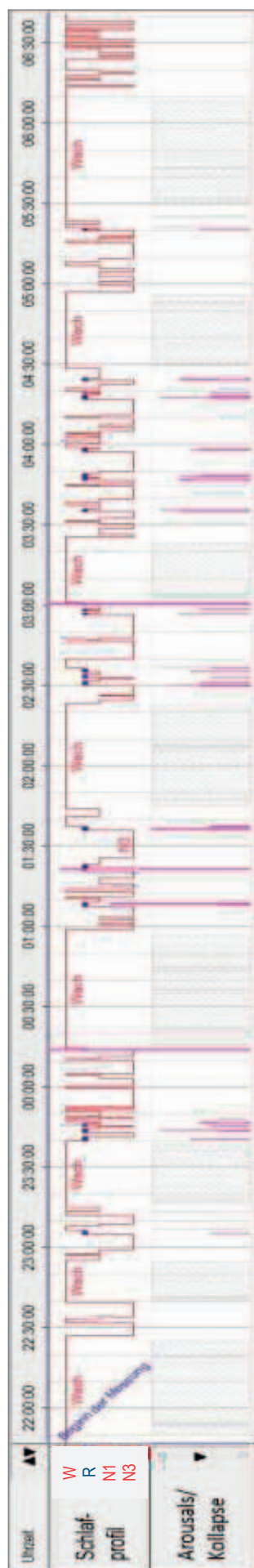
Anhang 8.7: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 9



Anhang 8.8: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 10



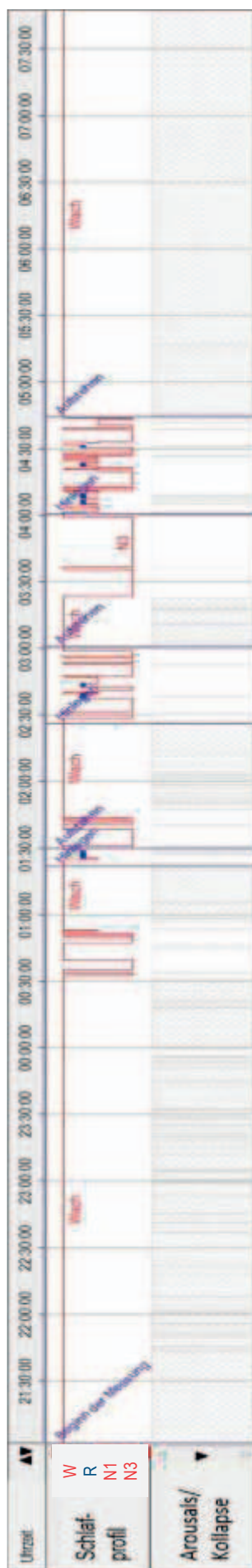
Anhang 8.9: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 11



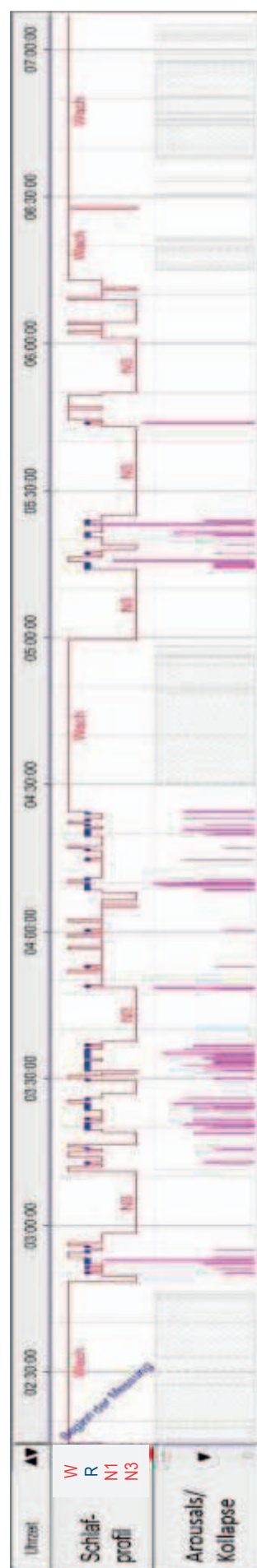
Anhang 8.10: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 12



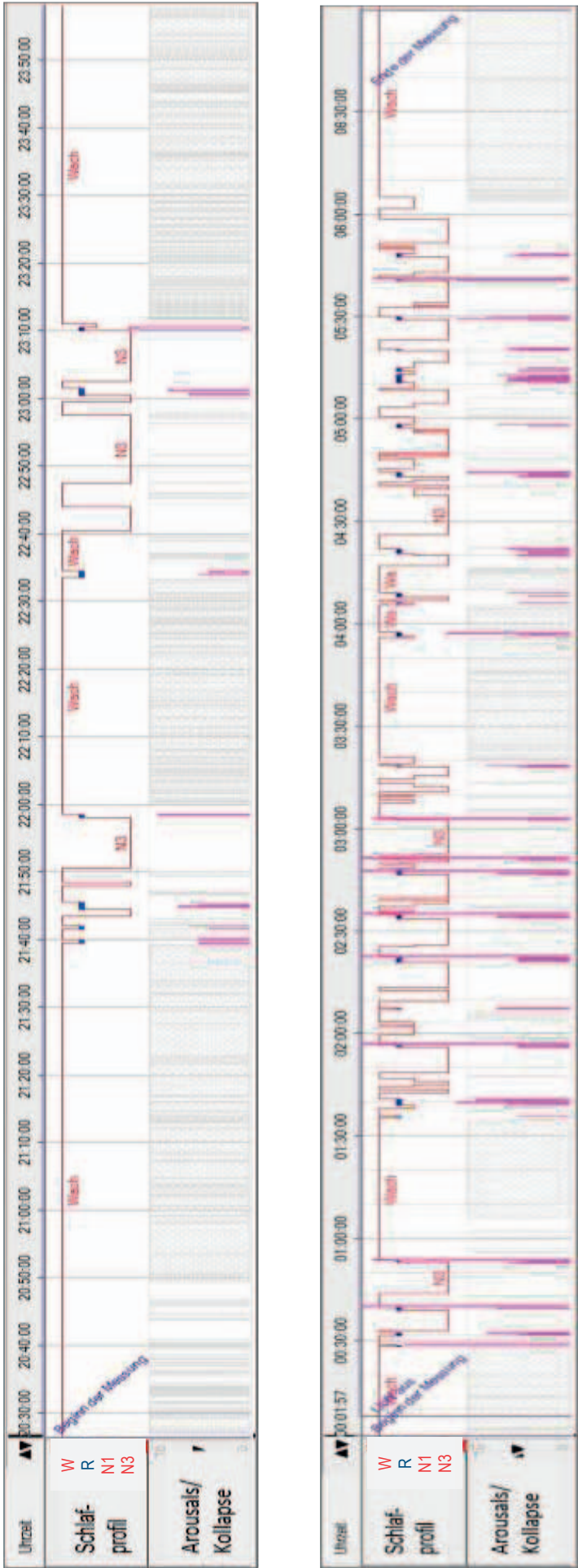
Anhang 8.11: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 14



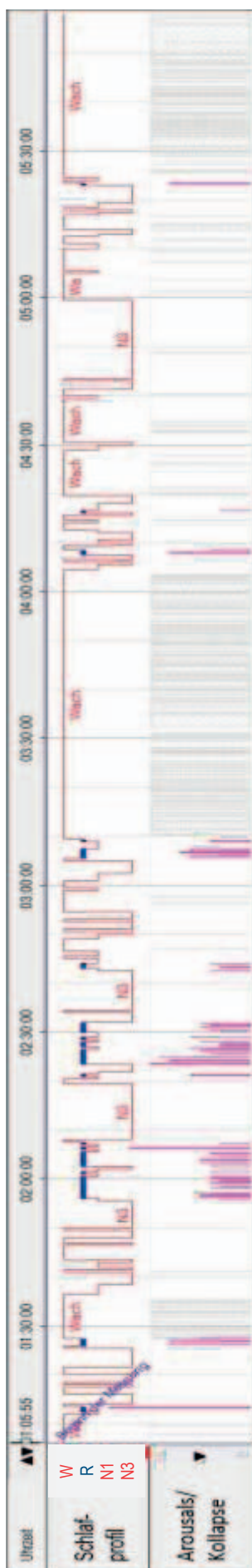
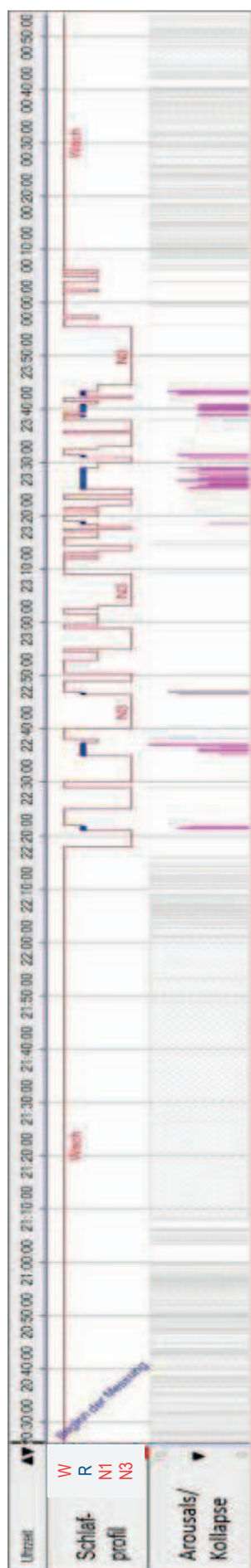
Anhang 8.12: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 15



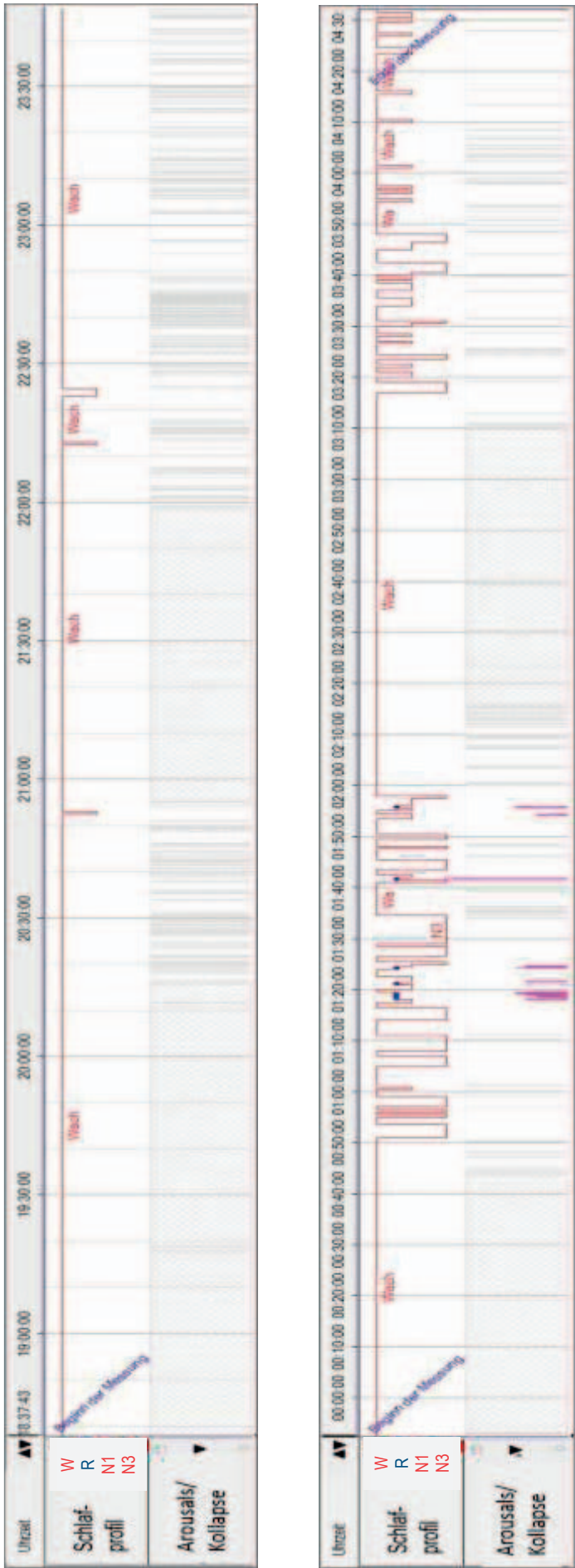
Anhang 8.13: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 16



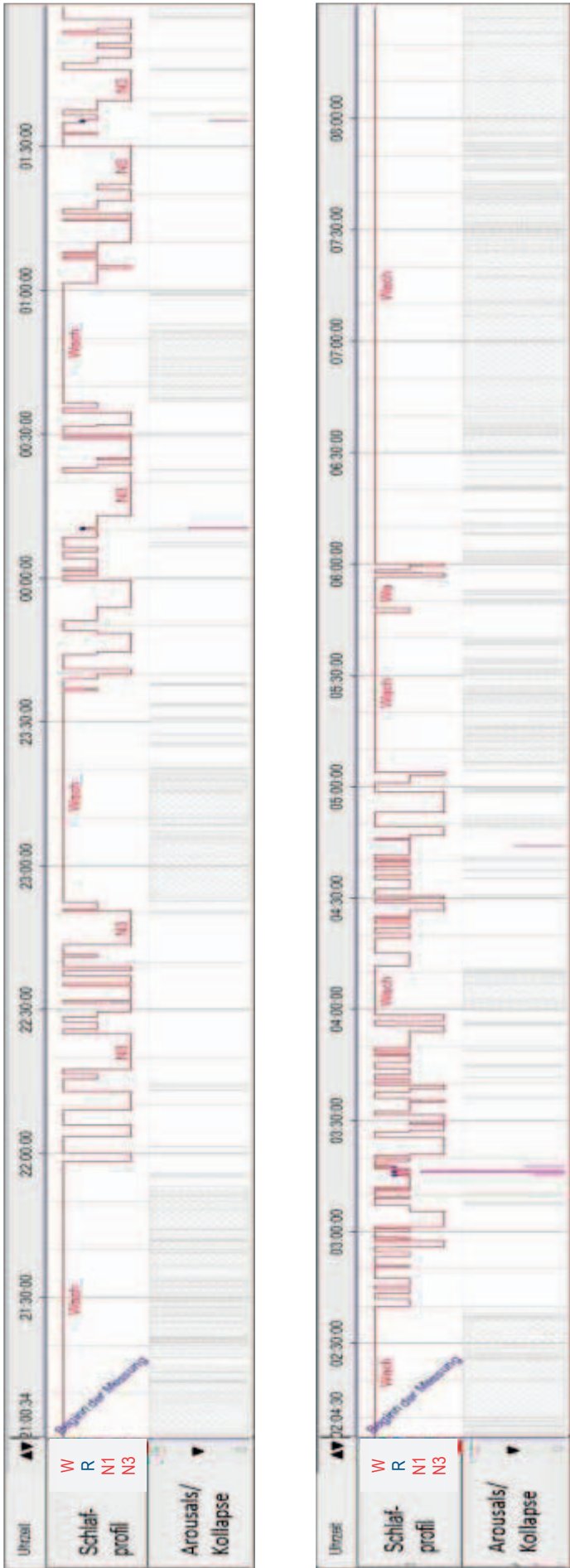
Anhang 8.14: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 17



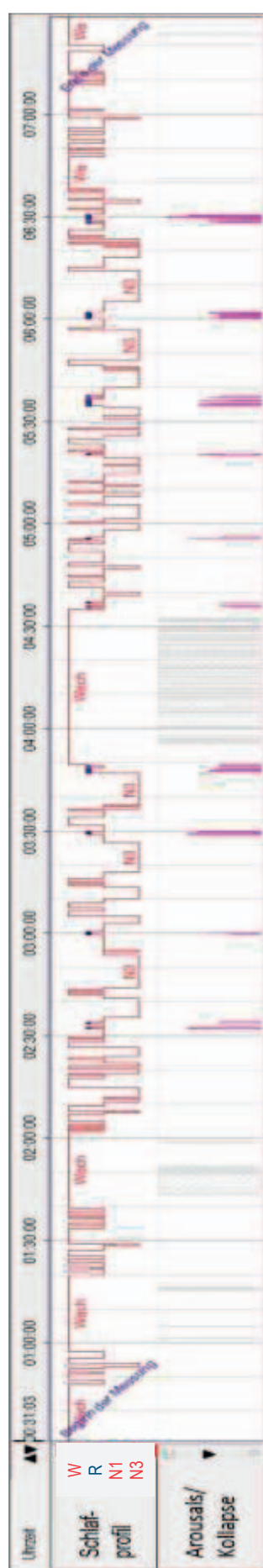
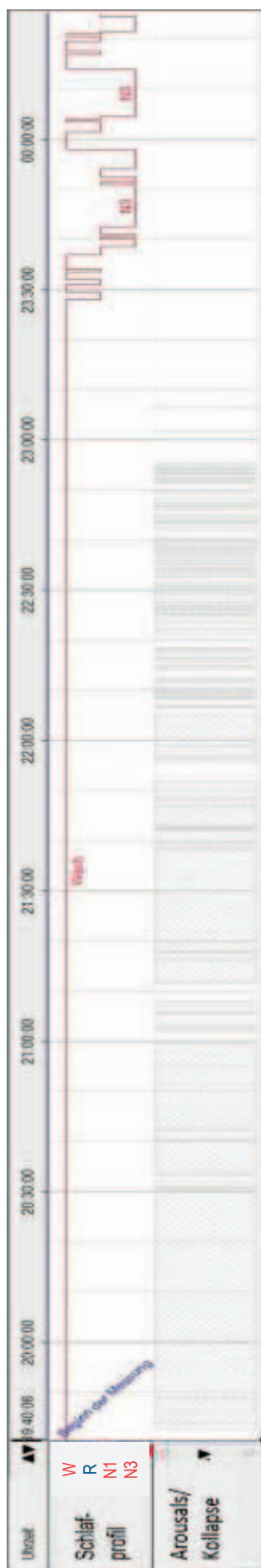
Anhang 8.15: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 19



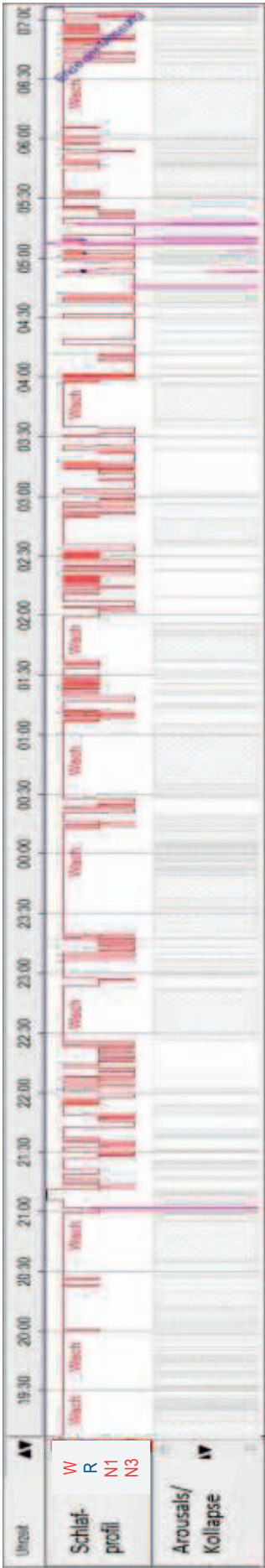
Anhang 8.16: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 20



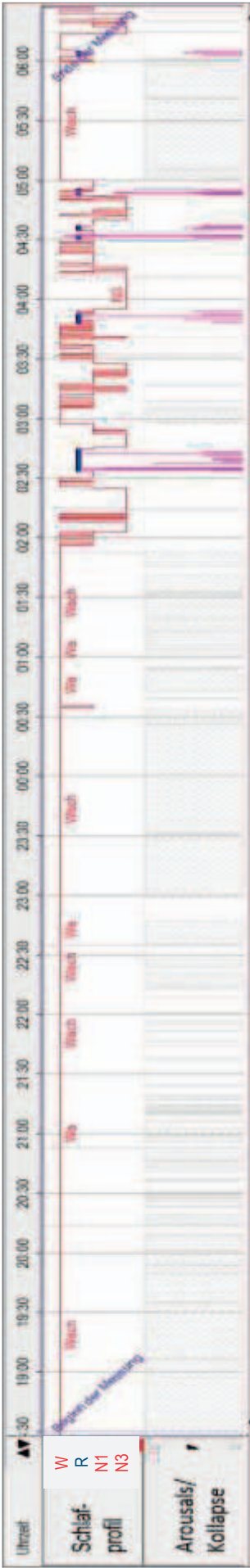
Anhang 8.17: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 21



Anhang 8.18: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 22



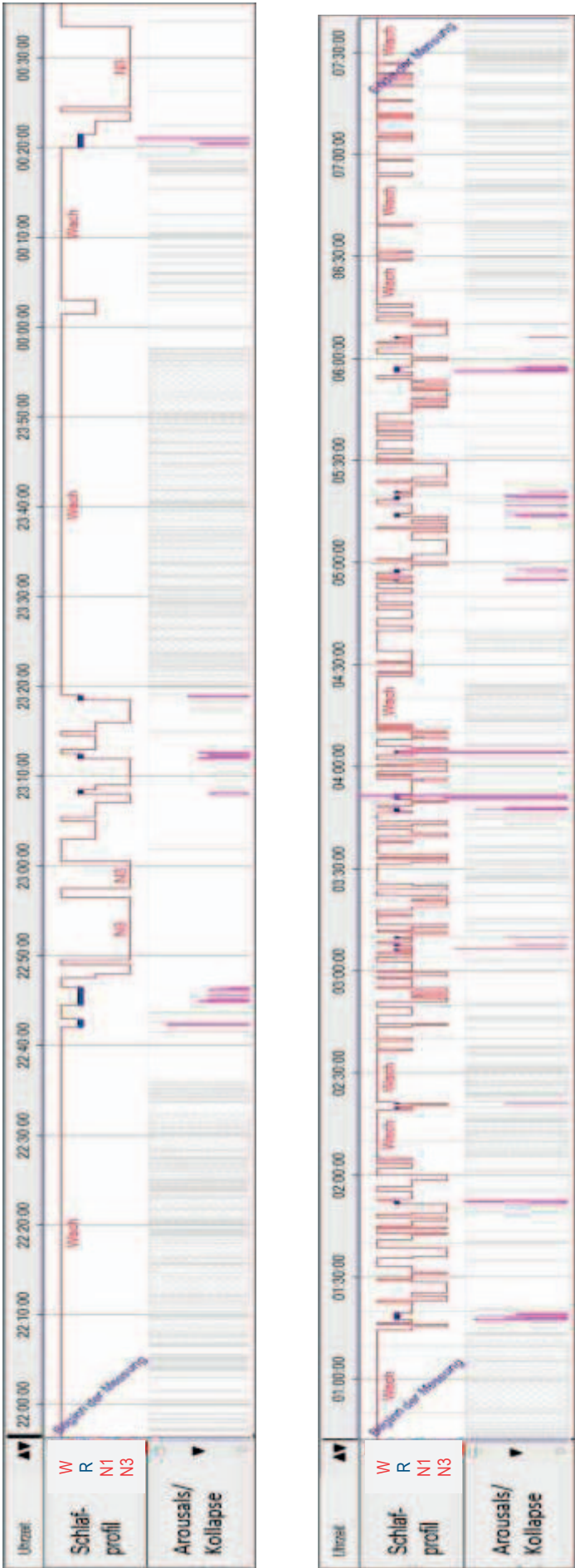
Anhang 8.19: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 23



Anhang 8.20: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 24



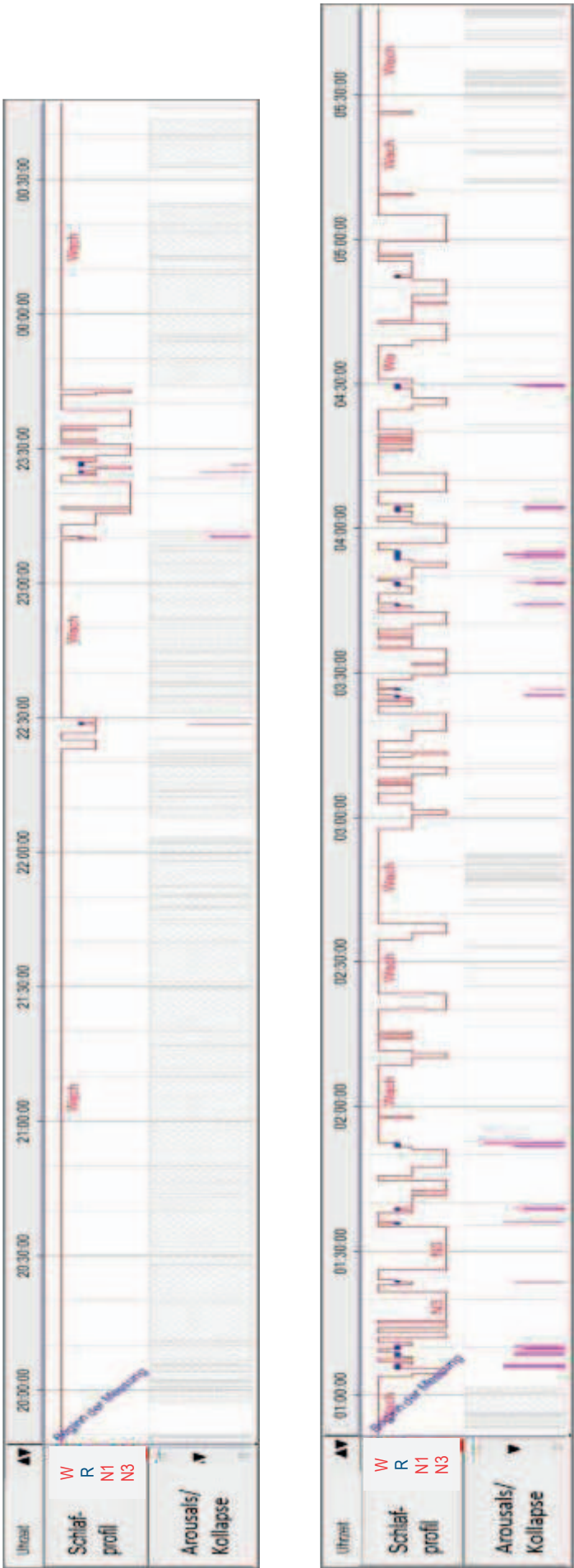
Anhang 8.21: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 25



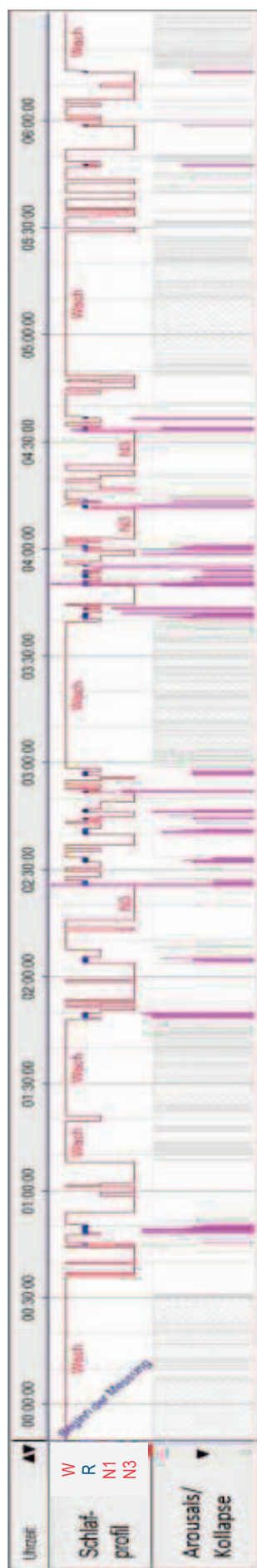
Anhang 8.22: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 27



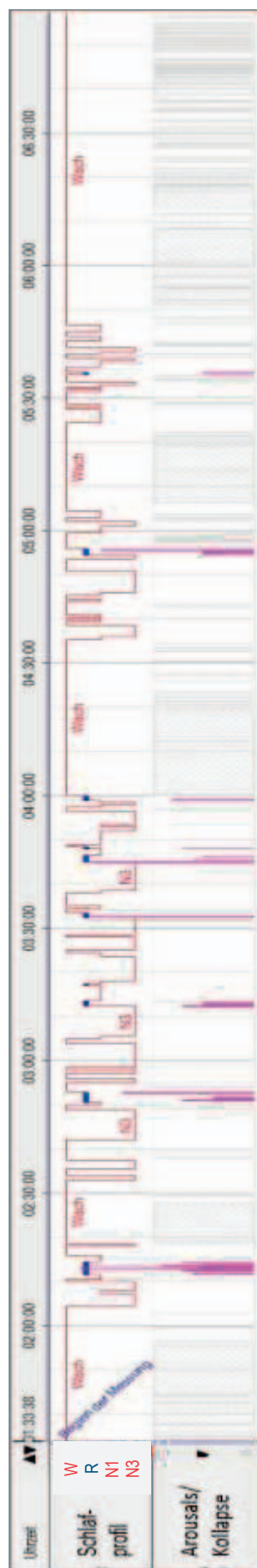
Anhang 8.23: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 28



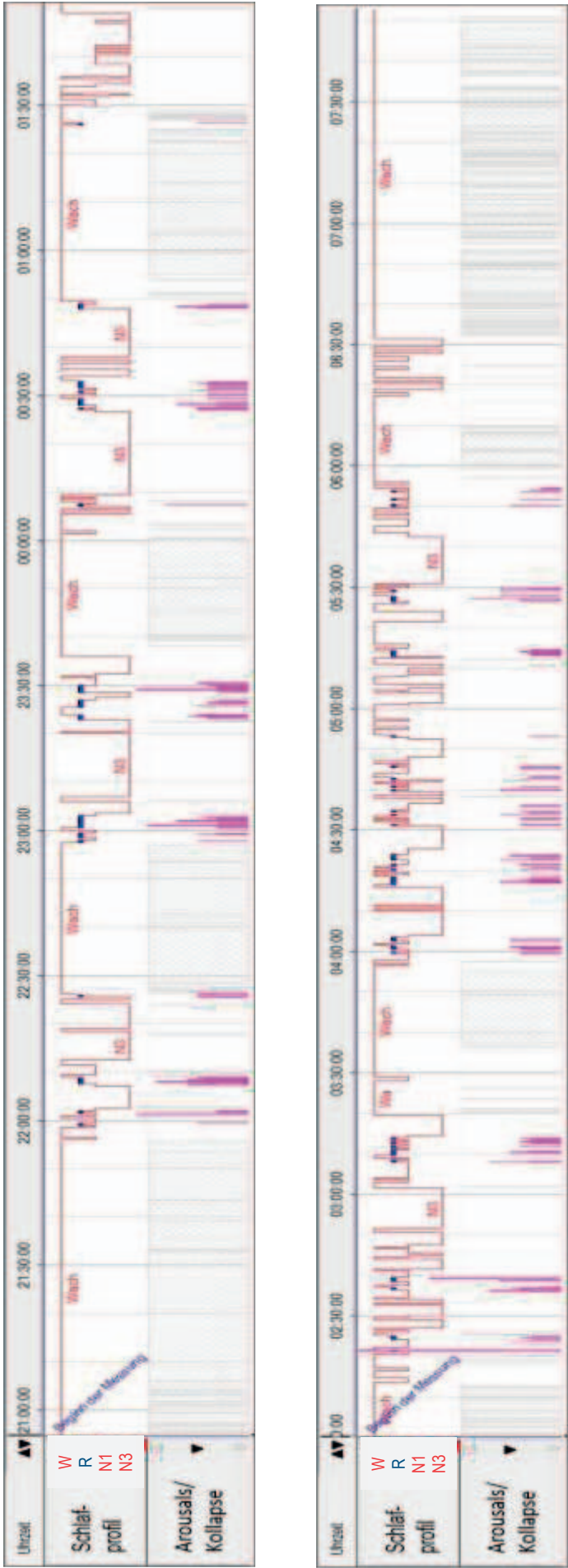
Anhang 8.24: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 29



Anhang 8.25: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 30



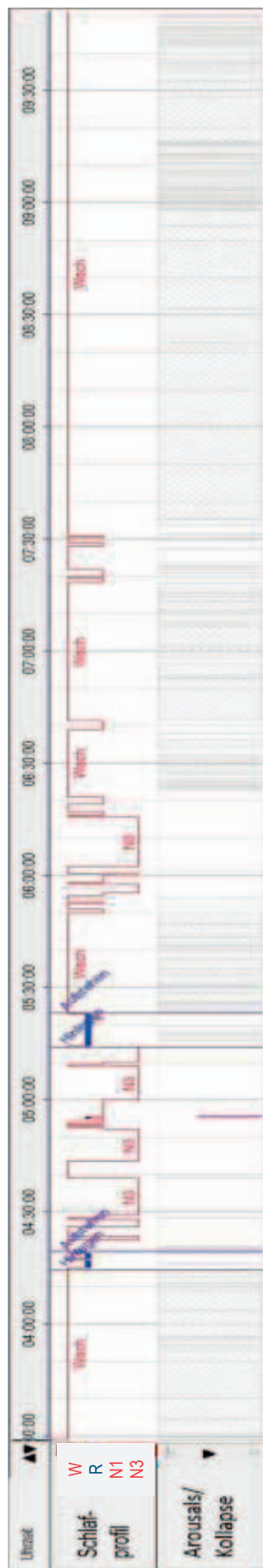
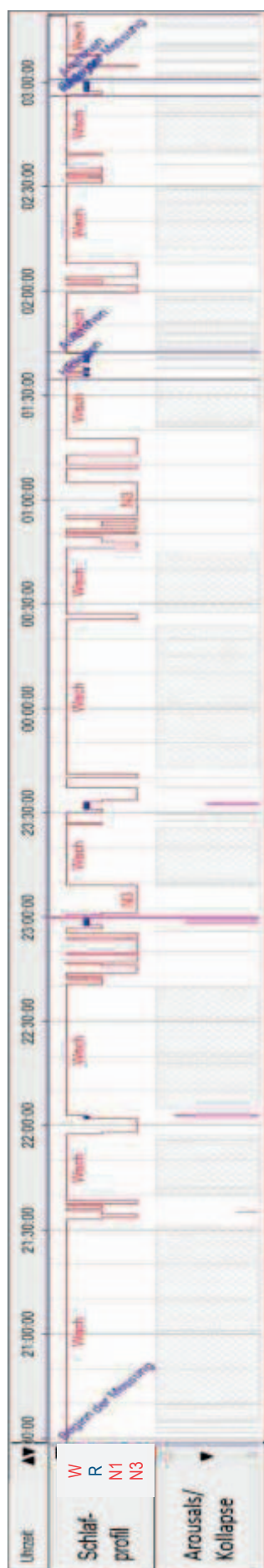
Anhang 8.26: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 31



Anhang 8.27: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 32



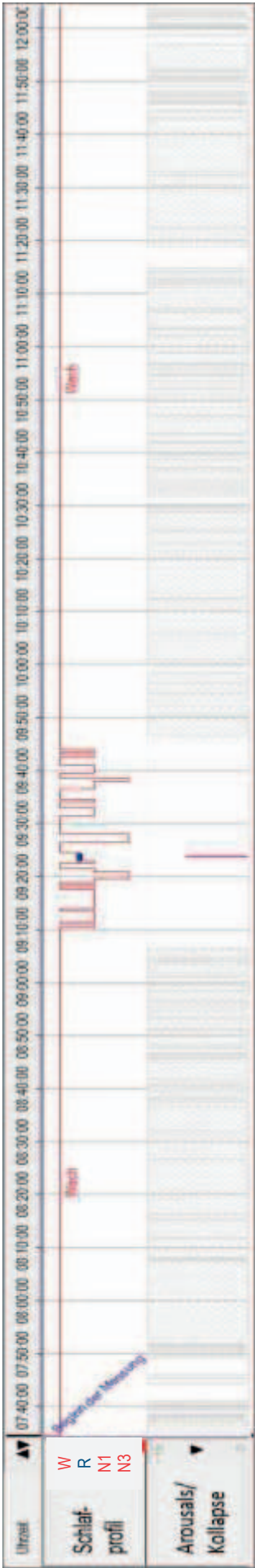
Anhang 8.28: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 33



Anhang 8.29: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 34



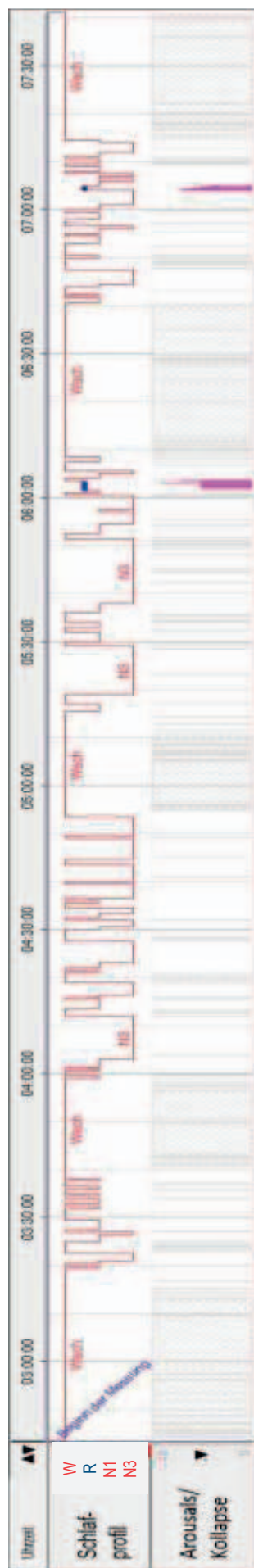
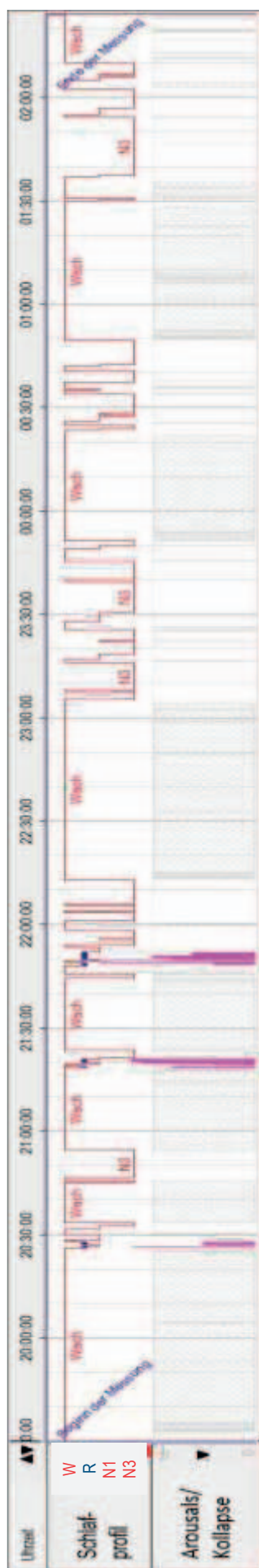
Anhang 8.30: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 35



Anhang 8.31: Polysomnographie von Pferd 37 (Messungen nur tagsüber)



Anhang 8.32: Polysomnographie von Pferd 38 (Messungen nur tagsüber)



Anhang 8.33: Nächtliches Schlafprofil von Pferd 39

X. DANKSAGUNG

Allen voran möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Erhard vom Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung für die Überlassung des Themas danken. Außerdem danke ich ihm für die unglaublich zügige Bearbeitung und Korrektur meiner Arbeit und die schnelle und kompetente Unterstützung bei Fachfragen aller Art, aber auch bei der Teilnahme an Kongressen und Fortbildungen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Anna-Caroline Wöhr für die Betreuung der gesamten Arbeit. Zu jeder Zeit und von überall her bekam ich stets freundliche und kompetente Unterstützung aber auch aufmunternde Worte und wertvolle Anregungen.

Ich danke auch allen anderen Mitarbeitern vom Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung, allen voran Sigrid Grad, die vor allem bei organisatorischen Fragen stets eine große Hilfe war.

Ein ganz herzlicher Dank geht an Herrn PD Dr. med. vet. Sven Reese vom Lehrstuhl für Anatomie, Histologie und Embryologie, der die Betreuung der statistischen Auswertungen übernommen hat. Durch seine endlos erscheinende Geduld waren die statistischen Auswertungen erst möglich geworden. Ich möchte mich auch für seine wertvollen fachlichen Tipps und Korrekturen bedanken.

Ich möchte mich auch bei meiner Kollegin Charlotte Kiefner für die stets freundliche und unterhaltsame Zusammenarbeit und den stetigen Meinungsaustausch bedanken.

Ein Dank geht auch an alle Pferde- und Stallbesitzer, ohne deren Kooperation dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre und die mir das Leben mehr als einmal bei den Direktbeobachtungen und Übernachtungen mit einem Platz zum Schlafen, mit Decken, Pizza und Kuchen leichter gemacht haben.

Auch an das Team der CAVALLO (allen voran Frau Krüger), das durch den Artikel die Rekrutierung einer so großen Anzahl an Pferden möglich gemacht hat und an das Team von Somnomedics, das bei Fragen rund um den Polysomnographen jederzeit zur Verfügung stand, geht mein Dank.

Bei meinen Arbeitgebern möchte ich mich für das Verständnis bei kurzfristigen "Uni-Terminen" und anderen zeitlichen Überschneidungen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Philipp, ohne dessen Motivation ich wahrscheinlich das Projekt

Doktorarbeit vielleicht nie oder sehr viel später in Angriff genommen hätte. Caro danke ich für die häufige, schnelle und kompetente “Englischhilfe” und insbesondere Dani für ein stets offenes Ohr, ihre fachliche, inhaltliche und formelle Hilfe zu jeder Zeit.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meiner gesamten Familie für jegliche Unterstützung zu jeder Zeit bedanken, bei Lothar und vor allem bei meiner Mama – für alles!



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6540-9



9 78 83 83 5 96 54 0 9



Photo cover: © pimminemom @ fotolia.de