

Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen
Abteilung Augenheilkunde II
(Schwerpunkt: Pathophysiologie des Sehens und Neuro-
Ophthalmologie)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. E. Zrenner

**Objektive Untersuchung von Hang-Over-Effekten mit
dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rainer Schnell
aus
Wangen im Allgäu
2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. B. Wilhem
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Wiethölter

Diese Arbeit ist meiner Familie sowie meiner Freundin Susanne gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Schläfrigkeit als Gefahr im täglichen Leben | 1 |
| 1.2 | Differenzierung von Schläfrigkeit und Müdigkeit | 1 |
| 1.3 | Schläfrigkeitsswellen der Pupille | 2 |
| 1.3.1 | Definition Schläfrigkeitsswellen | 2 |
| 1.3.2 | Kurzer historischer Überblick über die Messung von Schläfrigkeit mit pupillographischen Methoden | 3 |
| 1.3.3 | Hippus | 5 |
| 1.3.4 | Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Pupillographie | 5 |
| 1.3.5 | Weitere Einsatzmöglichkeiten der Pupillographie | 7 |
| 1.3.5.1 | Psychologische und psychiatrische Forschung | 7 |
| 1.3.5.2 | Klinisch-pharmakologische Forschung | 8 |
| 1.3.5.3 | Schlafmedizin und -forschung | 8 |
| 1.3.6 | Einfluss der zentralnervösen Aktivierung auf die Pupille | 9 |
| 1.3.6.1 | Das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) | 9 |
| 1.3.6.2 | Sympathikus und Parasympathikus | 9 |
| 1.3.6.3 | Innervation der Irismuskulatur | 10 |
| 1.3.6.4 | Zentrale Hemmung des Parasympathikus | 11 |
| 1.3.6.5 | Entstehen der Pupillenoszillationen | 12 |
| 1.4 | Schlaf | 13 |
| 1.4.1 | Definition „Schlaf“ | 13 |
| 1.4.2 | Historisches | 13 |
| 1.4.3 | Die Klassifikation der Schlafstadien | 15 |
| 1.4.4 | Wichtige Schlafparameter | 18 |
| 1.4.5 | Schlafhygiene | 18 |
| 1.4.5.1 | Stimulantien | 18 |
| 1.4.5.2 | Alkohol | 19 |
| 1.4.5.3 | Sport | 19 |
| 1.4.5.4 | Die Schlafumgebung | 19 |
| 1.4.5.5 | Ernährung | 19 |
| 1.4.6 | Störungen des Nachtschlafes | 20 |
| 1.4.6.1 | Dyssomnien | 20 |
| 1.4.6.2 | Parasomnien | 21 |
| 1.4.6.3 | Schlafstörungen bei körperlichen/psychiatrischen Erkrankungen | 22 |
| 1.4.6.4 | Sonstige Schlafstörungen | 23 |
| 1.4.7 | Schlafbezogene Atmungsstörungen | 23 |
| 1.4.7.1 | Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) | 23 |
| 1.4.7.2 | Zentrales Schlafapnoesyndrom | 24 |
| 1.5 | Benzodiazepine | 25 |
| 1.5.1 | Wirkungsmechanismus | 26 |
| 1.5.2 | Pharmakokinetik | 27 |
| 1.5.3 | Pharmakodynamik | 27 |
| 1.5.3.1 | Therapeutische Wirkungen und Indikationen | 27 |
| 1.5.3.2 | Unerwünschte Wirkungen | 28 |
| 1.5.4 | Akute Vergiftungen | 29 |
| 1.5.5 | Wechselwirkungen | 29 |
| 1.5.6 | Studien mit Benzodiazepinen | 29 |
| 1.5.6.1 | Benzodiazepine und Hang-Over | 29 |
| 1.5.6.2 | Akute Effekte von Benzodiazepinen | 30 |
| 1.6 | Pflanzliche Sedativa | 31 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1.6.1 | Baldrian (<i>Valeriana officinalis</i> , Familie Valerianaceae)..... | 31 |
| 1.6.2 | Melisse (<i>Melissa officinalis</i> , Familie Lamiaceae) | 32 |
| 1.7 | Studienziele..... | 32 |
| 2 | <i>Material und Methoden zu 3 und 4.....</i> | 33 |
| 2.1 | Ein- und Ausschlusskriterien..... | 33 |
| 2.1.1 | Einschlusskriterien..... | 33 |
| 2.1.2 | Ausschlusskriterien..... | 33 |
| 2.2 | Prüfsubstanz Oxazepam..... | 34 |
| 2.2.1 | Pharmakokinetik..... | 35 |
| 2.2.2 | Gegenanzeige | 35 |
| 2.2.3 | Nebenwirkungen..... | 36 |
| 2.2.4 | Wechselwirkungen mit anderen Substanzen | 37 |
| 2.3 | Methoden..... | 38 |
| 2.3.1 | Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)..... | 38 |
| 2.3.2 | Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST)..... | 39 |
| 2.3.2.1 | Messaufbau | 39 |
| 2.3.2.2 | Messalgorithmus | 40 |
| 2.3.2.3 | Datenanalyse | 41 |
| 2.3.2.3.1 | Datenverarbeitung und Fast-Fourier-Transformation..... | 41 |
| 2.3.2.3.2 | Pupillenunruheindex (PUI)..... | 41 |
| 2.3.2.4 | Rahmenbedingungen..... | 42 |
| 2.3.2.5 | Instruktion | 43 |
| 2.3.3 | Stanford Sleepiness Scale = Stanford Schläfrigkeits-skala (SSS) | 43 |
| 2.3.4 | Visuelle Analogskala (VAS) Schläfrigkeit | 44 |
| 2.3.5 | Visuelle Analogskala (VAS) Schlafqualität | 45 |
| 2.3.6 | Pupillenuntersuchung | 45 |
| 2.3.7 | Statistik..... | 47 |
| 2.3.7.1 | Statistische Analyse | 47 |
| 2.3.7.2 | Darstellung der Ergebnisse | 47 |
| 3 | <i>Oxazepam-Pilotstudie.....</i> | 48 |
| 3.1 | Methoden..... | 48 |
| 3.1.1 | Ziele der Studie..... | 48 |
| 3.1.2 | Studienpopulation..... | 49 |
| 3.1.3 | Prüfsubstanz Oxazepam | 50 |
| 3.1.4 | Versicherung..... | 50 |
| 3.1.5 | Studienablauf, Studiendesign | 50 |
| 3.1.6 | Statistische Analyse..... | 51 |
| 3.2 | Ergebnisse..... | 52 |
| 3.2.1 | PSQI | 52 |
| 3.2.2 | ln PUI | 52 |
| 3.2.2.1 | Gesamtverteilung des ln PUI | 52 |
| 3.2.2.2 | Wertebereiche des ln PUI..... | 53 |
| 3.2.2.3 | Differenzen ln PUI Oxa – ln PUI ohne Oxa zu den drei Messzeitpunkten und Mittelwert aller Messzeitpunkte, t- und p-Werte | 54 |
| 3.2.3 | SSS | 55 |
| 3.2.3.1 | Gesamtverteilung der SSS..... | 55 |
| 3.2.3.2 | Wertebereiche der SSS..... | 56 |
| 3.2.3.3 | Mittelwerte der Differenzen SSS Oxa – SSS ohne Oxa zu den drei Messzeitpunkten und Mittelwert aller Messzeitpunkte, t- und p-Werte | 57 |
| 3.2.4 | VAS Schläfrigkeit..... | 58 |
| 3.2.4.1 | Gesamtverteilung VAS Schläfrigkeit..... | 58 |
| 3.2.4.2 | Wertebereiche der VAS Schläfrigkeit..... | 58 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.2.4.3 | Differenzen und Mittelwerte der Differenzen VAS Schläfrigkeit Oxa – VAS Schläfrigkeit ohne Oxa, t- und p-Werte | 60 |
| 3.2.5 | Korrelationen der Differenzen | 60 |
| 3.2.5.1 | Korrelationen zum Messzeitpunkt 1 | 60 |
| 3.2.5.2 | Korrelationen zum Messzeitpunkt 2 | 61 |
| 3.2.5.3 | Korrelationen zum Messzeitpunkt 3 | 61 |
| 3.3 | Diskussion der Ergebnisse..... | 62 |
| 4 | <i>Songha[®] Night-Studie</i> | 63 |
| 4.1 | Methoden..... | 63 |
| 4.1.1 | Ziele der Studie..... | 63 |
| 4.1.2 | Studiendurchführung nach GCP | 64 |
| 4.1.2.1 | Studiendesign..... | 64 |
| 4.1.2.2 | Good Clinical Practice (GCP)..... | 64 |
| 4.1.2.3 | Case Report Form (CRF, Prüfbogen)..... | 64 |
| 4.1.2.4 | Monitoring | 66 |
| 4.1.3 | Studienpopulation der Songha [®] Night-Studie | 66 |
| 4.1.3.1 | Randomisierung der Probanden | 67 |
| 4.1.4 | Versicherung..... | 67 |
| 4.1.5 | Probandenhonorar..... | 67 |
| 4.1.6 | Prüfsubstanz Songha [®] Night..... | 67 |
| 4.1.6.1 | Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Substanzen..... | 67 |
| 4.1.7 | Herstellung der Medikation | 68 |
| 4.1.8 | Studienablauf..... | 68 |
| 4.1.8.1 | Probandeneinteilung und Screening..... | 68 |
| 4.1.8.2 | Behandlungsschema..... | 69 |
| 4.1.8.3 | Ablauf der Visiten..... | 71 |
| 4.1.9 | Statistik..... | 72 |
| 4.1.9.1 | Auswertung | 72 |
| 4.1.9.2 | Intent-to-treat- und Per-protocol-Population..... | 72 |
| 4.1.9.3 | Primäres Endkriterium | 73 |
| 4.1.9.4 | Sekundäre Endkriterien..... | 73 |
| 4.1.9.5 | Sicherheitsendkriterien..... | 73 |
| 4.1.9.6 | Null- und Alternativhypothesen..... | 73 |
| 4.1.9.7 | Primäre Analyse..... | 74 |
| 4.1.9.8 | Sekundäre Analysen..... | 74 |
| 4.1.9.9 | Korrelationen | 75 |
| 4.1.9.10 | Analyse der Sicherheitskriterien | 75 |
| 4.1.9.11 | Umgang mit fehlenden Daten | 75 |
| 4.1.9.12 | Fallzahlschätzung..... | 75 |
| 4.2 | Ergebnisse..... | 77 |
| 4.2.1 | Intent-to-treat- und Per-protocol-Population | 77 |
| 4.2.2 | Untersuchungsdaten der Studienteilnehmer | 77 |
| 4.2.3 | Compliance..... | 78 |
| 4.2.4 | Analyse der Mittelwerte des In PUI aus allen drei Messzeitpunkten (primäres Endkriterium)..... | 78 |
| 4.2.5 | Analyse des In PUI zu den drei einzelnen Zeitpunkten (sekundäres Endkriterium)..... | 81 |
| 4.2.6 | Analyse der Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) (sekundäres Endkriterium) | 85 |
| 4.2.7 | Analyse der VAS Schläfrigkeit (sekundäres Endkriterium)..... | 88 |
| 4.2.8 | Analyse der Korrelationen zwischen In PUI und subjektiven Schläfrigkeitswerten..... | 90 |
| 4.2.9 | Analyse der VAS Schlafqualität (sekundäres Endkriterium) | 92 |
| 4.2.10 | Unerwünschte Ereignisse (UEs) | 93 |
| 4.2.11 | Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)..... | 94 |
| 4.2.12 | Vitalparameter | 94 |
| 4.2.13 | Verträglichkeit der Medikation..... | 95 |
| 5 | Diskussion..... | 96 |

| | | |
|------------|--|-------------------|
| 5.1 | Hintergrund der Studien..... | 96 |
| 5.2 | Kritische Reflexion der Methoden | 97 |
| 5.2.1 | Studiendesigns..... | 97 |
| 5.2.2 | PST..... | 97 |
| 5.2.3 | SSS und VAS | 98 |
| 5.2.4 | PSQI | 98 |
| 5.3 | Kritische Reflexion der Ergebnisse..... | 99 |
| 5.4 | Schlußfolgerungen | 101 |
| 6 | <i>Zusammenfassung.....</i> | <i>103</i> |
| 6.1 | Einleitung..... | 103 |
| 6.2 | Methoden..... | 103 |
| 6.2.1 | Studiendesigns..... | 103 |
| 6.2.2 | Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST)..... | 104 |
| 6.2.3 | Subjektive Skalen | 104 |
| 6.2.4 | Probanden und Studienablauf..... | 104 |
| 6.2.5 | Analysen..... | 105 |
| 6.3 | Ergebnisse..... | 105 |
| 6.4 | Diskussion..... | 106 |
| 7 | <i>Literaturverzeichnis.....</i> | <i>107</i> |
| 8 | <i>Danksagung.....</i> | <i>119</i> |
| 9 | <i>Lebenslauf.....</i> | <i>120</i> |

1 Einleitung

1.1 Schläfrigkeit als Gefahr im täglichen Leben

Das Thema „Schläfrigkeit“ rückt mehr und mehr ins Blickfeld der Öffentlichkeit, da aus verschiedenen Untersuchungen bekannt ist, dass reduzierte Vigilanz eine sehr häufige Ursache von Unfällen und Katastrophen darstellt.

In Bayern analysierte eine Expertengruppe sämtliche Verkehrsunfälle mit Todesfolge im Jahre 1991 auf Bayerns Autobahnen (204 Unfälle mit 242 Toten) und stellte als häufigste Ursache dieser Unfälle mit 24 % „Einschlafen am Steuer“ fest (Zulley et al., 1995).

Horne und Reyner berichten von einer engen Beziehung zwischen Verkehrsunfällen nach der Arbeit und Schläfrigkeit, wobei sich eine große Anzahl auf der Heimfahrt nach einer Nachtschicht ereignete (Horne & Reyner, 1999). Auch die Explosion des Space Shuttle Challenger 1986 sowie mehrere Zwischenfälle in Atomkraftwerken in den USA ereigneten sich in den frühen Morgenstunden und werden auf Schläfrigkeit zurückgeführt (Mittler et al., 1988).

Aus diesen Tatsachen lässt sich ableiten, wie wichtig es ist zu wissen, inwiefern ein eingenommenes Medikament das Vigilanzniveau beeinflusst (entweder durch akute Effekte oder unmittelbare Nachwirkungen, sog. Hang-Over-Effekte) und dadurch unter Umständen die Verkehrsteilnahme erschweren bzw. unmöglich machen kann.

1.2 Differenzierung von Schläfrigkeit und Müdigkeit

Lange Zeit wurden die Begriffe „Schläfrigkeit“ und „Müdigkeit“ bzw. im Englischen „Sleepiness“ und „Fatigue“ annähernd synonym verwendet. Es ist jedoch außerordentlich wichtig, zwischen diesen Begriffen zu differenzieren:

Müdigkeit/Fatigue bedeutet Erschöpfung und ist eine Befindlichkeitsstörung, wie sie beispielsweise bei Insomnie oder Multipler Sklerose vorkommt.

Schläfrigkeit/Sleepiness hingegen ist gleichgesetzt mit einer herabgesetzten tonischen zentralnervösen Aktivierung und wird bei gestörter Schlafquantität oder -qualität beobachtet.

Der in beiden Studien verwendete Pupillographische Schläfrigkeitstest (PST) misst (Tages-) Schläfrigkeit, nicht jedoch Müdigkeit. Letztere kann man mit subjektiven Fragebögen und - Skalen erfassen. Das betroffene Individuum differenziert allerdings hierbei meist nicht zwischen Schläfrigkeit und Fatigue, sondern beschreibt sich allgemein als „müde“.

1.3 Schläfrigkeitswellen der Pupille

1.3.1 Definition Schläfrigkeitswellen

Die Pupillen sind bei gleichbleibenden Lichtverhältnissen und Fehlen von Naha Einstellungsstimuli nicht starr, sondern oszillieren kaum merklich mit einer Frequenz von etwa 1 - 3 pro Sekunde (Yoss et al., 1970 a).

Auch in völliger Dunkelheit und Wachheit kommt es zu Wellen von 0,5 - 1 s Dauer und 0,1 - 0,3 mm Amplitude. Wird die Person jedoch schläfrig, so verengt sich ihre Pupille immer mehr und die spontanen Oszillationen ändern sich in charakteristischer Weise. Sie werden von sog. „fatigue waves“ oder besser „Schläfrigkeitswellen“ überlagert (Lowenstein et al., 1963). Diese Schläfrigkeitswellen sind Spontanoszillationen der Pupille, die durch Schläfrigkeit verursacht werden. Charakteristisch für sie ist eine niedrige Schwingungsfrequenz von unter 0,5 Hz, wobei ihre Amplitude bis zu mehreren Millimetern betragen kann. Schläfrigkeitswellen nehmen umso mehr zu, je schläfriger ein Proband wird, parallel hierzu ist die kontinuierliche Abnahme der mittleren Pupillenweite zu beobachten (Yoss et al., 1970 b).

In Abbildung 1 und Abbildung 2 sind beispielhaft zwei Pupillogramme mit unterschiedlichem Vigilanzniveau dargestellt, beide aufgenommen mit dem PST. Abbildung 1 zeigt einen wachen Probanden, erkennbar an der im zeitlichen Verlauf konstanten Pupillenweite. Im Gegensatz dazu sieht man in Abbildung 2

einen schläfrigen Probanden mit Schläfrigkeitwellen, gut sichtbar v.a. in der zweiten Hälfte der Messung.

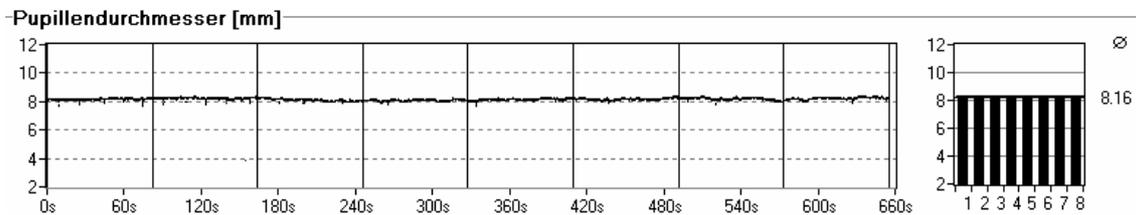


Abb. 1: Pupillogramm eines Probanden mit hohem Aktivitätsniveau, der Pupillendurchmesser ist über die Zeit aufgetragen; rechtes Diagramm zeigt die durchschnittliche Pupillenweite der acht Zeitfenster

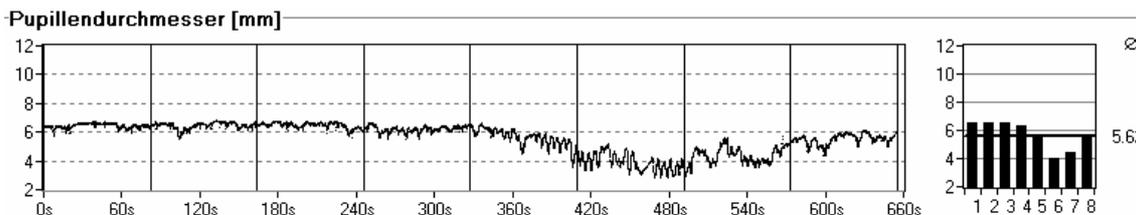


Abb. 2: Pupillogramm eines Probanden mit niedrigem Aktivitätsniveau, der Pupillendurchmesser ist über die Zeit aufgetragen; rechtes Diagramm zeigt die durchschnittliche Pupillenweite der acht Zeitfenster

1.3.2 Kurzer historischer Überblick über die Messung von Schläfrigkeit mit pupillographischen Methoden

Erstmals wurde ein Schwingungsphänomen der Pupille von Crawford während Untersuchungen zur Netzhautadaption bei 2 seiner 14 Probanden beschrieben. Zu Versuchsbeginn wurden die Probanden helladaptiert; anschließend wurde der Versuchsraum verdunkelt und die Pupillen erweiterten sich. Nach etwa fünf Minuten zeigten zwei Versuchspersonen während der Messung ungefähr drei Minuten lang Schwingungen im Pupillendurchmesser (Crawford, 1936). Dieses Pupillenverhalten konnte sich Crawford nicht erklären und sprach von einer merkwürdigen Anomalie („...very anomalous and curious behaviour of the pupil...“), da er es nur bei zwei Personen beobachtete.

Rückblickend interpretierte Irene Loewenfeld jenes von Crawford beschriebene Phänomen als schläfrigkeitsbedingt (Loewenfeld, 1993).

In den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts beobachtete die Arbeitsgruppe von Lowenstein und Loewenfeld bei Probanden während pupillographischer Untersuchungen, dass sich die untersuchte Pupille unter Schläfrigkeit zuerst verkleinerte und nach einigen Sekunden ohne erkennbaren äußeren Anlass wieder erweiterte. Durch Anhebung der Vigilanz mittels akustischer Reize kam dieses Oszillationsphänomen wieder kurzzeitig zum Erliegen. Sie bezeichneten dieses Schwingungsphänomen als „fatigue waves“ (Lowenstein et al., 1963), für dessen Auftauchen Lowenstein und Loewenfeld ein Ungleichgewicht von sympathischen und parasympathischen Einflüssen im autonomen Zentralnervensystem (ZNS) annahmen. Wie alle autonom innervierten Organe wird die Iris sympathisch und parasympathisch versorgt. Hierbei bedingt der Sympathikus eine Erweiterung (Mydriasis), der Parasympathikus eine Verengung (Miosis) der Pupille. Durch medikamentöse Ausschaltung des peripheren Anteils von Sympathikus und Parasympathikus auf einem Auge verringerte sich zwar die Amplitude der Wellen, ihr Rhythmus jedoch blieb unverändert, weswegen die Oszillationen zentraler Herkunft sein mussten (Lowenstein & Loewenfeld, 1964).

In den darauf folgenden Jahren wurden zahlreiche Studien mit dem von Lowenstein und Loewenfeld entwickelten Pupillographen (Lowenstein & Loewenfeld, 1958) durchgeführt und dadurch dessen Einsetzbarkeit in klinischen Untersuchungen demonstriert. Vor allen Dingen die Arbeitsgruppe um Yoss machte sich hierbei sehr verdient, sie setzten 1969 den Pupillographen zum ersten Mal in einer klinischen Studie ein (Yoss et al., 1969 a). Untersucht wurde der objektive Schweregrad von 50 Narkolepsie-Patienten sowie Effekte der verabreichten Medikation. Die Narkolepsie ist eine chronische Schlafkrankheit, welche durch ihre beiden Hauptsymptome Tagesschläfrigkeit und Kataplexie charakterisiert ist. Narkoleptiker überfällt in monotonen und entspannten Situationen ein Schlafdrang, dem sie allenfalls Minuten widerstehen können, bis sie in einen Schlaf von 10 bis 20, teilweise auch bis zu 60 Minuten Dauer fallen.

Auch Newman et al. beobachteten bei Patienten mit Narkolepsie ein stärkeres Auftreten von Schläfrigkeitwellen im Vergleich zu Normalpersonen (Newman et al., 1989).

Weitere pupillographische Forschungsgebiete waren Autofahrer und deren Vigilanz (Yoss et al., 1969 b), ultradiane Rhythmen (Lavie, 1979), Schlafentzug (Hertz et al., 1988; Schmidt et al., 1981) sowie verschiedene schlafbezogene Atmungsstörungen und Schlaflosigkeit (Lichstein et al., 1992; Lichstein & Johnson, 1994).

1.3.3 Hippus

Im Zusammenhang mit Pupillenoszillationen benutzt man immer wieder den Begriff „Hippus“, der für recht unterschiedliche Phänomene benutzt wird und über dessen Bedeutung lange Zeit Uneinigkeit herrschte (Thompson et al., 1971). So wurden einerseits normale physiologische Spontanoszillationen der Pupille als Hippus bezeichnet (Bouma & Baghuis, 1971), andererseits aber auch pathologisches Pupillenverhalten, wie es bei manchen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen auftritt (z.B. bei zerebralen Durchblutungsstörungen und Enzephalitis in Kombination mit Cheyne-Stokes-Atmung; Müller-Jensen & Hagenah, 1978).

Yoss et al. beschrieben Hippus bei synchronen, bilateralen Oszillationen mit großer Amplitude im Zusammenhang mit Schläfrigkeit sowohl in Helligkeit als auch im Dunkeln (Yoss et al., 1970b).

Zur Vermeidung von Missverständnissen wird der Begriff Hippus heute besser vermieden.

1.3.4 Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Pupillographie

Die ersten aufgezeichneten Schläfrigkeitwellen wurden durch erfahrene Untersucher subjektiv ausgewertet (Lowenstein & Loewenfeld, 1958; Yoss et al., 1969b), wodurch Ergebnisse nicht exakt und stark untersucherabhängig waren. Yoss et al. machten den Versuch, eine grobe Klassifizierung von Wachheits-

bzw. Schläfrigkeitsstadien mittels Pupillen- und Lidverhalten zur genaueren Auswertung einzuführen (Yoss et al., 1970 a).

Die Entwicklung einer computergestützten Auswertung von Pupillogrammen und Algorithmen zur Artefaktminimierung (hauptsächlich Lidschläge) brachte Anfang der 90er Jahre einen Fortschritt für die Methode von Yoss (McLaren et al., 1992). Hierdurch mussten zur Vermeidung von Lidschlägen keine vigilanzbeeinflussenden Lidsperrer mehr eingesetzt werden, des Weiteren wurde eine objektive Beurteilung der Pupillenoszillationen möglich. In den darauffolgenden Jahren wurde die Artefakteliminierung weiter verbessert und ein neuer Pupillograph konstruiert (Merrit et al., 1994; McLaren et al., 1995).

Die Arbeitsgruppe Wilhelm entwickelte von 1993 an den Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST), der ebenfalls auf einer computergestützten Infrarot-Pupillographie beruht (Wilhelm B. et al., 1996 a; Lüdtker et al., 1998; vgl. Kapitel 2.3.2), wobei nach Messende eine automatische Auswertung erfolgt. Diese Methode wird zur Messung von Tagesschläfrigkeit benutzt (Weeß et al., 1998; Weeß et al., 2000) und findet seit einigen Jahren Anwendung in der Schlafforschung und -medizin (Wilhelm B. & Wilhelm H., 1994; Wilhelm B. et al., 1996 b). Die Patentierung des PST erfolgte 1997 durch die Universitätsklinik Tübingen (UKT-Patent 5402P137), die Lizenzierung ebenfalls 1997 durch die Firma AMTech.

Schrittweise wurden testtheoretische Gütekriterien des Verfahrens untersucht und definiert. Es existieren Normwerte von gesunden 35 bis 60-jährigen Männern (Körner et al., 1998; Wilhelm B. et al., 2001 a). Auch die Reliabilität des PST wurde in einer Studie mit 38 gesunden Männern, bei denen zwei PST-Messungen vormittags im Abstand von drei Monaten durchgeführt wurden, untersucht. Hierbei ergab sich eine hochsignifikante Korrelation der beiden durchgeführten Messungen ($p < 0,0001$), die beiden Korrelationskoeffizienten betragen 0,64 und 0,76 (Lüdtker et al., 2000).

Aus einer Schlafentzugsstudie (Wilhelm B. et al., 1998 a) und einer Untersuchung zum zirkadianen Verlauf der Wachheit (Wilhelm B. et al., 2001 b) mit gesunden Probanden gibt es Ergebnisse, die sowohl die massive Zunahme der Pupillenunruhe unter Schlafentzug als auch den Tagesgang der

Schläfrigkeit beschreiben. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Hypersomnie deutlich höhere PST-Werte aufweisen als Gesunde (Wilhelm H. et al., 1998) und dass sich die PST-Werte von Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom unter der Therapie mit nächtlicher Beatmung (nCPAP-Therapie) signifikant verbessern (Sullivan et al., 1981). Somit ist eine objektive Therapiekontrolle mit dem PST möglich (Wilhelm B. et al., 1998 b; Wilhelm B. et al., 1998 c; Wilhelm B. et al., 1999).

Pohl et al. fanden eine signifikante Beziehung der PST-Werte zur Schlaflatenz im Multiplen Schlaflatenztest (MSLT; Pohl et al., 1998). In anderen Studien zeigte sich eine signifikante Korrelation zur subjektiven Stanford-Schläfrigkeitsskala (Körner et al., 1998; s. Kapitel 2.3.3) sowie zur Epworth-Schläfrigkeitsskala (Wilhelm B. et al., 1998 b; Wilhelm B. et al., 1998 c), welche die subjektive Einschlafneigung bei Tag erfasst.

1.3.5 Weitere Einsatzmöglichkeiten der Pupillographie

1.3.5.1 Psychologische und psychiatrische Forschung

Emotionale Einflüsse können die Pupillenweite sehr deutlich verändern: Freude, Schreck, Stress und Schmerz führen über eine Sympathikusaktivierung und Hemmung des Okulomotoriuskerns zu einer Pupillenerweiterung, Müdigkeit und Desinteresse bewirken eine langsame Pupillenverengung. Das Ausmaß der Mydriasis korreliert recht gut mit der Intensität eines Schmerzreizes, so dass sich hier eine objektive Methode für die psychologische Forschung (auch hinsichtlich der Analgetika-Forschung) anbietet (Hourdaki et al., 2003).

Auch in der Werbung tätige Psychologen können die Pupillographie verwenden, um die emotionale Wirkung ihrer Vorlagen zu testen. So wird schon von chinesischen Jadehändlern berichtet, dass sie ihren potentiellen Kunden genau in die Augen schauten, wenn sie ihnen einen Stein anboten. Erweiterten sich die Pupillen, wussten sie, dass sie leichtes Spiel haben würden und mit dem Preis nicht weit herunterzugehen brauchten (Thompson, 1995).

Eine Wiener Forschungsgruppe untersuchte 146 depressive Patienten, die unter Antidepressiva-Medikation standen, mittels der statischen Pupillometrie,

und verglich die Patientengruppe mit gesunden Probanden ähnlichen Alters. Hierfür analysierten sie die Pupillenoszillationen während der 25,6 s dauernden Aufnahmeperiode und führten eine Fourieranalyse durch, wodurch sie fünf Frequenzbänder (0,0-0,2 Hz; 0,21-0,4 Hz etc.) sowie das gesamte Spektrum (0,0-1 Hz) erhielten. Sowohl die Amplituden der einzelnen Frequenzbänder als auch das gesamte Spektrum wiesen signifikante Unterschiede zwischen den depressiven Patienten und den gesunden Probanden im Sinne einer reduzierten Aktivierung bei den Depressiven auf (Grünberger et al., 1994).

1.3.5.2 Klinisch-pharmakologische Forschung

Alle Medikamente, die auf das zentrale Nervensystem wirken, beeinflussen die Pupillenweite und die Parameter der Lichtreaktion, wenn sie ausreichend hoch dosiert sind. So konnten Grünberger et al. in einer doppelblinden plazebokontrollierten Studie das Neuroleptikum Zotepin von dem MAO-Hemmer Moclobemid hinsichtlich ihrer autonomen Aktivierungswirkung mittels der lichtevozierten dynamischen Pupillometrie trennen (Grünberger et al., 1987).

Auch lassen sich Dosis-Wirkungsbeziehungen ermitteln, wie Grünberger et al. in einer weiteren Arbeit beschreiben: Ihnen gelang es, die Wirkung 69 verschiedener Dosierungen von 29 psychotropen Substanzen auf die Pupillenweite zu beschreiben (Grünberger et al., 1986).

1.3.5.3 Schlafmedizin und -forschung

Wie bereits in Kapitel 1.3 erwähnt, zeigt die Pupille bei Ermüdung im Dunkeln ein sehr charakteristisches Verhalten: Sie wird enger und beginnt mit zunehmender Amplitude und abnehmender Frequenz zu schwingen. Diese Schläfrigkeitwellen sind ein objektives Korrelat für die Einschlafneigung (Lowenstein et al., 1963). Hierdurch kann die Pupillographie zur Diagnose und Therapiekontrolle des Schlafapnoesyndroms und der Narkolepsie eingesetzt werden (Wilhelm B. & Wilhelm H., 1994; Wilhelm B. et al., 1998 c; Wilhelm B. et al., 1999 b).

In der Arbeits- und Verkehrsmedizin könnte mittels Pupillographie kritische Übermüdung bei Risikoberufen (z.B. Fluglotse) und Auto- bzw. Lastwagenfahrern aufgedeckt werden (Wilhelm B. & Wilhelm H., 1995; Yoss, 1969 a). Dies

ist ein sehr wichtiges Einsatzgebiet, da laut Zulley et al. Einschlafen am Steuer die Hauptursache für schwere Verkehrsunfälle mit Todesfolge ist (Zulley et al., 1995).

1.3.6 Einfluss der zentralnervösen Aktivierung auf die Pupille

Unter zentralnervöser Aktivierung versteht man die generelle neuronale Bereitschaft des zentralen Nervensystems, auf interne und externe Stimuli zu reagieren. Diese geht den bewusst kontrollierbaren Aufmerksamkeitsfunktionen Vigilanz, selektive Aufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit voraus (Weeß et al., 1998).

1.3.6.1 Das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS)

Das Wach-Schlaf-Zentrum des Menschen befindet sich im Mittelhirn und besteht aus Anteilen der *Formatio reticularis*. Diese durchzieht als ein netzartiger Komplex aus grauer Substanz den gesamten Hirnstamm bis hinab ins Rückenmark. Zahlreiche Funktionen werden diesem Komplex zugeordnet, neben der lebensnotwendigen Funktion als Atem- und Kreislaufzentrum auch das Wach-Schlaf-Zentrum. Sie kann indirekt über ihre Projektion in den Thalamus die Aktivität des gesamten Kortex steigern und damit den Organismus in einen hellwachen Zustand bringen („Weckreaktion“). Im Schlaf ist die Aktivität dieses Systems entsprechend stark herabgesetzt. Der Anteil der *Formatio reticularis*, der als Wach-Schlaf-Zentrum gilt, wird auch als aufsteigendes retikuläres aktivierendes System, abgekürzt ARAS, bezeichnet. Durch afferente sensorische Reize aller Art wird das ARAS selbst in seiner Aktivität gesteigert (Trepel, 1999).

1.3.6.2 Sympathikus und Parasympathikus

Spontane Pupillenbewegungen im Dunkeln werden durch das vegetative Nervensystem bestimmt und spiegeln das zentralnervöse Aktivitätsniveau wider. Man kann das vegetative Nervensystem hinsichtlich funktioneller und struktureller Gegebenheiten in zwei zueinander antagonistische Teile zerlegen,

den Sympathikus und den Parasympathikus. Während dem sympathischen Nerven-system eine energiemobilisierende und aktivitätssteigernde Funktion für den Körper zugeschrieben wird, sorgt der Parasympathikus eher für die Konservierung und den Wiederaufbau der Körperenergien (z.B. Sympathikus: gesteigerte Herzaktivität, Parasympathikus: herabgesetzte Herzaktivität). Im Hypothalamus, der über efferente und afferente Faserbündel eng mit der Formatio reticularis verbunden ist, wird die sinnvolle Kooperation von Sympathikus und Parasympathikus gesteuert. (Trepel, 1999).

Das Wechselspiel von Sympathikus und Parasympathikus lässt sich gut an der Größe der Pupille beobachten, da die Pupillenöffnung durch zwei gegenläufige glatte Muskeln in der Iris bestimmt wird. Eine Kontraktion des parasympathisch innervierten M. sphincter pupillae führt zu einer Verengung (Miosis), eine Kontraktion des sympathisch innervierten M. dilatator pupillae zu einer Erweiterung (Mydriasis) der Pupille.

1.3.6.3 Innervation der Irismuskulatur

Das motorische Signal für eine Kontraktion des M. sphincter pupillae verläuft in parasympathischen Nervenfasern. Ausgehend vom Ncl. Edinger-Westphal im Mittelhirn gelangen diese gemeinsam mit dem N. oculomotorius in die Augenhöhle, werden im Ggl. ciliare von präganglionär auf postganglionär umgeschaltet und erreichen dann den M. sphincter pupillae. Dieser hat einen ringförmig um die Pupillenöffnung angeordneten Faserverlauf.

Die sympathische Verschaltung des M. dilatator pupillae hat ihren Ursprung im Hypothalamus. Sympathische Fasern verlaufen über das Kerngebiet A1/A5 der Medulla oblongata ins Rückenmark. Nach Verschaltung in Höhe von Th1 erreichen sie als präganglionäre cholinerge Fasern über den Grenzstrang das Ggl. cervicale superius und werden dort zum letzten Mal verschaltet. Die postganglionären noradrenergen Fasern folgen anschließend dem Verlauf der A. carotis interna im Plexus caroticus internus und treten über die Fissura orbitalis superior in die Orbita ein. Über das Ggl. ciliare erreichen sie schließlich den M. dilatator pupillae, der einen konzentrisch (radial) gerichteten Faserverlauf hat.

1.3.6.4 Zentrale Hemmung des Parasympathikus

Eine weite Pupille kommt nicht nur durch Aktivität des Sympathikus zustande, sondern ergibt sich hauptsächlich durch die zentrale Hemmung des Parasympathikus: Zum einen hemmen noradrenerge Fasern des Locus coeruleus (Kerngebiet in der Formatio reticularis) die Ncll. Edinger-Westphal, zum anderen GABAerge Fasern des Hypothalamus, die selbst durch das Kerngebiet A1/A5 der Medulla oblongata kontrolliert werden (Szabadi & Bradshaw, 1996). Somit kommt es nachfolgend zu einer Zunahme des Pupillendurchmessers.

Die Weite der Pupille ist nicht das ganze Leben lang gleich, sondern verändert sich in charakteristischer Art und Weise: So nimmt sie im Kindesalter allmählich zu und hat ihren größten Durchmesser zwischen 15 und 20 Jahren. Anschließend nimmt sie kontinuierlich um etwa 0,4 mm pro Jahrzehnt wieder ab (Loewenfeld, 1993). Dies liegt an zwei Mechanismen:

- Abnahme der mesencephalen Hemmung (Loewenfeld, 1972)
- Abnahme der sympathischen diencephalen Aktivität (Korczyn et al., 1976)

Ein signifikanter Geschlechtsunterschied der Pupillenweite ist hierbei nicht nachweisbar (Jones, 1990), des Weiteren ist die Variabilität in einer Altersklasse beachtlich.

Abbildung 3 zeigt den bislang umfangreichsten Datensatz hierzu, er stammt von I.E.Loewenfeld, die 1263 Personen in Dunkelheit untersuchte.

Abbildung 4 zeigt ein Pupillogramm, welches mit dem PST aufgenommen wurde; es demonstriert noch einmal eindrücklich die Abnahme der Pupillenweite mit steigendem Alter: Die Pupillenweite der ersten beiden Fenster stammt von einem 26-jährigen Probanden (durchschnittlich etwa 8 mm weit), der Pupillendurchmesser in Fenster 3 und 4 von einer 40-jährigen Person (durchschnittlich ca. 6 mm weit). Die Messung wurde nach 300 s abgebrochen, da sie nur den Unterschied der beiden Pupillenweiten demonstrieren sollte.

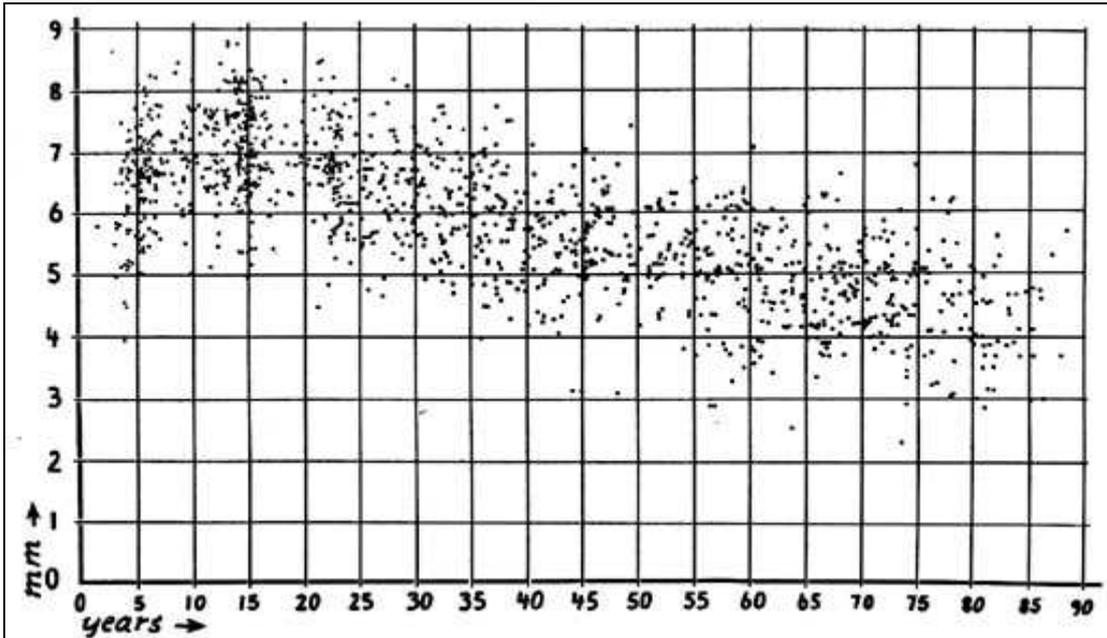


Abb. 3: Pupillenweite in Millimetern von 1263 Personen gegen das Alter
(Quelle: H.S. Thompson et al., topics in Neuro-ophthalmology, 1979)

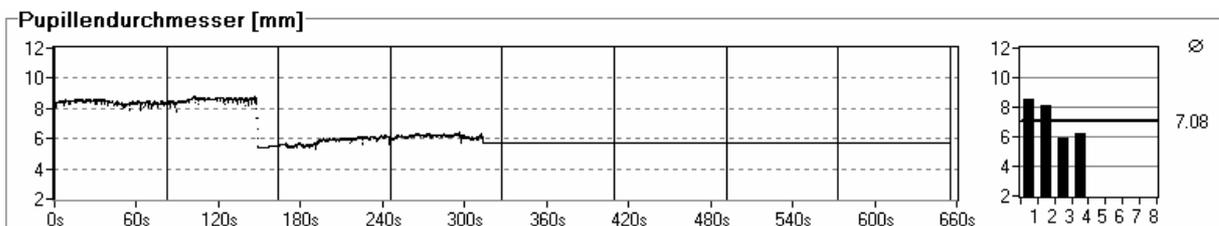


Abb. 4: Pupillogramm zweier Probanden unterschiedlichen Alters, der Pupillendurchmesser ist gegen die Zeit aufgetragen; rechtes Diagramm zeigt die durchschnittliche Pupillenweite der einzelnen Zeitfenster

1.3.6.5 Entstehen der Pupillenoszillationen

Ein Absinken des zentralnervösen Aktivierungsniveaus ist gleichbedeutend mit einem Abfall des Sympthotonus, wodurch ebenfalls die doppelte zentrale sympathische Hemmung der Ncll. Edinger-Westphal abgeschwächt und instabil wird. Durch das zunehmende Überwiegen des Parasympathikus nimmt die durchschnittliche Pupillenweite ab und es treten starke Schwankungen des Durchmessers auf, die als Schläfrigkeitwellen bezeichnet werden (Wilhelm B. et al., 1999 b).

1.4 Schlaf

1.4.1 Definition „Schlaf“

„Schlaf“ ist ein v.a. nachts regelmäßig wiederkehrender physiologischer Erholungszustand, gekennzeichnet durch Veränderung der Bewusstseinslage (stark verminderte Spontanaktivität, herabgesetzte Reaktion auf äußere Reize, jedoch im Gegensatz zur Narkose jederzeitige Weckbarkeit) und der Körperfunktionen mit Überwiegen des Parasympathikus. Der Schlaf-Wach-Rhythmus beruht auf endogenen Aktivitätsschwankungen, deren Schrittmacher im ZNS lokalisiert sind (Pschyrembel, 1994).

1.4.2 Historisches

Das Wort „Schlaf“ ist altgermanischen Ursprungs, „schlafen“ bedeutet ursprünglich „schlapp werden“ und ist mit dem Adjektiv „schlaff“ verwandt. Vom Wort „Schlaf“ abgeleitete Begriffe sind u.a. „Entschlafen“ als Umschreiben für „Sterben“ oder etwas „überschlafen“ im Sinne von etwas „bis zum nächsten Tag bedenken“.

Schlaf wurde schon immer als Zustand des Darniederliegens der Körperfunktionen betrachtet, als Periode des Ruhens von physischen und psychischen Aktivitäten des Wachseins. In den östlichen Philosophien und Religionen sah man ihn überwiegend als den eigentlichen, wahren Zustand des Menschen an, in dem Individuum und Universum eins sind. Das „Erwachen aus dem Schlaf“ wird oft im übertragenen Sinne verwendet, wenn jemand ein neues Leben beginnt, was beispielsweise der Name „Buddha“ (= „der Erleuchtete, der Erweckte“, von „bodh“ = wecken abgeleitet) zeigt. In der griechischen Sagenwelt sind der sanfte Schlaf Hypnos und der mitleidlose Tod Thanatos Söhne der Nachtgöttin Nyx.

Ovid nannte den Schlaf „Abbild des Todes“, als Scheintod ist er ein weit verbreitetes Motiv in Märchen, Sagen und Dichtungen (z.B. Schneewittchen, Dornröschen, Shakespeares Julia).

Im Johannes-Evangelium wird umgekehrt der Tod als schlafähnlicher Zustand aufgefasst (Bericht vom kranken Lazarus), der Tote erwacht zum Leben wie aus einem tiefen Schlaf.

Frühe Erklärungen für das Auftreten des Schlafes stammen u.a. von Hippokrates, der aus der Abkühlung der Gliedmaßen schloss, dass der Schlaf auf der Flucht von Blut und Wärme ins Innere des Körpers beruhe. Für Aristoteles lag die unmittelbare Schlafursache in der aufgenommenen Nahrung, von der er annahm, sie gebe eine Ausdünstung in die Adern ab. Diese Dünste würden dann von der Lebenswärme in den Kopf getrieben, sammelten sich dort an und verursachten Schläfrigkeit. Alexander von Aphrodisias (2. Jh. n. Chr.) verkündete, dass der Körper durch die Ermüdung ausgetrocknet werde und dadurch an Wärme verliere, was schließlich zum Schlaf führe.

Im 19. Jahrhundert führte die Entwicklung der Naturwissenschaften allmählich zu Erklärungsansätzen auf physiologischer und chemischer Grundlage. So sah beispielsweise Alexander von Humboldt die Ursache des Schlafes in einem Sauerstoffmangel, der Bonner Physiologe Eduard Friedrich Wilhelm Pflüger in der verminderten Aufnahme von Sauerstoff in die „lebenden Gehirnmoleküle“. Der Physiologe Kohlschütter stellte fest, dass der Schlaf in den ersten Stunden am tiefsten ist und später oberflächlicher wird (Möller et al., 2001).

Voraussetzung für die Entwicklung der Schlaflabore in den 60er Jahren war die bahnbrechende Entdeckung Hans Bergers, der erstmals Hirnpotentiale direkt von der Kopfhaut ableitete (Berger, 1929). Mit dem so gewonnenen EEG (Elektroenzephalogramm) war die Möglichkeit geschaffen, die elektrischen Vorgänge des Gehirns während des Schlafes aufzuzeichnen. Loomis beschrieb erstmals die Beziehungen zwischen EEG-Veränderungen und der unterschiedlichen Schlaftiefe, den sog. Schlafstadien (Loomis et al., 1937).

Die entscheidende Entdeckung der modernen Schlafforschung war die Beobachtung von Aserinsky und Kleitman (1953): Sie registrierten an Kindern Körperbewegungen während des Schlafes und stellten dabei fest, dass sich in regelmäßigen Abständen von ungefähr einer Stunde unter den Augenlidern Phasen von schnellen Bewegungen des Augapfels mit einer Frequenz von 1-4 Hz zeigen. Diese REMs (rapid eye movements) treten im Allgemeinen in

Gruppen über mehrere Sekunden (max. 23 s) auf, die von unterschiedlich langen „stillen“ Zwischenzeiten (200 ms bis 23 s) unterbrochen sind und korrelieren mit Träumen (Aserinsky & Kleitman, 1953). Somit war bewiesen, dass Schlafen und Wachen verschiedene physiologische Aktivitäten sind, die neben dem Gehirn auch andere Organsysteme betreffen und nach einer inneren biologischen Uhr zyklisch ablaufen. Hierzu kam die Erkenntnis, dass es zwei verschiedene Arten des Schlafes gibt, den Schlaf mit keinen oder nur langsamen Augenbewegungen (Non-REM-Schlaf) sowie den REM-Schlaf.

1.4.3 Die Klassifikation der Schlafstadien

Durch elektrophysiologische Untersuchungen im Schlaflabor (Polysomnographie,) mittels Elektroenzephalogramm (EEG), Elektromyogramm (EMG, Registrierung der Muskelanspannung) und Elektrookulogramm (EOG, Aufzeichnung der Augenbewegungen) konnten die äußerst komplizierten Mechanismen sowie die Struktur des Schlafes (Schlafstadien) beschrieben werden (s. Abb. 5).

Der Wachzustand ist vorwiegend durch Alpha- und Beta-Wellen gekennzeichnet, während im Schlaf Delta-Wellen mit hohen Amplituden vorherrschen; beim Wechsel vom Wach- zum Schlafzustand zeigen sich v.a. im EEG charakteristische Wellenänderungen. Von Schlaf spricht man erst dann, wenn keine Alpha-Wellen mehr vorhanden sind, wobei der Moment des Einschlafens manchmal an einer Gruppe von hohen Vertex-Zacken von ca. 170-180 ms Dauer und Amplituden größer als 100 μ V festgestellt werden kann.

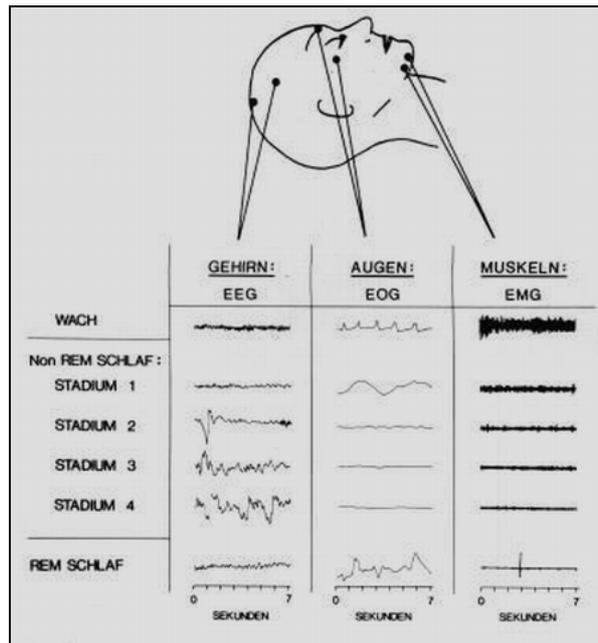


Abb. 5: Einteilung der Schlafstadien beim Menschen aufgrund von EEG, EOG und EMG (Quelle: www.unizh.ch)

Dement und Kleitman (1957) unterscheiden vier Schlafstadien (Stadium 1-4) und das Stadium REM (Rapid Eye Movement, paradoxer Schlaf) (Dement & Kleitman, 1957):

- *Stadium 1*: Fehlen von Alpha, niedrige schnelle Beta- und niedrige Theta-Aktivität
- *Stadium 2*: niedrige schnelle Aktivität mit Spindeln und später K-Komplexen
- *Stadium 3*: 10-50 % der Zeit Delta-Aktivität
- *Stadium 4*: mehr als 50 % der Zeit Delta-Aktivität
- *REM-Stadium*: niedrigamplitudes EEG mit niedrigen Thetawellen, sog. „Sägezahnwellen“, ansonsten ähnelt das EEG einem aufmerksamem Wachstadium ohne Alpha

Die Stadien 3 und 4 bezeichnet man als Slow-wave-sleep (SWS, „Tiefschlaf“); dieser SWS geht unter Normalbedingungen stets den REM-Phasen voraus und

kommt in den letzten beiden Zyklen selten oder nicht mehr vor. Das Schlafbedürfnis erreicht nicht nur in den ersten Nachtstunden (ab ca. 23 Uhr) ein Maximum, sondern auch um ca. 14 Uhr, zur Zeit der südländischen Siesta; hierbei kommt es zu einem relativen Leistungstief mit Anstieg des Bedürfnisses nach Slow-wave-sleep.

Von Stadium 1 bis Stadium 4 nimmt die EMG-Aktivität (v.a. der Hals- und Nackenmuskulatur) ab, im REM-Stadium schließlich herrscht völlige Muskelatonie; diese tonische REM-Schlaf-Atonie ist für das unangenehme Gefühl des Gelähmtseins während mancher Träume verantwortlich. Andererseits ist diese motorische Entkopplung wichtig, da sonst die Traumhandlungen tatsächlich ausgeführt werden könnten (s. REM-Verhaltensstörungen mit hoher Eigen- und Fremdgefährdung, Kap. 1.4.6.2). Außerdem ist eine REM-Phase durch schnelle Augenbewegungen charakterisiert, Gehirnstoffwechsel, Hirndurchblutung und Temperatur sind gegenüber den anderen Schlafstadien auffällig gesteigert, es treten in dieser Zeit die meisten Träume auf. Des Weiteren sind viele vegetative Funktionen leicht erhöht (Herzrate, Blutdruck, Atemfrequenz, penile Erektion und vaginale Durchblutung), weswegen man diese REM-Perioden auch als paradoxen, aktiven Schlaf bezeichnet.

Die REM-Dauer beträgt im Mittel zehn Minuten und wird im Laufe der Schlafzeit in der Nacht länger, von fünf bis zehn Minuten in der ersten Periode bis zu 22 Minuten in der letzten, aus der man in der Regel erwacht.

Maximal ist der REM-Schlaf-Anteil bei Säugern kurz vor und nach der Geburt. Das Neugeborene verbringt 50-70 % seiner Lebenszeit im REM-Schlaf, nach dem sechsten Lebensmonat sinkt dieser Anteil langsam ab.

Die durchschnittlich 90 Minuten dauernde REM-Non-REM-Phase wird auch Basic-rest-activity-cycle (BRAC) genannt und tritt pro Nacht etwa vier bis sechs Mal auf. Der erste Zyklus ist etwas kürzer (70-80 Minuten), der zweite und dritte länger (100-110 Minuten) und die folgenden wieder etwas kürzer (Birbaumer & Schmidt, 1999).

1.4.4 Wichtige Schlafparameter

Mittels Polysomnographie können verschiedene definierte Schlafparameter berechnet werden. Nachfolgend sind einige Definitionen wichtiger Schlafparameter aufgeführt (Quelle: Kummer J & Gündel L, Alter und Nachtschlaf, 1993):

- *Einschlafzeit (SOL)*: Zeit zwischen „Licht aus“ und erste Epoche Schlafstadium 2 (< 30 Minuten)
- *Bettzeit (TIB)*: Gesamtliegezeit
- *Gesamtschlafzeit (SPT)*: Zeit zwischen erster Epoche Schlafstadium 2 und morgendlichem endgültigen Erwachen inklusive der dazwischenliegenden nächtlichen Aufwachphasen
- *Aufwachphasen (AWASO)*: Zahl der nächtlichen Wachperioden, wobei diese von ihrer Dauer unterschieden werden müssen: unter und über vier Minuten, da erstere von den Schläfern am Morgen nicht erinnert werden sollen
- *Reine Schlafzeit (TST)*: Gesamtschlafzeit minus Aufwachphasendauer
- *REM-Latenz*: Zeit zwischen Einschlafen (erstes Stadium 2) und erster Epoche REM; normalerweise ca. 90 Minuten

1.4.5 Schlafhygiene

Unter dem Begriff Schlafhygiene versteht man Lebensgewohnheiten und Verhaltensweisen, die einen gesunden Schlaf fördern. Für einen erholsamen und guten Schlaf ist es wichtig, einige Regeln einzuhalten.

1.4.5.1 Stimulantien

Vier bis sechs Stunden vor dem Schlafengehen sollte man keine koffeinhaltigen Getränke oder Medikamente mehr zu sich nehmen, da Koffein die Hirntätigkeit anregt und sich somit negativ auf den Schlaf auswirken kann. Übermäßiger Konsum während des Tages kann ebenfalls zu Schlafproblemen in der Nacht führen.

Auch Nikotin wirkt anregend und kann dadurch den Nachtschlaf stören, weswegen man vor dem Schlafengehen oder während der Nacht grundsätzlich nicht rauchen sollte.

1.4.5.2 Alkohol

Im Gegensatz zu Stimulantien setzt Alkohol die Hirnaktivität herab, wodurch der Genuss von Alkohol vor dem Schlafengehen zunächst beim Einschlafen hilft. Allerdings kommt es im weiteren Verlauf der Nacht zu Schlafunterbrechungen, weswegen man vier bis sechs Stunden vor dem Schlafengehen keine alkoholischen Getränke zu sich nehmen sollte.

1.4.5.3 Sport

Die Ausübung von Sport fördert den Schlaf, man sollte jedoch sechs Stunden vor dem Schlafengehen keinen körperlich anstrengenden Sport mehr betreiben, da ansonsten der Körper auf Leistung eingestellt ist, was das Einschlafen stören kann. Vermutlich spielt in diesem Zusammenhang auch die Anhebung der Körpertemperatur zu einem unphysiologischen Zeitpunkt eine Rolle.

1.4.5.4 Die Schlafumgebung

Wichtige Voraussetzungen für einen guten Schlaf sind ein bequemes Bett und ein dunkler Raum. Auch frische Luft (gekipptes Fenster) ist hilfreich. Störend hingegen sind starke Lichtquellen, Lärmgeräusche und extreme Temperaturen.

1.4.5.5 Ernährung

Vor dem Schlafengehen sollte man keine üppigen Mahlzeiten oder schwer verdauliches Essen zu sich nehmen, da dies zu Ein- und Durchschlafschwierigkeiten führen kann. Leichte Mahlzeiten dagegen können sich durchaus schlaffördernd auswirken; so enthalten beispielsweise Milchprodukte die schlaffördernde Substanz Tryptophan und eignen sich somit als kleine Mahlzeit vor dem Schlaf.

1.4.6 Störungen des Nachtschlafes

Traditionell wurden Schlafstörungen nach der jeweils führenden Symptomatik eingeteilt in die Insomnien (Ein- und Durchschlafstörungen), Hypersomnien (Störungen der Wachphase in Form von exzessiver Schläfrigkeit) und Parasomnien (Störungen mit abnormer Entäußerungen der Motorik aus dem Schlaf heraus, typischerweise ohne Formen von Insomnie bzw. Hypersomnie einhergehend). Mit der Weiterentwicklung der wissenschaftlich begründeten Schlafmedizin wurde eine Klassifikation entsprechend den pathogenetischen Ursachen der Erkrankung erforderlich. Dies wurde durch die American Sleep Disorders Association (ASDA) in Form der ICSD (International classification of sleep disorders, 1990) bzw. der ICSD-R (revidierte Version der ICSD, 1997) realisiert.

1.4.6.1 Dyssomnien

In dieser Gruppe werden alle Erkrankungen und Störungen des Schlafens und/oder Wachens zusammengefasst, bei denen die Erholungsfunktion des Schlafes gestört ist. Es kann sowohl eine insomnische oder hypersomnische Störung als auch eine Kombination von beiden vorliegen. Diese Gruppe wird des Weiteren unterteilt in:

- intrinsische Schlafstörungen, bei denen die Ursache der Erkrankung im Patienten selbst liegt (Idiopathische Insomnie, Narkolepsie, rezidivierende Hypersomnie, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Restless-legs-Syndrom u.a.)
- extrinsische Dyssomnien, bei denen die Ursache von außen wirkende Faktoren wie Gebrauch von Sucht- und Genussmittel, Einnahme von Pharmaka, inadäquate Schlafhygiene etc. sind. Unter inadäquater Schlafhygiene versteht man Verhaltensweisen, die mit erholsamem Nachtschlaf unvereinbar sind (s.Kapitel 1.4.5); durch entsprechende Verhaltensänderung lässt sich diese positiv beeinflussen. Weitere Beispiele für extrinsische Schlafstörungen sind umweltbedingte Schlafstörung (Lärm, zu niedrige oder zu hohe Temperatur etc.),

höhenbedingte Schlafstörung, Schlafmangelsyndrom (freiwillig verkürzte Schlafperiode und dadurch Zustand der Schlafdeprivation, deren Zusammenhang mit Beschwerden vom Patienten jedoch nicht erkannt wird).

- Störungen des zirkadianen (Schlaf-) Rhythmus wie Zeitzonewechsel (Jetlag, also Verschiebung der Tageszeit gegenüber dem inneren Schlaf-Wach-Rhythmus), Schlafstörungen bei Schichtarbeit (Hauptschlafzeit entspricht nicht der üblichen Schlafzeit), verzögertes Schlafphasensyndrom etc.

1.4.6.2 Parasomnien

Unter Parasomnien versteht man Schlafstörungen mit abnormalen motorischen und/oder autonomen Ereignissen aus dem Schlaf heraus. Pathogenetisch liegt ein unzureichender Reifungszustand der hemmenden zentralen Zentren der Motoneurone zugrunde. Die Prävalenz liegt bei Kindern unter zwölf Jahren bei bis zu 12,5 %, bei Erwachsenen bei ein bis vier %, wobei diese Rate eher als zu gering anzusehen ist, wie die zunehmende Zahl von Betroffenen in Schlaflabors zeigt (Mayer & Kotterba, 2004).

Beispiele für Parasomnien sind:

- *Schlafwandeln (Somnambulismus)*: Die meist jugendlichen Patienten steigen mit starrem, leerem Gesichtsausdruck aus dem Bett, gehen umher und verlassen das Schlafzimmer, gelegentlich auch das Haus. Üblicherweise kehren die Betroffenen von selbst oder von einer anderen Person ruhig geführt zu ihrem Bett zurück und können sich am nächsten Morgen nicht daran erinnern (Amnesie).
- *Pavor nocturnus*: Diese Störung ist als die extremere Ausdrucksform des Schlafwandels anzusehen, wobei Pavor nocturnus und Somnambulismus meistens gemeinsam auftreten. Hierbei kommt es meist im ersten Drittel des Nachtschlafes zum plötzlichen Erwachen mit massiver Furcht und Panik, heftigen Schreien und starker vegetativer Erregung. Die meist jungen Patienten stürzen häufig zur Tür, als ob sie

fliehen wollten, verlassen aber nur selten den Raum. Nach dem Erwachen besteht ebenfalls völlige oder teilweise Amnesie für das Ereignis.

- *Alptraum*: Es handelt sich beim Alptraum um ein sehr lebhaftes, angsterfülltes Traumerleben, welches vorwiegend im letzten Drittel des Nachtschlafes auftritt. Themen sind häufig Bedrohung des Lebens, der Sicherheit oder der Selbstachtung. Es besteht keine Amnesie.
- *Bruxismus*: meist unbewusstes nächtliches Zähneknirschen oder Zusammenbeißen der Zähne, was zu abnormer Abnutzung der Zähne, Schmerzen der Kiefermuskulatur und Kopfschmerzen führen kann
- *Somniloquie*: Sprechen im Schlaf
- *REM-Parasomnien*: Aufhebung der physiologischen Muskelatonie im REM-Schlaf. Durch das Ausbleiben dieser Hemmung kommt es zu motorischer Aktivität, die oft den Traumgehalten entspricht, wodurch es zu erheblicher Fremd- und Eigengefährdung kommen kann (Mayer & Kotterba, 2004).

1.4.6.3 Schlafstörungen bei körperlichen/psychiatrischen Erkrankungen

Diese Gruppe umfasst Schlafstörungen mit führender insomnischer, hypersomnischer oder parasomnischer Symptomatik, die sekundär zu vorbestehenden psychiatrischen, neurologischen oder internistischen Erkrankungen bestehen. Somit steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

- *Psychiatrische Erkrankungen*: Psychosen, affektive Störungen, Angststörungen, Panikstörung, Alkoholismus, Schizophrenien, Essstörungen u.a.
- *Neurologische Erkrankungen*: Morbus Parkinson, schlafbezogene Epilepsie, schlafbezogene Kopfschmerzen, Multiple Sklerose u.a.
- *Internistische Erkrankungen*: Nächtliche kardiale Ischämie, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, schlafbezogenes Asthma, peptisches Ulcus u.a.

1.4.6.4 Sonstige Schlafstörungen

In dieser Gruppe werden unterschiedliche Schlafstörungen zusammengefasst, die zwar in der Literatur publiziert wurden, an deren Existenz als diagnostische Entität mit therapeutischer Relevanz allerdings begründete Zweifel angebracht sind. Teilweise ist unklar, ob es sich bei der Veränderung tatsächlich um pathologische Erscheinungen oder nur um extreme Normvarianten handelt (z.B. Kurzschläfer), manche Entitäten sind wahrscheinlich Varianten von gut definierten schlafmedizinischen Krankheitsbildern (z.B. das sog. Subvigilanzsyndrom als Variante der idiopathischen Hypersomnie).

In diese Gruppe gehören Kurzschläfer, Langschläfer, menstruations- oder schwangerschaftsassozierte Schlafstörung, nächtliches Schwitzen u.a.

1.4.7 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Die Atmung ist im Gegensatz zu rein vegetativen Funktionen wie Herzschlagaktivität, Durchblutung oder Peristaltik innerhalb des autonomen Systems eine zweiwertig geregelte Größe, deren bewusste Kontrollfunktion im Schlaf entfällt. Aufgrund des Fehlens dieser willkürlichen Steuerungsmöglichkeit kann es zu sog. schlafbezogenen Atmungsstörungen kommen.

1.4.7.1 Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)

Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom kommt es im Schlaf durch nachlassenden Tonus der Pharynxmuskulatur zum Kollaps der Schlundmuskulatur (Oro-/Nasopharynx) und konsekutiv durch die alveoläre Minderbelüftung zum Absinken des Sauerstoffgehaltes und Ansteigen der CO₂-Konzentration im Blut. Dies führt zu verstärkter Atemarbeit und sog. Arousals (Aufweckreaktionen), wobei die oberen Atemwege unter lautem Schnarchgeräusch wieder geöffnet werden. Gehäufte Arousals, an die sich die Betroffenen morgens in der Regel nicht erinnern können, führen zu rezidivierenden Schlafunterbrechungen (Schlafragmentation) und somit zu schlechter Erholbarkeit des Schlafes, was eine erhöhte Tagesschläfrigkeit mit Leistungsminderung sowie ein gesteigertes Unfallrisiko zur Folge hat. Bei Nichtbehandeln dieser Krankheit kann es auch zu Bluthochdruck, Herz- und Lungenerkrankungen kommen (Duchna et al., 2003).

Auch Erkrankungen der kleinen Gefäße sind häufig mit OSAS assoziiert, wie z.B. der Sehnerveninfarkt (nicht-arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie, NAION).

Die beiden Leitsymptome sind lautes und unregelmäßiges Schnarchen mit Atemstillständen (durch Fremdanamnese grob erfassbar) sowie die oben beschriebene gesteigerte Tagesschläfrigkeit mit Einschlafneigung bei monotonen Tätigkeiten (z.B. Autofahren). Auffallend beim OSAS ist die Assoziation mit Adipositas und arterieller Hypertonie (Peppard et al., 2000).

In leichteren Fällen kann das Schlafen auf der Seite oder die Reduktion des Körpergewichtes bereits hilfreich sein. Die effektivste Behandlungsmethode stellt jedoch die Beatmung mit CPAP (continuous positive airway pressure) dar: Durch Beatmung mit positivem Enddruck wird der Verschluss der oberen Atemwege verhindert. Zur Therapiekontrolle kann der pupillographische Schläfrigkeitstest (PST) herangezogen werden (Wilhelm B. et al., 1998 c; Wilhelm B. et al., 1999 b).

1.4.7.2 Zentrales Schlafapnoesyndrom

Beim zentralen Schlafapnoesyndrom kommt es infolge einer verminderten Stimulierbarkeit der Chemorezeptoren des Atemzentrums zu intermittierenden Innervationsstörungen der Atemmuskulatur und somit zum vollständigen Ausbleiben von thorakalen und abdominalen Atembewegungen, was zur Sauerstoffentsättigung führt. Die Symptome und Beschwerden sind abgesehen vom Schnarchen verwandt mit denjenigen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms. Ein charakteristischer Unterschied besteht zudem darin, dass Patienten mit zentralem SAS nachts mit dem Gefühl zu ersticken sowie großer Angst aufwachen. Zentrale Schlafapnoe findet sich häufig bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Therapeutisch ist auch hier bei vielen Patienten die nasale Beatmung hilfreich.

1.5 Benzodiazepine

Die Benzodiazepine sind die weitaus wichtigste Gruppe der Tranquilizer und haben die meisten anderen Hypnotika und Sedativa (v.a. Barbiturate und Monoureide) vom Markt verdrängt. Allerdings werden in den letzten Jahren alternativ häufig neuere Hypnotika vom Nicht-Benzodiazepin-Typ wie Zopiclon und Zolpidem verwendet. 1960 wurde als erstes Medikament der Benzodiazepine Chlordiazepoxid (Librium[®]) in den USA als Anxiolytikum eingeführt. 1962 folgte Diazepam (Valium[®]), das wohl am meisten verwendete und am besten untersuchte Benzodiazepin.

Benzodiazepine bestehen aus einem zweigliedrigen anellierten Ringsystem (Verbindungen, in denen zwei oder mehrere aromatische Ringe mit gemeinsamen C-Atomen vorliegen), einem Phenylring und einem siebengliedrigen Diazepinring (Grundgerüst ohne Reste nach IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry): 5-Phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4benzodiazepin, s. Abb. 6). Ein Substituent am Diazepinring ist immer ein Phenylrest an Position fünf, die fünf weiteren Substituenten (R1 bis R5) können variabel sein, wodurch eine Vielzahl von Benzodiazepinen möglich ist. Sie unterscheiden sich praktisch nur in ihren pharmakokinetischen, nicht in ihren pharmakodynamischen Eigenschaften.

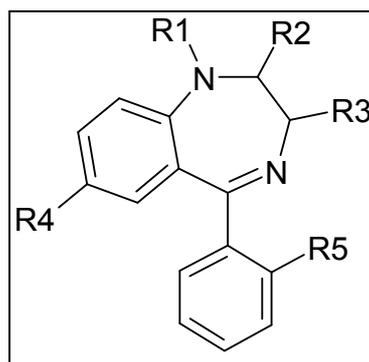


Abb. 6: Grundgerüst der Benzodiazepine

Aufgrund ihrer Halbwertszeit werden Benzodiazepine eingeteilt in kurz-, mittellang- und langwirksam; in Tabelle 1 sind einige gebräuchliche Stoffe dieser Medikamentengruppe aufgeführt.

| Wirkstoff | Handelsname [®] | Halbwertszeit | Bildung aktiver Metabolite | Halbwertszeit der aktiven Metabolite |
|---|--------------------------|---------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Kurzwirksame Benzodiazepine | | | | |
| Midazolam | Dormicum [®] | 1,5-4 h | ja | 1,5-4 h |
| Triazolam | Halcion [®] | 3-5 h | ja | 3-8 h |
| Flurazepam | Dalmadorm [®] | 1,5 h | ja | 50-100 h |
| Mittellang wirksame Benzodiazepine | | | | |
| Oxazepam | Adumbran [®] | 5-10 h | nein | |
| Lorazepam | Tavor [®] | 10-12 h | nein | |
| Lormetazepam | Noctamid [®] | 10-12 h | nein | |
| Flunitrazepam | Rohypnol [®] | 10-24 h | ja | 20-30 h |
| Langwirksame Benzodiazepine | | | | |
| Chlordiazepoxid | Librium [®] | 10-18 h | ja | 20-80 h |
| Clobazam | Frisium [®] | 18-42 h | ja | 36-46 h |
| Diazepam | Valium [®] | 20-50 h | ja | 50-80 h |
| Nitrazepam | Mogadan [®] | 20-35 h | nein | |

Tabelle 1: handelsübliche Benzodiazepine

1.5.1 Wirkungsmechanismus

Benzodiazepine wirken über spezifische Benzodiazepinrezeptoren des limbischen Systems und der Formatio reticularis und sind Teil der GABA-A-Rezeptoren. Hierbei führt die Bindung eines Benzodiazepins an den GABA-A-Rezeptor zu einer allosterischen Veränderung mit der Folge einer erhöhten Öffnungsfrequenz der GABA-abhängigen Chloridionenkanäle. Der dadurch vermehrte Einstrom von Chloridionen in die Nervenzelle führt zu einer Hyperpolarisation und konsekutiv zu einer verminderten Erregbarkeit der Zelle. Benzodiazepine verstärken hierdurch die hemmende Wirkung von GABA.

1.5.2 Pharmakokinetik

Aufgrund ihrer Lipophilie werden Benzodiazepine bei peroraler Gabe schnell und gut resorbiert, ihre Bioverfügbarkeit beträgt > 80%. Die höchste Plasmakonzentration wird bei den meisten Stoffen innerhalb von ein bis zwei Stunden (Diazepam vier Stunden) nach oraler Gabe erreicht. Die Bindung an Plasmaproteine ist in der Regel mit > 80% hoch, Flurazepam stellt mit einer Proteinbindung von lediglich 15% eine Ausnahme dar. Bei ihrer Metabolisierung in der Leber entstehen bei vielen Wirkstoffen aktive Metaboliten. So wird beispielsweise Diazepam (Halbwertszeit 20-40 h) hauptsächlich zu Nordazepam (Halbwertszeit 30-90 h) desalkyliert und anschließend am C-Atom 3 zu Oxazepam (Halbwertszeit sechs bis zwölf Stunden) hydroxyliert. Aufgrund einer höheren Halbwertszeit des zentralen Metaboliten Nordazepam kann es bei täglicher Gabe von Diazepam zur Kumulation von Nordazepam kommen.

Der Abbau der Benzodiazepine erfolgt über Oxidation, Demethylierung und Glucuronidierung, die entstehenden Glucuronide werden renal ausgeschieden.

1.5.3 Pharmakodynamik

1.5.3.1 Therapeutische Wirkungen und Indikationen

Es werden vier pharmakodynamische Eigenschaften der Benzodiazepine beim Menschen therapeutisch genutzt:

- Anxiolyse (Unterdrückung von Angst, affektiver Spannung und Erregung)
- Beruhigung und Schlafförderung
- zentrale Muskelrelaxation
- antiepileptische Wirkung

Psychiatrische Indikationen sind Panikattacken, generalisierte Angststörungen und Erregungszustände sowie Schlafstörungen.

In der Neurologie werden sie bei Epilepsien (Diazepam, Clonazepam) sowie Spasmen der Skelettmuskulatur (Diazepam) eingesetzt.

Ein weiterer wichtiger Einsatzbereich stellt die Anästhesie dar, hier werden sie oral zur Prämedikation (Midazolam) und intravenös (schnell anflutende Benzodiazepine wie Midazolam) zur Bewusstseinsausschaltung bei Kombinationsnarkosen verwendet.

In der Inneren Medizin wird der sedative Effekt bei diagnostischen Maßnahmen wie Gastroskopien und Koloskopien genutzt, beim Herzinfarkt können sie Angst und psychische Erregung unterdrücken.

1.5.3.2 Unerwünschte Wirkungen

Wirkungen und Nebenwirkungen der Benzodiazepine sind oft eng miteinander verknüpft (z.B. Wirkung Anxiolyse – Nebenwirkung Gefühlsabflachung, Gleichgültigkeit), Art und Intensität der unerwünschten Wirkungen hängen auch von der Dosierung und Applikationsweise ab.

Unter den akuten Nebenwirkungen einer oralen Therapie stehen Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche sowie Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens im Vordergrund. Dies schränkt die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und zur Bedienung von Maschinen ein. Vor allen Dingen bei älteren Patienten kann es durch Muskelschwäche und Sedierung zu Gangunsicherheit mit Stürzen und Frakturen kommen.

In höheren Dosen werden ataktische Störungen beobachtet, besonders nach intravenöser Gabe kann es zu mnestischen Störungen kommen, v.a. zu anterograder Amnesie. Die Libido kann vermindert, der weibliche Zyklus gestört und der Appetit gesteigert sein (Gewichtszunahme). Besonders bei älteren Patienten können paradoxe Wirkungen wie Schlaflosigkeit, Erregung und Reizbarkeit auftreten.

Bei chronischer Anwendung können zu obigen Nebenwirkungen affektive Verflachung, kognitive Leistungseinbuße, verwaschene Sprache etc. hinzukommen. Da Benzodiazepine leicht die Plazentaschranke durchdringen und in die Muttermilch übergehen können, ist bei Schwangeren sowie stillenden Müttern besondere Vorsicht geboten. Es kann insbesondere zu Hypothermie sowie Muskeler schlaffung mit Atem- und Saugstörungen kommen (sog. „floppy infant syndrome“).

Bei längerer Applikation von Benzodiazepinen besteht die Gefahr der psychischen und physischen Abhängigkeit mit Entzugerscheinungen, außerdem führt längere Einnahme zu Toleranzentwicklung (Gewöhnung), wodurch gleiche Dosen schwächer wirken als zuvor.

1.5.4 Akute Vergiftungen

Akute Vergiftungen mit Benzodiazepinen führen aufgrund ihrer großen therapeutischen Breite selten zum Tod, allerdings besteht bei Einnahme hoher Dosen in Kombination mit Ethanol die Gefahr der Atemdepression. Als Antidot steht hierzu Flumazenil, ein kompetitiver Benzodiazepinrezeptorantagonist, zur Verfügung. Bei Intoxikationen mit langwirksamen Benzodiazepinen ist zu beachten, dass die Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil nur etwa eine Stunde beträgt, weswegen man diesen Antidot gegebenenfalls nachinjizieren muss.

1.5.5 Wechselwirkungen

Benzodiazepine verstärken die Wirkungen zahlreicher anderer zentral wirksamer Pharmaka wie Hypnotika, Alkohol und Opioide. Cimetidin (H₂-Rezeptorantagonist) verstärkt die Benzodiazepinwirkung.

1.5.6 Studien mit Benzodiazepinen

Benzodiazepine sind schon längere Zeit Gegenstand der Forschung. Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass diese Medikamentengruppe nach Einnahme zu reduzierter Leistungsfähigkeit und Konzentrationsstörungen, also zu sog. Hang-Over-Effekten, führen kann. Hiervon abzugrenzen sind akute Effekte dieser Tranquilizer.

1.5.6.1 Benzodiazepine und Hang-Over

In einer Studie mit 18 männlichen, gesunden Probanden (Durchschnittsalter 26,3 Jahre) untersuchten Volkerts et al. das Fahrverhalten auf einer realen Teststrecke bzw. an einem computergesteuerten Fahrsimulator nach

abendlicher Einnahme von 1 mg Lormetazepam, 50 mg Oxazepam sowie Plazebo. Unter der Oxazepambedingung konnte ein verschlechtertes Spurhalten auf der Teststrecke am Vormittag nach abendlicher Verabreichung festgestellt werden, am Fahrsimulator wurden diesbezüglich keine Effekte beobachtet (Volkerts et al., 1992).

Dordain et al. verglichen in zwei Studien an Insomnikern die hypnotische Wirkung von 0,5 mg Triazolam mit 5 mg Nitrazepam bzw. 50 mg Oxazepam und konnten mittels Fragebögen subjektive Hang-Over-Effekte unter Oxazepam und Triazolam feststellen (Dordain et al., 1981).

Bliwise et al. untersuchten an 14 Patienten mit chronischer Insomnie Tagesschläfrigkeit nach abendlicher Einnahme von 30 mg Oxazepam bzw. 30 mg Flurazepam (nicht plazebokontrolliert) mittels MSLT und SSS. Unter Flurazepam konnten sie verkürzte Schlaflatenzen im MSLT feststellen, unter Oxazepam nicht. Die SSS zeigte unter beiden Bedingungen keine Effekte (Bliwise et al., 1984).

1.5.6.2 Akute Effekte von Benzodiazepinen

Huron et al. untersuchten zwölf gesunde Probanden 2,5-3 Stunden nach Einnahme von Plazebo bzw. 0,026 mg/kg Körpergewicht und 0,038 mg/kg Körpergewicht Lorazepam mittels PST und Gedächtnistest. Unter Lorazepam beobachteten sie bei beiden Dosierungen einen signifikant höheren PUI als unter Plazebo, des Weiteren waren die Gedächtnisleistungen dosisabhängig schlechter als unter Plazebo (Huron et al., 2002).

In einer Studie von Martin et al. wurden 33 gesunde Frauen im Alter zwischen 18 und 24 Jahre nach Applikation von Plazebo, 2,5 mg Lorazepam und 30 mg Oxazepam untersucht. Die Untersuchungen fanden randomisiert unter Lorazepam 30, 90 oder 210 Minuten, unter Oxazepam 70, 130 oder 250 Minuten nach dessen jeweiliger Gabe statt (Zeiten abhängig von der Pharmakokinetik der Medikamente). Unter Plazebo wurde eine Gruppe nach den Lorazepamzeiten getestet, die andere nach den Oxazepamzeiten. Die Autoren stellten kognitive Einbußen unter Lorazepam fest, nicht jedoch unter Oxazepam. Auch die subjektive Müdigkeit zeigte sich unter Lorazepam stärker ausgeprägt als unter Oxazepam (Martin et al., 2002).

Eine weitere Studie an 16 gesunden männlichen Probanden (Durchschnittsalter 25,0 Jahre) liegt von Johannes et al. vor: Mittels EEG untersuchten sie zwei Stunden nach Applikation von 30 mg Oxazepam bzw. Plazebo ERBs (event-related brain potentials) als Indikator für Leistungsfähigkeit und ERN (error-related negativity) als Indikator für die Reaktion auf gemachte Fehler. Die Autoren konnten zwar keine Leistungseinbußen unter Oxazepam beobachten, jedoch eine geringere Reaktion der Probanden auf eigene Fehler. Dies führen sie auf eine gewisse Gleichgültigkeit oder fehlende Kritik aufgrund der anxiolytischen Wirkung von Oxazepam zurück (Johannes et al., 2001).

In einer Untersuchung von Kozena et al. wurden verschieden lang wirksame Benzodiazepine plazebokontrolliert an 145 gesunden Probanden (59 Männer, 86 Frauen, Durchschnittsalter 22,7 Jahre) getestet (5 mg bzw. 10 mg Diazepam, 5 mg Nitrazepam, 10 mg Oxazepam, 10 mg Medazepam, 0,2 bzw. 0,5 mg Alprazolam). Allerdings konnten die Autoren nur unter 5 bzw. 10 mg Diazepam, 0,5 mg Alprazolam und 5 mg Nitrazepam signifikante Effekte bzgl. der Vigilanz feststellen (Kozen et al., 1995).

1.6 Pflanzliche Sedativa

1.6.1 Baldrian (*Valeriana officinalis*, Familie Valerianaceae)

Baldrianpräparate werden bei Unruhezuständen und nervös bedingten Einschlafstörungen eingesetzt. Verwendet wird hierbei die Baldrianwurzel (*Valerianae radix*); diese enthält ätherische Öle mit Mono- und Sesquiterpenen (Valerensäure u.a.), Aminosäuren, Phenolcarbonsäuren und Valepotriate. Die therapeutisch genutzten Darreichungsformen enthalten keine oder nur sehr geringe Mengen an (möglicherweise mutagenen) Valepotriaten. Die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe konnten noch nicht eindeutig definiert werden, ebenso ist der Wirkmechanismus noch nicht geklärt; dieser scheint jedoch über einen Einfluss auf den Neurotransmitter GABA (Wiederaufnahmehemmung, gesteigerte Ausschüttung) abzulaufen. Es sind keine Neben- oder Wechselwirkungen bekannt.

Die Baldrianwirkung liegt in einer Verkürzung der Einschlafzeit und Abnahme nächtlicher Wachphasen sowie Verbesserung der Schlafqualität. Baldrianzubereitungen sind keine Schlafmittel im engeren Sinne, sie erzwingen bzw. verändern die Schlafphasen nicht, d.h. sie wirken auch nicht negativ auf REM-Phasen, die für einen erholsamen Schlaf von Bedeutung sind. Vielmehr erhöhen sie die Schlafbereitschaft und lindern nervöse Unruhezustände (Wiesenauer & Kerckhoff, 2000).

1.6.2 Melisse (*Melissa officinalis*, Familie Lamiaceae)

Die Melisse riecht beim Zerreiben mit den Fingern nach Zitrone, weswegen sie auch als Zitronenmelisse bezeichnet wird. Zur Phytotherapie werden die Melissenblätter (*Melissae folium*) verwendet, Anwendungsgebiete sind funktionelle Magen-Darm-Beschwerden und nervös bedingte Einschlafstörungen. Die Blätter beinhalten ätherisches Öl mit den Hauptbestandteilen Citronellal, Citral a, Citral b sowie weitere Mono- und Sesquiterpene; des Weiteren sind Lamiaceengerbstoffe, Flavinoide, Triterpensäuren und Phenylcarbonsäuren enthalten. Die Droge wirkt mild sedativ, verdauungsfördernd, karminativ, schwach antibakteriell, spasmolytisch und virustatisch; Neben- und Wechselwirkungen sind nicht bekannt (Wiesenauer & Kerckhoff, 2000).

1.7 Studienziele

Für unsere PST-Studie wurde eine zweistufige Strategie festgelegt:

In einer offenen Pilotstudie sollte zunächst untersucht werden, ob die Gabe von 10 mg Oxazepam einen Hang-over-Effekt am Vormittag nach abendlicher Einnahme zeigt und ob dieser Effekt gegebenenfalls mittels PST messbar ist. Des Weiteren sollte die Größe des Effekts und dessen zeitlicher Verlauf beobachtet werden.

In der darauf folgenden und auf den Ergebnissen der Pilotstudie basierenden plazebokontrollierten Studie nach GCP (good clinical practice) sollte Oxazepam als Verum fungieren und festgestellt werden, ob Songha[®] Night, ein Baldrian-Melisse-Präparat (s. Kapitel 4.3), ebenfalls Überhangeffekte zeigt oder nicht.

2 Material und Methoden zu 3 und 4

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.1 Einschlusskriterien

In beiden Studien orientierten wir uns an der Normwertstudie des PST-Testverfahrens (Wilhelm B. et al., 2001):

- gesunde Frauen und Männer (in der Pilotstudie nur Männer) zwischen 20 und 60 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit der Probanden
- normale Pupillenfunktion (d.h. Pupille ist in der Lage, zu oszillieren)

2.1.2 Ausschlusskriterien

Entscheidend waren für beide Studien zum einen Kriterien, die für die Normwertstudie des PST-Testverfahrens (Wilhelm B. et al., 2001) definiert wurden, zum anderen solche, die aufgrund der Medikation mit Oxazepam relevant waren:

- bekannte polysomnographisch diagnostizierte Schlafstörung
- Augentropfen, welche die Pupillenweite beeinflussen
- Alkohol-, Koffein- und Nikotinkonsum am Messtag sowie zwischen den für die Studie geplanten Messungen
- gewohntes Schlafsoll nicht erfüllt, weniger als drei Stunden Nachtschlaf in der Nacht vor PST-Messung
- Schichtarbeit mit Nachtschichten
- Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch
- Medikamente, von denen Wechselwirkungen mit Oxazepam bekannt sind, wie z.B. Antiepileptika, Antihistaminika, Muskelrelaxantien

- vigilanzbeeinflussende Medikamente
- Überempfindlichkeit gegenüber Oxazepam
- schwerwiegende Grunderkrankungen, die gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen und die Wirksamkeit oder Sicherheit des Medikaments beeinflussen können (Niereninsuffizienz, Leber- oder Stoffwechselstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, psychische, neurologische oder psychiatrische Störungen)
- schwangere oder stillende Frauen
- in der Songha[®] Night-Studie Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) > 7

Sekundär ausgeschlossen wurden Probanden im Falle erheblicher Messartefakte oder schlechter Kooperation bei der PST-Messung.

2.2 Prüfsubstanz Oxazepam

In beiden Studien wurde Oxazepam ratiopharm[®] verwendet.

Oxazepam (nach IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry, tätig auf dem Gebiet der chemischen Nomenklatur) 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, s. Abb. 7) ist ein 1,4- Benzodiazepinderivat, gehört zur mittelstarken Gruppe der Benzodiazepine und wirkt beruhigend, schlaffördernd, angst- und krampflösend. Es wird bei akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie zur symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen verabreicht. Die Dosierung ist indikationsabhängig und betrug in beiden Studien 10 mg; die Medikamenteneinnahme erfolgte eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen (schlaffördernd).

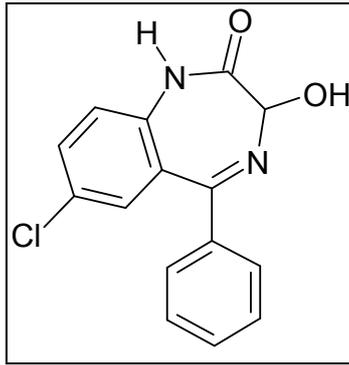


Abb. 7: Strukturformel von Oxazepam

2.2.1 Pharmakokinetik

Oxazepam wird nach oraler Gabe langsam und fast vollständig resorbiert, die Resorptionshalbwertszeit liegt zwischen 34 und 48 Minuten bei einer Bioverfügbarkeit von 80-90 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach ein bis drei Stunden erreicht. Das Medikament wird zu 95-98 % an Plasmaproteine gebunden und in der Leber relativ schnell (40 % in sechs Stunden) zum inaktiven Hauptmetaboliten Oxazepam-O-Glukuronid umgewandelt. Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich renal (> 80 %), die Halbwertszeit beträgt fünf bis zehn Stunden.

Sowohl Oxazepam als auch das Glukuronid passieren die Plazenta, 70 bis 100 % der mütterlichen Konzentration können in der Spätschwangerschaft im Plasma des Föten gefunden werden. Über die Muttermilch werden 10 % des maternalen Plasmaspiegels an Oxazepam weitergegeben.

2.2.2 Gegenanzeige

- Überempfindlichkeit gegen Oxazepam, andere Benzodiazepine oder sonstige Tablettenbestandteile
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen)
- akute Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- sowie Psychopharmakavergiftung
- Oxazepam 10 mg bei Kindern unter 14 Jahren (nur nach strenger Prüfung)

- Oxazepam 30 mg bei Kindern und Jugendlichen (nur nach strenger Prüfung)
- Oxazepam 50 mg darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden
- Patienten mit Psychosen
- nicht zur alleinigen Therapie bei Depressionen geeignet
- nur bei zwingender Indikation in der Schwangerschaft und Stillzeit

Oxazepam sollte nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden bei:

- Myasthenia gravis
- spinalen und zerebellären Ataxien
- Schlafapnoe-Syndrom
- Patienten mit gestörter Atemfunktion
- alten und geschwächten Patienten
- Patienten mit Herzinsuffizienz oder Hypotonie
- Patienten mit hirnorganischen Veränderungen
- Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

2.2.3 Nebenwirkungen

Solche sind besonders zu Beginn der Behandlung, bei höherer Dosierung sowie bei den unter 2.2.2 genannten Patientengruppen zu erwarten. Sie lassen sich durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosen vermeiden.

Gelegentliche Nebenwirkungen:

- Mattigkeit, Müdigkeit
- Konzentrationsstörungen
- Niedergeschlagenheit
- Gang- und Bewegungsstörungen
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühle
- Hang-over-Effekte (Überhangeffekte)

Seltene Nebenwirkungen:

- Muskelschwäche
- Mundtrockenheit, leichte Übelkeit, Blutdruckabfall
- Änderung des sexuellen Bedürfnisses
- Hautreaktionen
- Appetitveränderungen

Auf Nebenwirkungen, die nur bei höherer Dosis und / oder längerer Anwendung beobachtet wurden, soll hier nicht weiter eingegangen werden, da in beiden Studien nur eine einmalige Gabe von 10 mg stattfand.

2.2.4 Wechselwirkungen mit anderen Substanzen

In den folgenden Fällen kann es zu Wechselwirkungen kommen:

- Antiepileptika
- Antihistaminika
- Muskelrelaxantien
- Antihypertensiva
- Medikamente, die eine Hemmung von Cytochrom-P-450 bewirken

Während der Behandlung mit Oxazepam darf kein Alkohol getrunken werden, da sonst die Wirkung unvorhersehbar verändert wird und sich die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, weiter verschlechtern.

2.3 Methoden

2.3.1 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Der PSQI (Buysse et al., 1989) ist ein Fragebogen, welcher retrospektiv für einen Zeitraum von vier Wochen die Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, die Einschätzung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, Einschlafzeit und Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmedikamenten sowie die Tagesmüdigkeit erfragt. Er stellt ein einfaches und effektives Verfahren zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität dar, welches in der Schlafforschung verstärkt zur Anwendung kommt.

Der Fragebogen umfasst 19 Fragen zur Selbstbeurteilung und fünf Fragen zur Fremdbeurteilung; die Fremdbeurteilung wird von einem Partner oder Mitbewohner vorgenommen (soweit vorhanden) und geht nicht in die quantitative Auswertung ein, ebenso die 19. Frage nach einem Partner/ Mitbewohner. Die verbleibenden 18 Fragen werden zu folgenden sieben Komponenten zusammengefasst:

- Komponente 1: Subjektive Schlafqualität (1 Item)
- Komponente 2: Schlafzeit (2 Items)
- Komponente 3: Schlafdauer (1 Item)
- Komponente 4: Schlaffeffizienz (aus 3 Items errechnet)
- Komponente 5: Schlafstörungen (9 Items)
- Komponente 6: Schlafmittelkonsum (1 Item)
- Komponente 7: Tagesmüdigkeit (2 Items)

Jede Komponente kann einen Wert zwischen 0 und 3 annehmen. Die 7 Komponentenwerte werden zu einem Gesamtwert aufaddiert, der zwischen 0 und 21 variieren kann; höhere Werte entsprechen einer verminderten Schlafqualität.

Die Test-Retest-Reliabilität wurde in drei Studien geprüft, einer Tagesmüdigkeits- und Schlafmedikationsstudie (beide Gentili et al., 1995) und

einer Schlaflatenzuntersuchung (Buysse et al., 1989); die Retest-Reliabilität für die einzelnen Komponenten liegt zwischen 0,45 und 0,84 und ist damit zufriedenstellend.

Die diagnostische Validität des PSQI ist in Bezug auf seine Sensitivität und Spezifität in bisher vier Studien untersucht worden (Buysse et al., 1989; Wittchen et al., 2001; Fichtenberg et al., 2001; Doi et al., 2000). Die Sensitivität des PSQI-Gesamtscores lag für verschiedene Stichproben schlafgestörter Patienten immer über 80 % (80-100 %), die Spezifität zeigte ähnlich hohe Werte (83-87 %). Buysse et al. und Wittchen et al. arbeiteten mit einem Cut-off-Wert von 5, Fichtenberg et al. mit 5, über 7 und über 8 und Doi et al. mit 5,5. Eine Normierung im eigentlichen Sinne existiert nicht.

Die Klassifikation durch den PSQI ergibt sich aus dem Cut-off-Wert von 5, der in der Originalarbeit von Buysse et al. angegeben wird. Ein Wert über 7 weckt anamnestisch den starken Verdacht auf das Vorliegen einer relevanten Schlafstörung und galt deshalb als Ausschlusskriterium in der Songha Night[®]-Studie. In der Oxazepam-Pilotstudie wurde der PSQI testweise angewandt.

2.3.2 Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST)

Der physiologische Hintergrund des Verfahrens ist in Kapitel 1.3 beschrieben.

2.3.2.1 Messaufbau

Das Messsystem besteht aus einer infrarotempfindlichen Videokamera, die über eine Bildwandlerkarte mit einem Personalcomputer verbunden ist. Die Software verarbeitet 25 Bilder pro Sekunde (25 Hz-Echtzeitanalyse), bei optimaler Einstellung wird eine räumliche Auflösung von < 0,05 mm erreicht; die Pupillendetektion ist so konzipiert, dass sie bei Augenbewegungen von wenigen Winkelgraden der Pupille mit einem quadratischen Suchfenster folgen kann. Die Pupillenerfassung erfolgt monokular.

Die Infrarotlichtquelle ist als Leuchtdiode an der Objektivöffnung der Kamera angebracht, wo sie bei Dunkelheit als roter Punkt sichtbar wird. Gleichzeitig dient sie dem Probanden während der Messung als Fixationshilfe, wobei er nicht auf den roten Punkt fokussieren soll (s. 2.3.2.6., Instruktion).

Die Versuchsperson sitzt während der Messung in einem ruhigen und dunklen Raum im Abstand von 70 cm zu der am Ende des Messtisches montierten Infrarotkamera auf einem bequemen Stuhl. Ihren Kopf legt sie in eine kombinierte Kinn- / Stirnstütze am der Kamera gegenüberliegenden Tischende, die Arme können auf dem Tisch abgelegt werden, wodurch eine möglichst angenehme Haltung eingenommen werden soll. Während der Messung trägt die Versuchsperson eine Infrarotfilterbrille mit gepolstertem Rahmen zur Abschirmung von Restlicht im Raum. Der Untersucher sitzt vor einem Monitor, auf dem sich das Kamerabild und mehrere Messparameter graphisch darstellen; hierdurch kann er die Messung verfolgen und gegebenenfalls eingreifen (Bildunschärfe, unruhige Fixation, Einschlafen etc., s. Abb.8).



Abb. 8: Pupillographischer Schläfrigkeitstest (Foto: AMTech)

2.3.2.2 Messalgorithmus

Das bildverarbeitende Programm identifiziert den ersten Purkinje-Reflex als hellsten Bildpunkt in der durch die konfokale Infrarotbeleuchtung hell erscheinenden Pupille. Von dort ausgehend wird der Pupillenrand nach rechts und links sowie nach unten bestimmt. Aus den resultierenden Streckenabschnitten wird mit einfachen Methoden der analytischen Geometrie der Pupillendurchmesser bestimmt (Lüdtke et al., 1998). Dabei erfolgt ein sog. Kreisfit-Verfahren. Selbst wenn der Purkinje-Reflex nicht exakt in der Mitte der

Pupille liegt und die obere Pupillenhälfte durch Oberlid oder Wimpern bedeckt ist, werden von diesem Messverfahren noch verlässliche Werte geliefert (sofern etwa die Hälfte der Pupille noch detektierbar ist).

Dieses Vorgehen ist aufgrund der unterschiedlichen Helligkeit von Pupille und Iris möglich: Die Pupille erscheint heller als die Iris, da das einfallende Infrarotlicht von der Netzhaut beinahe vollständig reflektiert wird; sie muss jedoch groß genug sein ($> 2,5$ mm im Durchmesser), um einen ausreichenden Kontrast zu gewährleisten.

Einzelheiten des Berechnungsverfahrens sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben (Lüdtke et al., 1998).

In beiden Studien wurden zwei PST-Geräte mit Software Version 2.0.2.684 verwendet (s. Abb. 8).

2.3.2.3 Datenanalyse

2.3.2.3.1 Datenverarbeitung und Fast-Fourier-Transformation

Nach Interpolation kurzer, durch Blinzeln verursachter Messunterbrechungen wird vor Frequenzanalyse mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) die Datensequenz in Abschnitte mit jeweils 2048 Werten unterteilt (entspricht ca. 82 s). In jedem dieser Zeitfenster wird der Mittelwert des Pupillendurchmessers ermittelt und von jedem Messwert abgezogen, danach wird eine FFT durchgeführt. Im letzten Datenfenster werden die zur Zahl 2048 fehlenden Werte durch Nullen aufgefüllt. Zur Abschätzung des Frequenzspektrums kommt für jeden diskreten Frequenzwert der Betrag des komplexen Fourier-Koeffizienten zur Darstellung, wobei nur der Frequenzbereich von 0-0,8 Hz berücksichtigt wird (Lüdtke et al., 1998).

2.3.2.3.2 Pupillenunruheindex (PUI)

Es ist bekannt, dass PUI und Amplitudenspektrum eine sehr gute Übereinstimmung zeigen und deswegen beide als Zielparameter gewählt werden können (Neugebauer, 2000; Streicher, 2002). Zur Auswertung wird in den hier dargestellten Studien der \ln PUI [mm/min] als Maß für die Schläfrigkeit während der Messung herangezogen. Der PUI gibt die pupillomotorische

Instabilität bzw. die Oszillationstendenz der Pupille wieder, er ist also ein Maß dafür, wie stark sich der Pupillendurchmesser über die Zeit verändert.

Hierfür werden zunächst die Durchschnittswerte von jeweils 16 aufeinander folgenden Werten berechnet. Die Beträge der Differenzen von einem Mittelwert zum nächsten werden addiert und schließlich durch die Messzeit in Minuten dividiert (s. Abb. 9). Anschließend wird noch der zu jedem 82 s-Zeitfenster korrespondierende durchschnittliche PUI-Wert berechnet (127 Differenzen pro Fenster) (Lüdtke et al., 1998).

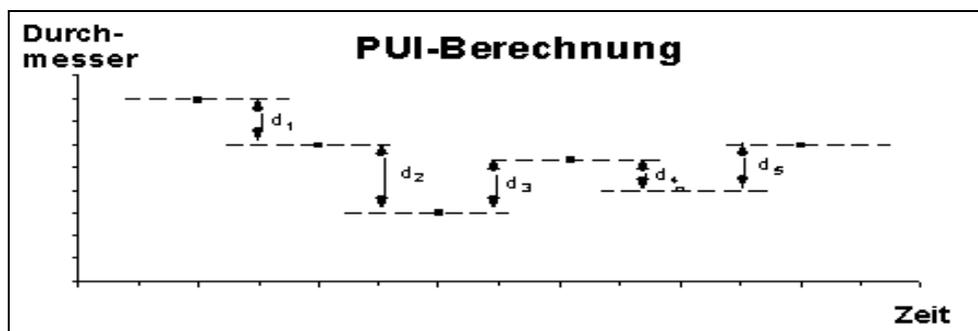


Abb. 9 : Berechnung des PUI

2.3.2.4 Rahmenbedingungen

Um verlässliche und vergleichbare Messergebnisse zu erhalten, wurden im Zuge der Normierung des PST-Verfahrens bestimmte Rahmenbedingungen definiert (Wilhelm B. et al., 2001):

1. *Messung in entspannter Atmosphäre, Ruhe*

Die Messung sollte in möglichst ruhiger und entspannter Atmosphäre durchgeführt werden, da jede Form von Stress die zentralnervöse Aktivität stimulieren würde.

2. *Verzicht auf vigilanzbeeinflussende Substanzen*

In den letzten vier Stunden vor der Messung soll auf Koffein, Nikotin sowie Alkohol verzichtet werden (Koffein in Songha[®] Night-Studie ab Mitternacht nicht mehr erlaubt).

3. *Reizabschirmung*

Die Messung soll in einem ruhigen und weitgehend gegen akustische Reize abgeschirmten Raum stattfinden. Während einer Messung wird nicht

gesprachen, der Proband wird nur bei längerem Einschlafen mit einem Tonsignal geweckt bzw. angesprochen.

4. Dunkelheit

Der Messraum muss abgedunkelt sein, des Weiteren ist das Tragen der Messbrille zur Lichtabschirmung unverzichtbar, da selbst schwache konstante Umgebungshelligkeit zu helligkeitsabhängigen Oszillationen führt, die die spontanen Pupillenoszillationen überlagern und somit eine unkontrollierbare Fehlerquelle für die PST-Messwerte darstellen würden. Dunkeladaptation vor der Messung ist nicht notwendig, da im Gegensatz zur Pupillenlichtreaktion der Adaptationszustand der Netzhaut für die PST-Messung keine Rolle spielt.

2.3.2.5 Instruktion

Im Folgenden ist die Instruktion im Wortlaut wiedergegeben, mit der die Probanden auf die Messungen vorbereitet werden (Wilhelm B. et al., 2001):

„Die Messung dauert elf Minuten. Während der Messung wird es im Raum dunkel und ruhig sein, wir werden erst nach Messende wieder mit Ihnen sprechen. Schauen Sie bitte in die Richtung des roten Lichts, Sie brauchen es nicht scharf zu sehen. Sie sollten während der Messung nicht Kopfrechnen oder gedankliche Probleme lösen, sondern einfach nur entspannt nach vorne schauen. Wir stellen jetzt die Kamera ein und sagen Ihnen, sobald die Messung beginnt.“

War ein Proband eingeschlafen, so wurde kurze Zeit abgewartet, ob er von alleine wieder aufwachen würde, ansonsten wurde mit einem Tonsignal geweckt bzw. bei Nichtreagieren auf den Ton der Proband angesprochen.

2.3.3 Stanford Sleepiness Scale = Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS)

Die SSS ist eine international weit verbreitete Skala zur Erfassung subjektiver Wachheit bzw. Schläfrigkeit (Hoddes et al., 1972; Hoddes et al., 1973). Sie besteht aus sieben stichwortartigen Beschreibungen von Wachheit bzw. Schläfrigkeit, von denen die Testperson nach jeder Messung die nennen soll,

welche am besten rückblickend auf das Befinden während der elfminütige Messzeit zutrifft. Wir verwendeten die deutsche Übersetzung dieser Skala (s. Abb. 10).

Wie haben Sie sich während der PST-Messung gefühlt?

(Bitte markieren Sie durch Ankreuzen EINE für Sie treffende Beschreibung.)

| | |
|---|--|
| 1 | Fühle mich aktiv und vital, aufmerksam, vollkommen wach |
| 2 | Bin voll da, jedoch nicht auf dem Höhepunkt, kann mich konzentrieren |
| 3 | Entspannt, wach, nicht voll aufmerksam, ansprechbar |
| 4 | Etwas dösig, nicht auf dem Höhepunkt, etwas schlapp |
| 5 | Dösig, verliere das Interesse wach zu bleiben, verlangsamt |
| 6 | Schläfrig, möchte mich hinlegen, kämpfe gegen den Schlaf, benebelt |
| 7 | Fast träumend, schlafe bald ein, kein Bemühen mehr, wach zu bleiben |

Abb. 10: Stanford Schläfrigkeitsskala

2.3.4 Visuelle Analogskala (VAS) Schläfrigkeit

Bei der VAS Schläfrigkeit handelt es sich um eine 10 cm lange, waagrechte Linie mit den beiden Endpunkten „hellwach“ und „schläfrig“.

Die Versuchsperson wird nach Messende gebeten, eine senkrechte Markierung an der Stelle vorzunehmen, wo sie sich nach eigenem Empfinden während der Messung befand.

Ausgemessen wird schließlich die Strecke in Millimetern vom linken Ende der Linie bis zur Markierung des Probanden. Je geringer dieser Millimeterzahlenwert ausfällt, desto höher ist dessen Wachheitsniveau (Moldofsky, 1992; s. Abb. 11).

*Wie haben Sie sich während der PST-Messung gefühlt?
(Bitte markieren Sie Ihr Befinden durch einen senkrechten Strich auf der Linie.)*

hellwach _____ schläfrig

Abb. 11 : VAS Schläfrigkeit

2.3.5 Visuelle Analogskala (VAS) Schlafqualität

Eine 10 cm lange, waagrechte Linie mit den beiden Endpunkten „schlecht“ und „gut“ wird der Versuchsperson vor der jeweils ersten Messung des Tages mit der Bitte vorgelegt, die Schlafqualität der vorangegangenen Nacht mit einer senkrechten Markierung festzuhalten (s. Abb. 12).

Die Auswertung verläuft gleich wie bei der oben beschriebenen VAS Schläfrigkeit; je größer der Wert in mm, desto besser wurde subjektiv die Schlafqualität der letzten Nacht empfunden.

Bitte markieren Sie die Schlafqualität während der letzten Nacht mit einem senkrechten Strich auf der Linie zwischen den Merkmalen.

schlecht _____ gut

Abb. 12: VAS Schlafqualität

Diese drei Skalen waren bei der Songha[®] Night-Studie in dem CRF integriert (s. Kapitel 4.1.2.3).

2.3.6 Pupillenuntersuchung

Zur Erhebung eines vollständigen Pupillenbefundes wurde bei der Erstuntersuchung aller Probanden die Pupillenweite und -beweglichkeit sowie

der Swinging-flashlight-Test zur Prüfung der afferenten Pupillenbahn durchgeführt und bei Auffälligkeiten weiterführende neuroophthalmologische Untersuchungen vorgenommen. Allerdings hatte das Ergebnis des Swinging-flashlight-Tests keine unmittelbaren Auswirkungen auf die PST-Messung bzw. die Wahl der Zielpupille, da das PST-Ergebnis von der visuellen Afferenz unabhängig ist. Der Proband fixiert in einem möglichst dunklen Raum zunächst ein Objekt in der Ferne. Als Lichtquelle dienen ein indirektes Ophthalmoskop oder eine Halogentaschenlampe. Man beleuchtet etwa 45° von unten (damit der Proband über die Lichtquelle hinwegsehen kann) zuerst beide Augen aus zwei unterschiedlichen Distanzen und achtet darauf, ob die Pupillen gleich weit sind (isokor) und ob sie auf Licht mit einer Konstriktion reagieren. Eine deutliche Anisokorie und Licht-/ Nah-Dissoziation auf der Seite der weiteren Pupille spricht für eine Störung der Efferenz (Pupillotonie, Okulomotoriusparese) und bedarf genauerer Abklärung. In diesem Fall sollte die engere Pupille für die PST-Messung gewählt werden.

Eine im Dunkeln ausgeprägte Anisokorie im Vergleich zum Hellen bei intakter Lichtreaktion auf der Seite der engeren Pupille kann Anzeichen einer defekten sympathischen Efferenz sein und bedarf näherer Abklärung. In diesem Fall sollte man die weitere Pupille zur PST-Messung heranziehen.

Für den Swinging-flashlight-Test wird zunächst ein Auge beleuchtet, nach zwei bis drei Sekunden wechselt man rasch zum Partnerauge, nach weiteren zwei bis drei Sekunden wieder zurück. Man wiederholt den Wechsel mindestens achtmal, da die Pupillenreaktion beträchtlich variieren kann. Während der Untersuchung geschieht folgendes: Das erste Auge wird beleuchtet und die Pupille verengt sich. Während des Wechsels zum anderen Auge erweitern sich beide Pupillen wieder etwas; je langsamer der Wechsel erfolgt, desto stärker ist die Wiedererweiterung der Pupillen, wobei zwei bis drei Sekunden genügen, um den retinalen Adaptationszustand zu ändern, das nicht beleuchtete Auge wird gering dunkeladaptiert. Wenn das Licht beim Partnerauge angekommen ist, werden sich beide Pupillen wieder verengen, anschließend wird das Partnerauge wieder dunkeladaptiert und der Zyklus beginnt von neuem. Der Untersucher beobachtet genau die Geschwindigkeit und das Ausmaß der

Pupillenkonstriktion an beiden Augen und vergleicht die Reaktion abhängig von der beleuchteten Seite. Reagieren die Pupillen bei Beleuchtung eines Auges schwächer, liegt ein pathologischer Befund vor. Fehlt die initiale Konstriktion oder kommt es sogar zu einer Pupillenerweiterung („pupillary escape“), besteht ein relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD) auf dieser Seite und damit der Verdacht einer Schädigung im Verlauf der Sehbahn. „Relativ“ deshalb, weil damit nur im Seitenvergleich festgestellt wird, dass die Pupillenreaktion schwächer ausfällt, wenn sie über das betroffene Auge ausgelöst wird.

Ein solcher RAPD kommt beispielsweise vor bei einseitiger Sehnerven-erkrankung, Chiasma-Läsion, Tractus-opticus-Läsion u.a.

Zeigt sich im Swinging-flashlight-Test eindeutig ein RAPD, besteht der nächste Schritt in einer neuroophthalmologischen Untersuchung einschließlich einer Gesichtsfeldprüfung (Perimetrie) (Schiefer et al., 2004).

2.3.7 Statistik

2.3.7.1 Statistische Analyse

Die statistische Analyse folgt in Kapitel 3.5 (Oxazepam-Pilotstudie) bzw. Kapitel 4.8 (Songha[®] Night-Studie).

2.3.7.2 Darstellung der Ergebnisse

In den Ergebnisteilen der beiden Studien werden z.T. sog. Box-and-whiskers-Plots verwendet. Diese bieten u.a. eine grobe Information über die Symmetrie der Verteilung bezüglich des Medians.

Die Box im Box-and-whiskers-Plot wird durch das 25 %- und das 75 %- Quantil (auch als erstes und drittes Quartil bezeichnet) begrenzt. In die Mitte des Kastens wird der Median eingezeichnet. An das obere und untere Ende des Kastens schließen sich die sog. Whiskers („Schnurrhaare“) an, die bis zum 10 %- (90 %-) Quantil (auch als 10. bzw. 90. Perzentil bezeichnet) gezeichnet sind. Weiterhin werden die außerhalb dieses Bereiches liegenden Extremwerte als separate Punkte in die graphische Darstellung aufgenommen (als Beispiel s. Abb. 28).

3 Oxazepam-Pilotstudie

3.1 Methoden

3.1.1 Ziele der Studie

Es existieren bereits einige Untersuchungen, die sich mit der Wirkung verschiedener Pharmaka auf den Pupillenunruheindex (PUI), gemessen mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST), beschäftigen.

So beschreiben Huron et al. in einem doppelblinden, plazebokontrollierten Design eine signifikante Zunahme des PUI 2,5-3 Stunden nach Einnahme von 0,026 mg / kg und 0,038 mg / kg Lorazepam im Vergleich zu Plazebo (Huron et al, 2002). Lorazepam (Tavor[®]) ist ein mittellang wirksames Benzodiazepin mit einer Halbwertszeit von 10-12 Stunden, welches bei seiner Metabolisierung keinerlei aktive Metaboliten bildet.

Auch Phillips et al. konnten in einem doppelblinden, plazebokontrollierten Design medikamenteninduzierte Veränderungen bezüglich des Aktivitätsniveaus mit dem PST nachweisen: So erniedrigte Yohimbin, ein α_2 -Adrenozeptorantagonist (Indikation Erektionsstörung), zwei Stunden nach Einnahme den PUI im Vergleich zu Plazebo signifikant, Clonidin, ein α_2 -Adrenozeptoragonist (Indikationen arterielle Hypertonie, hypertensive Krisen und Prophylaxe von Migräneanfällen), erhöhte den PUI zwei Stunden nach Einnahme, jedoch nicht signifikant (Phillips et al., 2000 a). Die Analyse des Amplitudenspektrums der Pupillenoszillationen $< 0,8$ Hz zeigte für alle Bedingungen signifikante Behandlungseffekte.

In einer weiteren Studie von Phillips et al. wurden verschiedene Antidepressiva bezüglich des PUI untersucht, und auch hierbei konnte die Funktionsfähigkeit des PST in pharmakologischer Hinsicht gezeigt werden: Jeweils drei Stunden nach Applikation von Reboxetin (selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), Fluvoxamin (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) sowie Amitriptylin (trizyklisches Antidepressiva) wurden in einem doppelblinden

Design PST-Messungen durchgeführt; hierbei zeigten Reboxetin und Fluvoxamin keinen signifikanten Unterschied zu Plazebo, unter Amitriptylin erhöhte sich der PUI, allerdings nicht signifikant (Phillips et al., 2000 b). Im Amplitudenspektrum der Pupillenfluktuationen $< 0,8$ Hz konnte jedoch eine signifikante Zunahme der Oszillationen festgestellt werden.

Nachdem sich die PST-Messmethode als in der klinischen Pharmakologie zur Erfassung akuter Medikamentenwirkungen einsetzbar gezeigt hatte, war unsere Fragestellung, inwiefern sich hiermit auch Hang-Over-Effekte nachweisen bzw. objektivieren lassen und falls ja, wie groß dieser Effekt ist. Mit diesen Ergebnissen sollte die Planung (Fallzahlschätzung) einer weiteren Studie nach GCP-Standard (good clinical practice) durchgeführt werden.

3.1.2 Studienpopulation

An der Oxazepam-Pilotstudie nahmen zehn gesunde, männliche Probanden im Alter zwischen 20 und 53 Jahren und einem Durchschnittsalter von 29,1 Jahren teil. Es wurden nur männliche Probanden in die Studie aufgenommen, da bei Frauen aufgrund der Risiken von Oxazepam für Schwangere die Notwendigkeit bestanden hätte, einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Außerdem zeigte sich in der Normwertstudie des Pupillographischen Schläfrigkeitstests für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren kein Effekt des Geschlechts auf den PUI (Wilhelm B. et al., 2001).

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte durch Information im Umfeld der Arbeitsgruppe Pupillenforschung der Universitätsaugenklinik Tübingen. Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig, vor Studienbeginn wurden alle Teilnehmer über die Ziele und Abläufe der Studie aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis wurde eingeholt. Alle Probanden erhielten nach Abschluss der beiden Messtage ein Probandenhonorar von 70 €.

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen hatte dieser Studie zugestimmt.

3.1.3 Prüfsubstanz Oxazepam

Es wurde Oxazepam ratiopharm[®] verwendet (s. Kapitel 2.2).

3.1.4 Versicherung

Die Teilnehmer dieser Studie waren über den Jahresvertrag des Universitätsklinikums Tübingen bei der Gerling-Versicherung versichert.

3.1.5 Studienablauf, Studiendesign

Es handelte sich um eine offene Studie. Die zehn männlichen Probanden wurden in zwei Dreiergruppen und eine Vierergruppe aufgeteilt und unter zwei verschiedenen Bedingungen gemessen (Tab. 2); die Reihenfolge dieser Bedingungen wurde randomisiert.

Unter Bedingung 1 sollte die Tablette eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden, außerdem durften die Studienteilnehmer am nächsten Vormittag nicht selber Autofahren, sondern mussten öffentliche Verkehrsmittel benutzen oder sich zu den Messungen bringen bzw. abholen lassen; anfallende Kosten wurden erstattet.

An jedem der beiden Messvormittage waren drei Messzeitpunkte vorgesehen (Tab. 3), vor denen die Probanden jeweils zehn Minuten lang ruhig sitzen sollten; lesen oder Unterhaltungen waren hierbei erlaubt. Im Rahmen der ersten Messung wurde eine Basisuntersuchung beider Pupillen durchgeführt (s. 2.3.6). Zu jedem der drei Messzeitpunkte wurde eine PST-Messung erhoben, nach den einzelnen Messungen die subjektive Vigilanz anhand der SSS und VAS Schläfrigkeit (VAS Schl) erfragt sowie vor der ersten Messung anhand der VAS Schlafqualität (VAS SQ) die subjektive Schlafqualität der vorangegangenen Nacht erfasst. Im Rahmen der ersten Messung wurden noch zusätzliche anamnestische Angaben in die Datenbank aufgenommen wie die Schlafzeit der letzten Nacht, Koffein- und Nikotinabstinenz vor der Messung oder Alkoholkonsum am Abend zuvor.

Zwischen den einzelnen Messungen konnten die Studienteilnehmer in einem Aufenthaltsraum kleine Mahlzeiten einnehmen, Gespräche führen, lesen oder

kleine Spaziergänge nahe des Klinikums machen. Nikotin, Koffein und Alkohol waren sowohl vor als auch zwischen den Messungen nicht erlaubt.

| Bedingung | Oxazepam am Abend vor Messtag |
|------------------|--------------------------------------|
| 1 | Ja |
| 2 | Nein |

Tab. 2: Messbedingungen der Pilotstudie

| Zeitpunkt | Zeit der Messung | Messungen |
|------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 1 | 8:00 – 8:45 Uhr | PST, SSS, VAS Schl + VAS SQ |
| 2 | 9:30 – 10:15 Uhr | PST, SSS, VAS Schl |
| 3 | 11:00 – 11:45 Uhr | PST, SSS, VAS Schl |

Tab. 3: Messzeitpunkte, durchgeführte Messungen

3.1.6 Statistische Analyse

Die Erstellung der Randomisierungsliste und die Auswertung dieser Studie wurden von der Firma DatInf GmbH Tübingen vorgenommen.

Für die Parameter In PUI, SSS und VAS wurde nach deskriptiver Statistik eine ANOVA angewandt, die Differenzen der Parameter durch die Messbedingungen wurden mittels gepaarter t-Tests analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % gesetzt ($p < 0,05$).

3.2 Ergebnisse

3.2.1 PSQI

Die Werte des PSQI sind in Abb. 13 dargestellt. Nur ein Studienteilnehmer hatte einen Wert über sechs, der Mittelwert der zehn Probanden lag bei 4,5 (SD 1,72, $n=10$), was nahe an einer österreichischen Normierung des PSQI lag (Zeitlhofer et al., 2000).

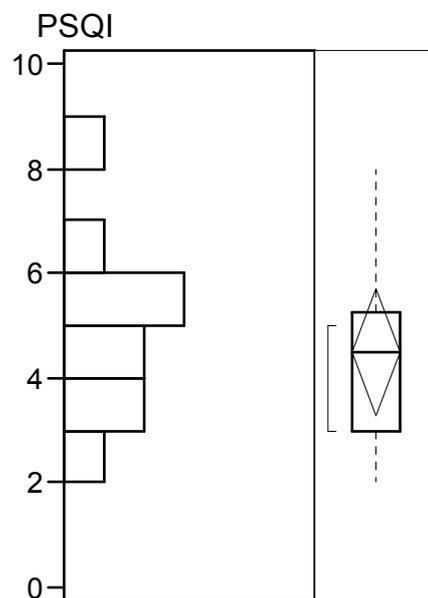


Abb. 13: PSQI-Verteilung

3.2.2 In PUI

3.2.2.1 Gesamtverteilung des In PUI

Der In PUI lag in der Gesamtverteilung im Mittel bei 1,84, der Median bei 1,74 mit einem Minimum von 0,64 und einem Maximum von 3,30 und die Standardabweichung bei 0,60 (s. Abb. 14).

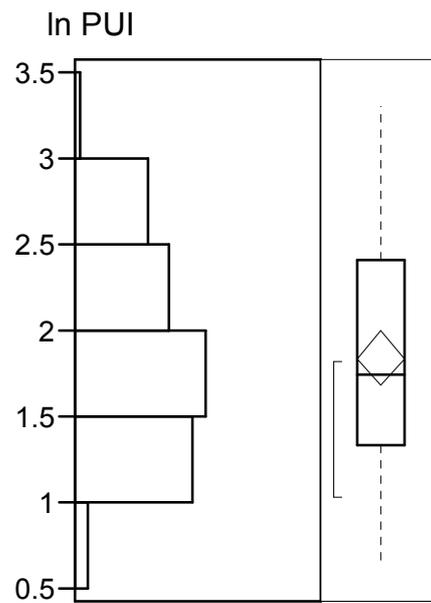


Abb. 14: Gesamtverteilung ln PUI, n=10

3.2.2.2 Wertebereiche des ln PUI

Es zeigten sich deutlich höhere Werte des ln PUI unter 10 mg Oxazepam zu den Zeitpunkten 2 und 3 (s. Abb. 15 und Tab. 4).

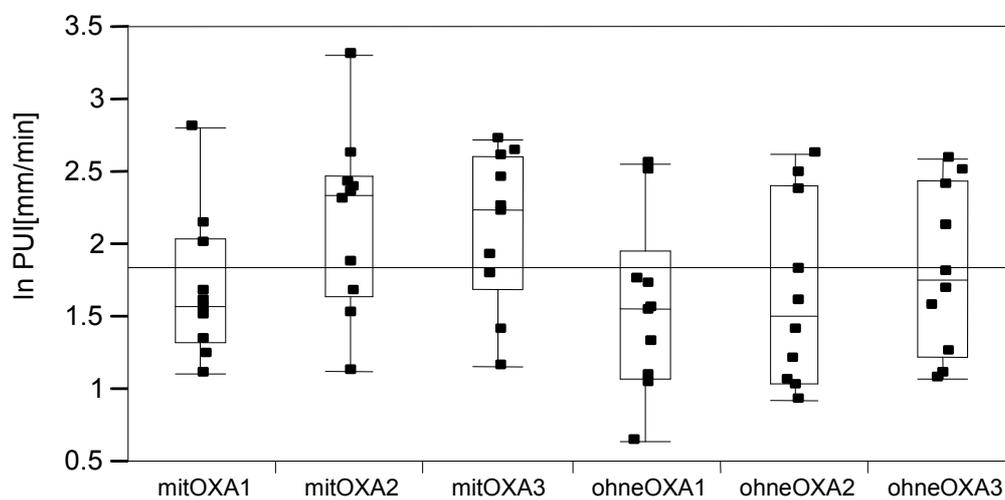


Abb. 15: Wertebereiche des ln PUI [mm/min] unter beiden Bedingungen zu den drei unterschiedlichen Zeitpunkten, n=10

| | Minimum | Median | Maximum | Mittelwert (SD) |
|------------|----------------|---------------|----------------|------------------------|
| mit Oxa 1 | 1,11 | 1,58 | 2,81 | 1,70 (0,50) |
| mit Oxa 2 | 1,12 | 2,34 | 3,30 | 2,16 (0,63) |
| mit Oxa 3 | 1,16 | 2,24 | 2,73 | 2,12 (0,54) |
| ohne Oxa 1 | 0,64 | 1,55 | 2,55 | 1,58 (0,61) |
| ohne Oxa 2 | 0,93 | 1,51 | 2,63 | 1,66 (0,65) |
| ohne Oxa 3 | 1,08 | 1,75 | 2,60 | 1,82 (0,57) |

Tab. 4: Minimum, Median, Maximum, Mittelwert (mit Standardabweichung, SD) des In PUI [mm/min] mit und ohne Oxazepam zu den jeweiligen drei Zeitpunkten, n=10

3.2.2.3 Differenzen In PUI Oxa – In PUI ohne Oxa zu den drei Messzeitpunkten und Mittelwert aller Messzeitpunkte, t- und p-Werte
Bei Betrachtung der Differenzen zeigt sich v.a. für Messzeitpunkt 2 eine deutliche Erhöhung des In PUI [mm/min] unter Oxazepam (s. Tab. 5 und Abb. 16).

| Messzeitpunkt | Mittelwert (SD) | t | p |
|-----------------------|------------------------|----------|----------|
| 1 | 0,12 (0,32) | 1,21 | 0,26 |
| 2 | 0,51 (0,59) | 2,71 | 0,02 |
| 3 | 0,30 (0,42) | 2,23 | 0,05 |
| Mittelwert 1-3 | 0,31 (0,41) | 2,39 | 0,04 |

Tab. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Differenzen In PUI Oxa – ohne Oxa [mm/min] und Mittelwerte aller Messzeitpunkte sowie t- und p-Werte, n=10

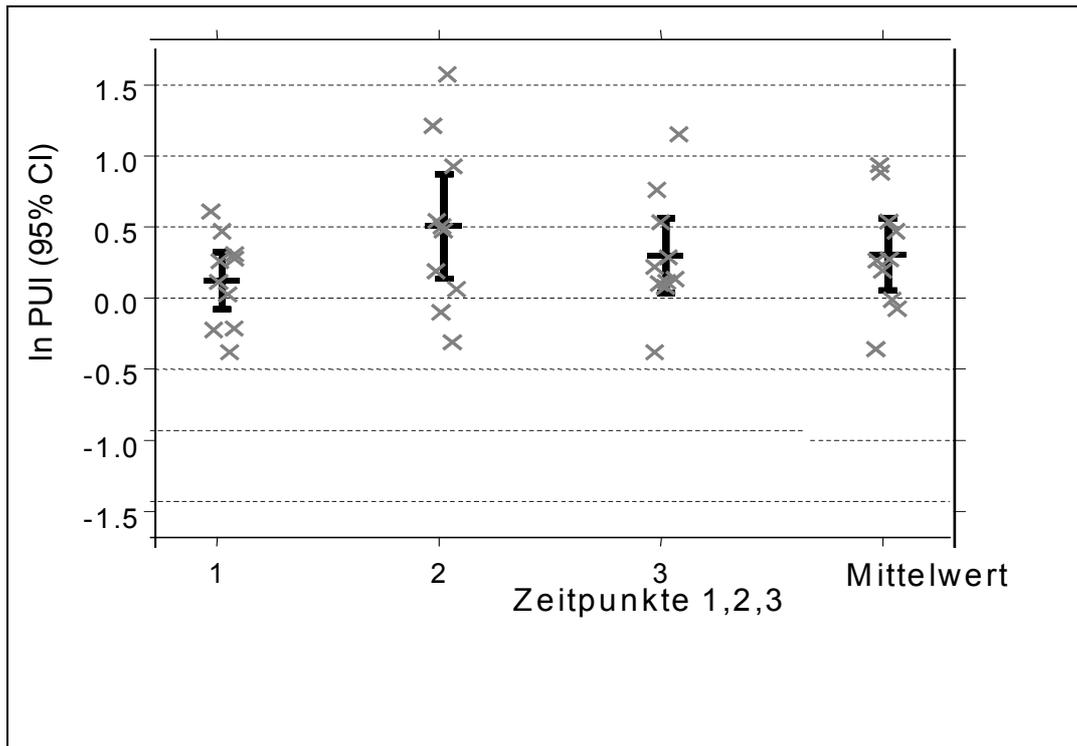


Abb. 16: Differenzen des ln PUI [mm/min] mit Oxazepam – ohne Oxazepam zu den drei Messzeitpunkten und Mittelwert der drei Zeitpunkte; Mittelwerte, 95%- Konfidenzintervall (95%-CI) und Einzeldifferenzen (Kreuze) sind abgebildet.

3.2.3 SSS

3.2.3.1 Gesamtverteilung der SSS

In der Gesamtverteilung lag der Mittelwert für die SSS bei 2,85, der Median bei 3,0 mit einem Minimum von 1,0 und einem Maximum von 5,0 und die Standardabweichung bei 1,09 (s. Abb. 17).

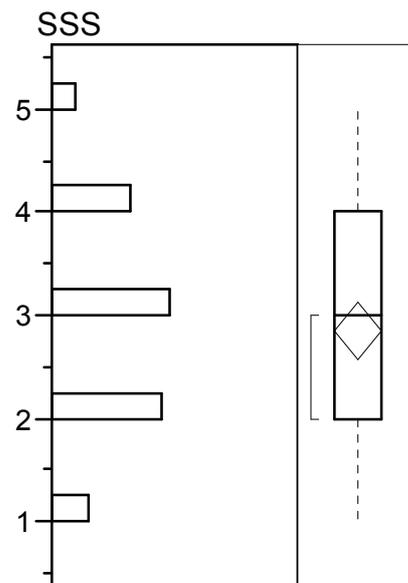


Abb. 17: Gesamtverteilung der SSS, n=10

3.2.3.2 Wertebereiche der SSS

Es zeigten sich unter Oxazepam höhere SSS-Werte, v.a. in der zweiten und dritten Messung (s. Abb. 18 und Tab. 6).

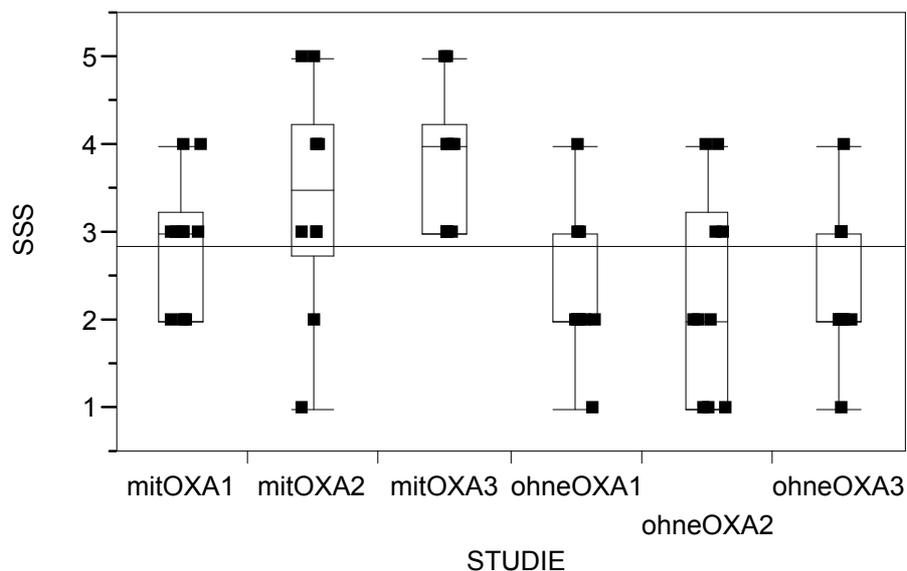


Abb. 18 : Wertebereiche der SSS zu den drei unterschiedlichen Zeitpunkten mit und ohne Oxazepam, n=10

| | Minimum | Median | Maximum | Mittelwert (SD) |
|------------|----------------|---------------|----------------|------------------------|
| mit Oxa 1 | 2 | 3 | 4 | 2,9 (0,7) |
| mit Oxa 2 | 1 | 3,5 | 5 | 3,4 (1,3) |
| mit Oxa 3 | 3 | 4 | 5 | 3,8 (0,8) |
| ohne Oxa 1 | 1 | 2 | 4 | 2,3 (0,8) |
| ohne Oxa 2 | 1 | 2 | 4 | 2,3 (1,2) |
| ohne Oxa 3 | 1 | 2 | 4 | 2,4 (0,8) |

Tab. 6: Minimum, Median, Maximum und Mittelwert (mit Standardabweichung, SD) der SSS jeweils zu den unterschiedlichen drei Zeitpunkten mit und ohne Oxazepam, n=10

3.2.3.3 Mittelwerte der Differenzen SSS Oxa – SSS ohne Oxa zu den drei Messzeitpunkten und Mittelwert aller Messzeitpunkte, t- und p-Werte

Es konnte eine leichte Erhöhung der SSS-Werte unter Oxazepam festgestellt werden (s. Tab. 7).

| Messzeitpunkt | Mittelwert (SD) | t | p |
|-----------------------|------------------------|----------|----------|
| 1 | 0,6 (0,84) | 2,25 | 0,05 |
| 2 | 1,1 (1,60) | 2,18 | 0,06 |
| 3 | 1,4 (1,00) | 4,58 | 0,00 |
| Mittelwert 1-3 | 1,03 | 3,00 | 0,04 |

Tab. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Differenzen SSS Oxa – ohne Oxa und Mittelwerte aller Messzeitpunkte sowie t- und p-Werte, n=10

3.2.4 VAS Schläfrigkeit

3.2.4.1 Gesamtverteilung VAS Schläfrigkeit

In der Gesamtverteilung lag der Mittelwert bei 45,17 mm, der Median bei 48 mm, Minimum bei 3 mm und Maximum bei 87 mm und die Standardabweichung bei 23,76 mm (s. Abb. 19).

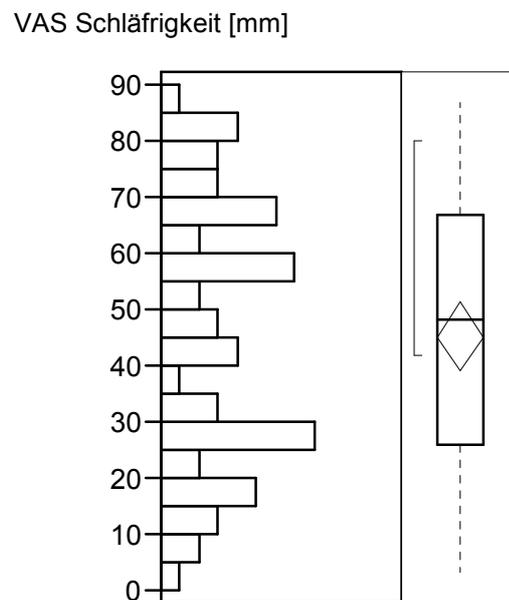


Abb. 19: Gesamtverteilung VAS Schläfrigkeit [mm], n=10

3.2.4.2 Wertebereiche der VAS Schläfrigkeit

In der Analyse der VAS Schläfrigkeit konnten ebenfalls höhere Werte unter Oxazepam festgestellt werden (s. Abb. 20 und Tab. 8).

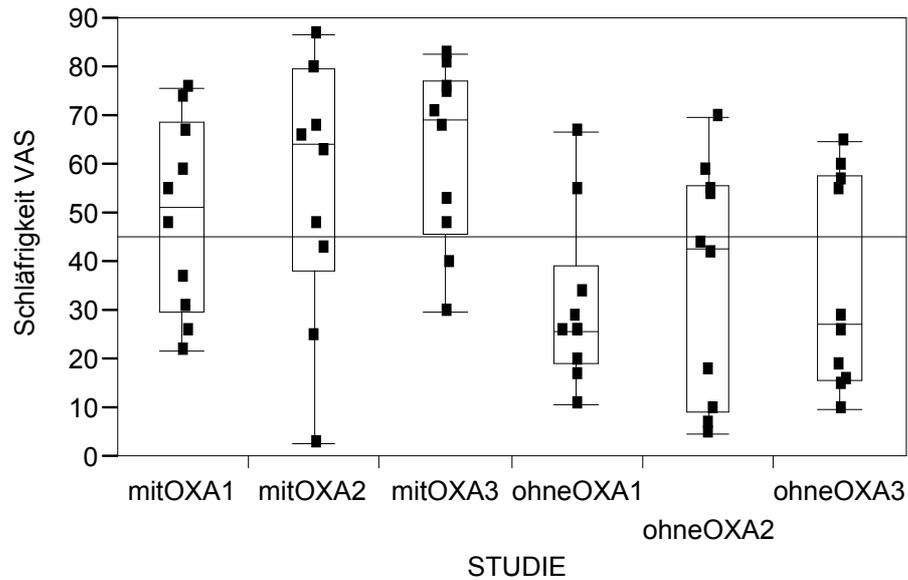


Abb. 20: Analyse der VAS Schläfrigkeit [mm] mit und ohne Oxazepam zu den drei unterschiedlichen Zeitpunkten, n=10

| | Minimum | Median | Maximum | Mittelwert (SD) |
|------------|---------|--------|---------|-----------------|
| mit Oxa 1 | 22 | 51,5 | 76 | 49,5 (19,8) |
| mit Oxa 2 | 3 | 64,5 | 87 | 56,3 (26,7) |
| mit Oxa 3 | 30 | 69,5 | 83 | 62,5 (18,5) |
| ohne Oxa 1 | 11 | 26 | 67 | 31,1 (17,3) |
| ohne Oxa 2 | 5 | 43 | 70 | 36,4 (24,2) |
| ohne Oxa 3 | 3 | 27,5 | 65 | 35,2 (21,5) |

Tab. 8: Minimum, Median, Maximum und Mittelwert (mit Standardabweichung, SD) der VAS Schläfrigkeit [mm] jeweils zu den unterschiedlichen drei Zeitpunkten mit und ohne Oxazepam, n=10

3.2.4.3 Differenzen und Mittelwerte der Differenzen VAS Schläfrigkeit Oxa – VAS Schläfrigkeit ohne Oxa, t- und p-Werte

Bei Betrachtung der Differenzen der VAS Schläfrigkeit Oxa – ohne Oxa [mm] zeigt sich zum Messzeitpunkt 3 die deutlichste Schläfrigkeitszunahme (s. Tab. 9).

| Messzeitpunkt | Mittelwert (SD) | t | p |
|-----------------------|-----------------|-----|------|
| 1 | 18,4 (17,6) | 3,3 | 0,0 |
| 2 | 19,9 (35,2) | 1,8 | 0,1 |
| 3 | 27,3 (22,8) | 3,8 | 0,0 |
| Mittelwert 1-3 | 21,9 | 3,0 | 0,03 |

Tab. 9: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Differenzen VAS Schläfrigkeit Oxa – ohne Oxa und Mittelwerte aller Messzeitpunkte sowie t- und p-Werte, n=10

3.2.5 Korrelationen der Differenzen

Die Korrelationen zwischen den subjektiven und objektiven Parametern sind in den Tabellen 10-12 dargestellt (VAS Schl. = VAS Schläfrigkeit).

3.2.5.1 Korrelationen zum Messzeitpunkt 1

| | In PUI Diff Oxa – ohne Oxa | SSS Diff Oxa – ohne Oxa | VAS Schl. Diff Oxa – ohne Oxa |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| In PUI Diff Oxa – ohne Oxa | 1,00 | -0,33 | -0,15 |
| SSS Diff Oxa – ohne Oxa | -0,33 | 1,00 | 0,77 |
| VAS Schl. Diff Oxa – ohne Oxa | -0,15 | 0,77 | 1,00 |

Tab. 10: Korrelationen zum Messzeitpunkt 1

3.2.5.2 Korrelationen zum Messzeitpunkt 2

| | In PUI Diff Oxa – ohne Oxa | SSS Diff Oxa – ohne Oxa | VAS Schl. Diff Oxa – ohne Oxa |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| In PUI Diff Oxa – ohne Oxa | 1,00 | 0,20 | 0,28 |
| SSS Diff Oxa – ohne Oxa | 0,20 | 1,00 | 0,91 |
| VAS Schl. Diff Oxa – ohne Oxa | 0,28 | 0,91 | 1,00 |

Tab. 11: Korrelationen zum Messzeitpunkt 2

3.2.5.3 Korrelationen zum Messzeitpunkt 3

| | In PUI Diff Oxa – ohne Oxa | SSS Diff Oxa – ohne Oxa | VAS Schl. Diff Oxa – ohne Oxa |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| In PUI Diff Oxa – ohne Oxa | 1,00 | 0,70 | 0,61 |
| SSS Diff Oxa – ohne Oxa | 0,70 | 1,00 | 0,71 |
| VAS Schl. Diff Oxa – ohne Oxa | 0,61 | 0,71 | 1,00 |

Tab. 12: Korrelationen zum Messzeitpunkt 3

3.3 Diskussion der Ergebnisse

Oxazepam zeigt bezüglich des In PUI einen Effekt bzw. den erwarteten Hang-Over. Dieser ist über die Messzeiten eher unausgeglichen und nicht wie erwartet zum Messzeitpunkt 1 am stärksten ausgeprägt (hier am schwächsten), sondern zum Messzeitpunkt 2 (signifikant). Auch zum Messzeitpunkt 3 ist noch ein Effekt sichtbar, jedoch nicht mehr signifikant. Der Mittelwert der drei Messzeitpunkte zeigt eine signifikante Zunahme des In PUI durch Oxazepam.

Als Erklärungsmöglichkeit für das Ausbleiben eines Hang-Over-Effektes zum Messzeitpunkt 1 kommen dominierende zirkadiane Faktoren in Betracht, die im Sinne eines Aktivierungsmaximums am frühen Morgen wirken. Bereits frühere Studien mit dem PST wiesen auf solche zirkadiane Phänomene des PUI hin (Neugebauer, 2000; Wilhelm B. et al., 1999).

Die Korrelationen zwischen dem objektiven Maß In PUI und den beiden subjektiven Parametern SSS und VAS Schläfrigkeit zeigen sich nur schwach, was eher überrascht. Da es sich um eine offene Studie handelte, hätte man eine Erwartungshaltung bezüglich der Schläfrigkeit annehmen können, da jeder Teilnehmer genau wusste, wann er die 10 mg Oxazepam verabreicht bekam.

Für die in Folge durchgeführte Songha[®] Night-Studie hatten die Ergebnisse der Pilotstudie folgende Konsequenzen:

- Oxazepam konnte als Positivkontrolle in der Songha[®] Night-Studie verwendet werden.
- Als Primärkriterium wurde nicht, wie ursprünglich vorgesehen, der Unterschied zum ersten Messzeitpunkt gewählt, sondern der Mittelwert der drei Messzeitpunkte.
- Aufgrund der Standardabweichung (SD) des Zielparameters in der Pilotstudie wurde die Fallzahl auf 54 geschätzt.

4 Songha[®] Night-Studie

4.1 Methoden

4.1.1 Ziele der Studie

Insomnien sind ein großes Problem in westlichen Gesellschaften: So klagen beispielsweise in Deutschland 18 % über Schlafprobleme verschiedener Art (Nachtmann et al., 1996) und 7 % über regelmäßige Schwierigkeiten, ein- bzw. durchzuschlafen. 44 % dieser Patienten nehmen aus diesem Grund Hypnotika ein, wobei Benzodiazepine die bevorzugten Typen darstellen. Aufgrund der nicht unerheblichen Nebenwirkungen dieser Medikamente (Hang-Over-Effekte, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Veränderung der physiologischen Schlafarchitektur, Abhängigkeitspotential u.a.) sind diese letztlich für Personen mit leichten Schlafproblemen ungeeignet.

Auf der Suche nach Alternativen gelangen seit geraumer Zeit pflanzliche Mittel in den Vordergrund, weshalb in den letzten Jahren zahlreiche doppelblinde Studien die Effektivität und Verträglichkeit verschiedener Präparate mit Baldrian (Kamm-Kohl et al., 1984; Balderer et al., 1985; Lindahl et al., 1989; Schulz et al., 1994), Baldrian-Melisse (Dressing et al., 1996; Dressing et al., 1992), Kava-Kava (Kinzler et al., 1991; Möller et al., 1993; Emser et al., 1991) oder Johanniskraut (Schulz et al., 1993; Harrer et al., 1994; Volz et al., 1995) untersuchten.

Auch zu Songha[®] Night liegt eine randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte klinische Studie mit 98 gesunden Probanden vor (Cerny et al., 1999), in der sich die Qualität des Nachtschlafes unter Songha[®] Night im Vergleich zu Plazebo signifikant verbesserte: 33 % der Songha[®] Night-Gruppe gab eine Verbesserung an, in der Plazebo-Gruppe nur 9 %.

Die Effektivität und Verträglichkeit dieser Mittel bei milden Formen von Schlafproblemen und Ängsten ist belegt, jedoch existieren keine Informationen

über Hang-Over-Effekte, die durch solche pflanzlichen Mittel hervorgerufen werden könnten.

Die Messbarkeit solcher Effekte mittels PST konnte in der vorausgegangenen Oxazepam-Pilotstudie belegt werden, Ziel dieser klinischen Studie der Phase I (582.2) war es nun zu prüfen, inwiefern auch Songha[®] Night derartige Überhangeffekte nach einwöchiger Einnahme zeigt.

4.1.2 Studiendurchführung nach GCP

4.1.2.1 Studiendesign

Bei der Hauptstudie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, „double-dummy“, plazebokontrollierte cross-over Studie. Unter „double-dummy“ versteht man die Verwendung von zweierlei Plazebos, in dieser Studie also zum einen Plazebo für Songha[®] Night, zum anderen für Oxazepam.

4.1.2.2 Good Clinical Practice (GCP)

Die Songha[®] Night-Studie wurde nach den international akzeptierten GCP-Standards (Good Clinical Practice) durchgeführt, wodurch sich das Studiendesign bzw. der -aufbau komplexer gestaltete als in der Oxazepam-Pilotstudie.

Unter „Good Clinical Practice“ versteht man einen Standard, nach welchem klinische Prüfungen geplant, durchgeführt und berichtet werden, so dass sichergestellt ist, dass die Daten glaubwürdig und die Rechte und Unversehrtheit der Personen sowie die Vertraulichkeit von Daten geschützt sind (Witte et al., 1995).

Die Studie wurde im Auftrag von Pharmaton SA, Bioggio, Schweiz, durchgeführt (BI Trial 582.2).

4.1.2.3 Case Report Form (CRF, Prüfbogen)

Unter einem CRF versteht man einen Prüfbogen zur Niederlegung von Daten und anderen Informationen jeder einzelnen in die Studie einbezogenen Person, entsprechend dem Prüfplan. Die Daten können auf verschiedene Art und Weise

festgehalten werden, vorausgesetzt, dass eine korrekte Ein- und Wiedergabe sichergestellt und eine Nachprüfung möglich ist (Witte et al., 1995).

In dieser Studie wurde ein CRF in Form eines gebundenen Heftes mit zwei hellfarbigen, perforierten Durchschlagseiten zur Reproduktion verwendet. Es beinhaltet Bögen zur Eintragung von Daten der Vor- und Abschlussuntersuchungen, Ein- und Ausschlusskriterien, Medikationsausgabe und -rücknahme, PST-Messergebnisse samt subjektiver Skalen (VAS, SSS) u.a.

Zur Erfassung der Sicherheit wurden unerwünschte Ereignisse (UEs) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (sUEs) erfragt und eingetragen. Hierbei versteht man unter UEs alle während einer klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome, Erkrankungen und Unfälle während der Studienzeit, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz.

SUEs sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, zu bleibenden Schäden führen oder eine stationäre Behandlung erforderlich machen, ebenfalls unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Prüfsubstanz.

Unerwünschte Ereignisse werden durch Beschreibung des Symptoms / der Symptome und / oder der Diagnose(n) dokumentiert.

Man unterscheidet drei verschiedene Schweregrade bzw. Intensitäten:

- *leicht*: gewöhnlich vorübergehend, normale Aktivitäten des täglichen Lebens nicht beeinträchtigend
- *mäßig*: störende Beeinträchtigung von normalen Aktivitäten des Lebens
- *schwer*: Ereignisse, die zur Arbeitsunfähigkeit führen und normale Aktivitäten des täglichen Lebens verhindern

Des Weiteren werden Dauer, Häufigkeit (einmalig, intermittierend, andauernd), Zusammenhang mit der Studienmedikation (wahrscheinlich, unwahrscheinlich, nicht beurteilbar, kein Zusammenhang), Studienmedikation fortgesetzt oder abgesetzt, (Gegen-) Maßnahmen (z.B. Medikation abgesetzt, medikamentöse Therapie, Hospitalisierung), Ausgang (Proband / Patient wiederhergestellt, UE

andauernd, bleibender Schaden, Missbildung, Tod, unbekannt) erfasst und eingetragen (Witte et al., 1995).

4.1.2.4 Monitoring

Im Laufe der Studie waren wöchentliche Monitoringbesuche durch eine Person von Pharmaton SA (Sponsor) und eine Person von Pharmalog (Monitor) zur Überprüfung und gegebenenfalls Veranlassung von Korrekturen bzw. Ergänzungen der Daten im CRF angesetzt. Vervollständigt wurde dies durch einen Besuch vor Beginn der Studie und nach Beendigung derselben vor deren Auswertung.

Generell versteht man unter einem Monitor das Bindeglied zwischen Prüfarzt und Sponsor. Zu seinen Aufgaben gehört es, die Studie kontinuierlich zu überwachen, die korrekte Aufzeichnung aller Prüfdaten zu gewährleisten, CRFs anhand der Quelldaten auf Richtigkeit, Lesbarkeit etc. zu kontrollieren, die Gewährleistung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Verabreichung der Studienmedikation zu überprüfen.

4.1.3 Studienpopulation der Songha[®] Night-Studie

Für die Songha[®] Night-Studie wurden insgesamt 78 Probanden durch Bekanntmachung im Universitäts-Netz rekrutiert, 42 Frauen und 36 Männer, von denen letzten Endes 54 in die Studie aufgenommen wurden, unter ihnen 33 Frauen (61,1%) und 21 Männer (38,9%). Das Durchschnittsalter lag bei 34,9 Jahren, die Probanden waren zwischen 21 und 56 Jahre alt.

Gründe für die Nichtaufnahme in die Studie waren bei zwei Probanden erhöhte PSQI-Werte, des Weiteren Arbeit in einer Nachtschicht oder Urlaub im Durchführungszeitraum.

Fünf der männlichen Personen nahmen sowohl an dieser als auch bereits an der Pilotstudie teil.

4.1.3.1 Randomisierung der Probanden

Die 54 Probanden wurden per Zufall einer der sechs unterschiedlichen Behandlungsreihenfolgen zugeteilt, welche durch den Randomisierungscode von Boehringer Ingelheim Pharma KG, Medizinischer Datenservice, mit Hilfe des Programmes ClinPro/LBL, Version 5.2, Clinical Systems Inc., erstellt wurden.

4.1.4 Versicherung

Für jeden Proband der Songha[®] Night-Studie wurde eine Versicherung mit einer Deckungssumme von 500 000 € abgeschlossen (Haftpflichtverband der Deutschen Industrie, Hannover).

4.1.5 Probandenhonorar

Nach Abschluss der Studie bekam jeder Proband ein Honorar von 250 € ausbezahlt.

4.1.6 Prüfsubstanz Songha[®] Night

Songha[®] Night ist ein pflanzliches Mittel, welches gegen Spannungszustände sowie Schlaflosigkeit verordnet wird. In den Songha[®] Night- Behandlungsphasen waren jeden Abend drei Songha[®] Night-Tabletten einzunehmen, von denen jede 120 mg Baldrianextrakte (4,5 : 1) und 80 mg Zitronenmelisse (5:1) enthielten, die tägliche Dosis lag somit bei 360 mg Baldrian und 240 mg Zitronenmelisse. In einer Studie von Cerny et al. konnte die Qualität des Nachtschlafes unter Songha[®] Night im Vergleich zu Plazebo signifikant verbessert werden (Cerny et al., 1999).

4.1.6.1 Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Substanzen

Es sind keine unerwünschten Nebenwirkungen des Präparats oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt. Auch bei

Langzeiteinnahme hat sich die Verträglichkeit von Songha[®] Night als gut erwiesen.

4.1.7 Herstellung der Medikation

Die Rohsubstanz der Songha[®] Night-Tabletten und der Songha[®] Night-Plazebos wurde von Pharmaton SA, Lugano, Schweiz, die der Oxazepam-Tabletten von Neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Deutschland und die der entsprechenden Plazebos von Wievelhove, Deutschland geliefert.

Die Herstellung und Verpackung erfolgte bei ClinData GmbH, Deutschland.

4.1.8 Studienablauf

4.1.8.1 Probandeneinteilung und Screening

Die 54 Probanden wurden in zwei Gruppen aufgeteilt und in zwei sechswöchigen Blöcken im Zeitraum Februar 2003 bis Juni 2003 untersucht: Zuerst eine Gruppe mit 30, anschließend eine mit 24 Probanden. Es standen zwei PST- Geräte zur Verfügung, so dass pro Tag sechs Probanden untersucht werden konnten. In Block 1 wurde an fünf Wochentagen gemessen (fünf mal sechs Probanden), in Block 2 an vier (vier mal sechs Probanden).

Vor Beginn der Studie wurde jeder Proband ausführlich von Frau Dr. Wilhelm aufgeklärt und es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Zu Beginn und am Ende der Studie wurde bei jedem Teilnehmer durch Frau Dr. Wilhelm eine ausführliche Anamnese erhoben sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt (Blutdruck, Körpergewicht, Körpergröße, Untersuchung von Herz und Lungen) und deren Ergebnisse ins CRF eingetragen; auch wurde vor der ersten Messung eine Basisuntersuchung der Pupillen vorgenommen (s. Kapitel 2.3.6).

Aufgrund der potentiell schädigenden Wirkung von Oxazepam für Schwangere mussten alle Frauen im gebärfähigen Alter vor jeder Behandlungsphase einen Schwangerschaftstest durchführen

4.1.8.2 Behandlungsschema

Es gab drei verschiedene Bedingungen (Songha[®] Night, Oxazepam, Plazebo; s.Tab. 13), deren Reihenfolge dem Einzelnen zufallsbedingt (randomisiert) zugeordnet wurde. Wegen der Möglichkeit einer sedierenden Wirkung von Oxazepam (s. Kapitel 2.2.3) war dieses Medikament nur einmal am siebten Abend enthalten, Songha[®] Night hingegen musste in der entsprechenden Behandlungsphase jeden Abend eingenommen werden, da es erst nach einigen Tagen seine Wirkung entfaltet.

Die Medikation befand sich jeweils in einem Tagesblister (s. Abb. 21), diese sieben Blister bekamen die Probanden immer am Tag ihrer Baselinemessungen in einer kleinen Schachtel mit nach Hause. In jeder Schachtel befand sich ein Beipackzettel (s. Abb. 22), auf dem noch einmal alles Wichtige zum Umgang mit der Medikation erwähnt war. Die Tabletten sollten eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen und alle leeren Blister bei der nächsten Visite wieder mitgebracht werden.

| | |
|--|--|
| Behandlung A (Songha [®] Night) | drei Tabletten Songha [®] Night und eine Tablette Oxazepam-Plazebo, sieben Tage jeden Abend |
| Behandlung B (Plazebo) | drei Tabletten Songha [®] Night-Plazebo und eine Tablette Oxazepam-Plazebo, sieben Tage jeden Abend |
| Behandlung C (Oxazepam) | drei Tabletten Songha [®] Night-Plazebo und eine Tablette Oxazepam-Plazebo sechs Tage lang; drei Tabletten Songha [®] Night-Plazebo und eine Tablette Oxazepam-ratiopharm 10 [®] am siebten Abend |

Tab. 13: Behandlungsschema



Abb. 21: verwendetes Tablettenblister; die drei blauen Tabletten waren entweder Songha[®]Night-Verum oder Songha[®]Night-Plazebo, die weiße Tablette entweder Oxazepam-Verum oder Oxazepam-Plazebo

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer an der Klinischen Studie 582.2 (Songha[®]Night)!

Sie erhielten von Ihrer Prüfärztin diese Medikamentenpackung mit sieben (7) sogenannten Blistern mit jeweils vier (4) Tabletten zur Einnahme 30 Min vor dem Schlafengehen.

Die Blister tragen in der rechten oberen Ecke des Etiketts die Nummer Ihres Untersuchungstermins, zu dem Ihnen diese Packung ausgehändigt wurde ("Besuch 2", "Besuch 4", "Besuch 6").

Wichtig: Die Tabletten sind mit Tag 1 bis Tag 7 gekennzeichnet.

Bitte halten Sie diese Reihenfolge unbedingt ein, da sonst die Ergebnisse der gesamten Untersuchung gefährdet sind.

Nehmen Sie die Tabletten des Blisters "Tag 1" am Abend nach der Untersuchung ein, am nächsten Abend die Tabletten des zweiten Blisters usw ... und am Abend vor der nächsten Untersuchung die Tabletten des Blisters "Tag 7" ein.

Bringen Sie bitte bei Ihrer nächsten Untersuchung diese Packung mit allen verbrauchten Blistern wieder mit und geben sie ab.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Abb. 22: Beipackzettel

4.1.8.3 Ablauf der Visiten

Die Studienteilnehmer kamen in einem siebentägigen Intervall jeweils am selben Wochentag zu ihren Messungen, Ausgangs- (Baseline-) und Kontrollmessungen nach einer Behandlungsphase wechselten sich wöchentlich ab (s.Tab. 14). Jede Messung beinhaltete PST, SSS, VAS Schläfrigkeit sowie zusätzlich vor der ersten Messung VAS Schlafqualität. Der PUI-Wert der Messung wurde direkt nach Messende ins CRF eingetragen, SSS sowie VAS Schläfrigkeit und VAS Schlafqualität direkt vom Probanden im CRF angekreuzt bzw. markiert. Vor der ersten Messung wurden noch Koffein-, Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Nachtschlaf in Stunden erfragt und in die Datenbank eingegeben. Sowohl Proband als auch Messperson beurteilten anhand einer vierstufigen Skala die Verträglichkeit der Medikation mit:

- gut
- zufriedenstellend
- nicht zufrieden stellend
- schlecht

Die Probandencompliance wurde durch die zurückgebrachten Tablettenblister kontrolliert, nicht eingenommene Tabletten wurden gezählt und deren Anzahl ins CRF eingetragen. Die Compliance wurde als gut betrachtet, wenn nicht mehr als vier Tabletten vor Tag 7 zurückkamen, d.h. ein fehlender Behandlungstag. Wurde die Medikation von Tag 7 vergessen, hatte dies die Verschiebung der Kontrollmessungen um einen Tag zur Folge.

Für die Messvormittage nach jeder Behandlungsphase wurden die Teilnehmer darauf hingewiesen, dass sie nicht selbst Autofahren dürfen, sondern entweder öffentliche Verkehrsmittel benutzen oder sich fahren lassen sollen; anfallende Kosten wurden erstattet. An den Messtagen selber und bis zur Beendigung der Messungen um die Mittagszeit mussten die Probanden auf Koffein, Nikotin und Alkohol verzichten, gleichzeitig wurde ihnen empfohlen, wegen der Wechselwirkungen von Oxazepam am Abend vor einem Kontrollmesstag (also nach potentieller Oxazepamphase) gar keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

Zwischen den einzelnen Messungen konnten die Versuchspersonen wie schon in der Pilotstudie in einem Aufenthaltsraum lesen, reden, essen etc. oder kleine Spaziergänge unternehmen.

Die jeweils drei Messungen pro Tag fanden zu denselben Zeitpunkten statt wie in der Pilotstudie (s.Tab. 3).

| Visite | Inhalt |
|----------------|--|
| 1, „Run-in“ | PSQI, Einwilligung zur Studienteilnahme |
| 2, Baseline 1 | Voruntersuchung, PST, VAS SchI+VAS SQ, SSS, Medikationsausgabe 1 |
| 3, Kontrolle 1 | PST, VAS 1+2, SSS, Compliancekontrolle, UEs / sUEs |
| 4, Baseline 2 | PST, VAS 1+2, SSS, UEs / sUEs, Medikationsausgabe 2 |
| 5, Kontrolle 2 | PST, VAS 1+2, SSS, Compliancekontrolle, UEs / sUEs |
| 6, Baseline 3 | PST, VAS 1+2, SSS, UEs / sUEs, Medikationsausgabe 3 |
| 7, Kontrolle 3 | PST, VAS 1+2, SSS, Compliancekontrolle, UEs / sUEs, Nachuntersuchung |
| 8, „Follow-up“ | Ausgang UEs / sUEs, falls bei 7 nicht beendet |

Tab. 14: Ablauf der Visiten

4.1.9 Statistik

4.1.9.1 Auswertung

Die Auswertung der Daten wurde von H.Peil, Boehringer Ingelheim, durchgeführt. Von dort stammen auch die im Ergebnisteil verwendeten Graphiken.

4.1.9.2 Intent-to-treat-und Per-protocol-Population

Alle randomisierten Probanden, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten hatten, bildeten die Intent-to-treat-Population (ITT).

Randomisierte Probanden, die alle drei Studienbedingungen durchlaufen hatten, bildeten die Per-protocol-Population (PP).

4.1.9.3 Primäres Endkriterium

Primäres Endkriterium war der Wert des In PUI als Differenz von Kontroll- und Baselinemessung, jeweils gemittelt über die drei Messzeitpunkte.

4.1.9.4 Sekundäre Endkriterien

Sekundäre Endkriterien waren zum einen die Werte des In PUI als Differenzen von Kontroll- und Baselinemessungen zu den drei einzelnen Zeitpunkten, zum anderen die Werte der VAS Schläfrigkeit und VAS Schlafqualität sowie der SSS als Differenzen von Kontroll- und Baselinemessungen, gemittelt über die drei Messzeitpunkte.

4.1.9.5 Sicherheitsendkriterien

Sicherheitsendkriterien waren Häufigkeit, Schwere und möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation von UEs bzw. sUEs sowie die durch Proband und Untersucher beurteilte Verträglichkeit der Medikation.

4.1.9.6 Null- und Alternativhypothesen

Es wurden drei verschiedene Hypothesen in einer zuvor hierarchisch festgelegten Reihenfolge untersucht. Der Parameter μ steht hierbei für den erwarteten Wert des betrachteten Endkriteriums. Delta repräsentiert den Differenzbereich der Nichtunterlegenheit.

Es wurde einseitig geprüft, das Signifikanzniveau auf 0,025 gesetzt.

1. Prüfung der Nichtunterlegenheit von Songha[®] Night gegenüber Plazebo

Nullhypothese: $\mu \text{ Songha}^{\text{®}} \text{ Night} \geq \mu \text{ Plazebo} + \text{Delta}$

Alternativhypothese: $\mu \text{ Songha}^{\text{®}} \text{ Night} < \mu \text{ Plazebo} + \text{Delta}$

Das Verwerfen der Nullhypothese bedeutet die Nichtunterlegenheit von Songha Night[®] gegenüber Plazebo. Nur wenn diese Nichtunterlegenheit bewiesen werden konnte, wurde der zweite Analyseschritt vollzogen.

2. Prüfung der Nichtunterlegenheit von Songha[®] Night gegenüber Oxazepam

Nullhypothese: $\mu \text{ Songha}^{\text{®}} \text{ Night} \geq \mu \text{ Oxazepam} + \Delta$

Alternativhypothese: $\mu \text{ Songha}^{\text{®}} \text{ Night} < \mu \text{ Oxazepam} + \Delta$

Das Verwerfen der Nullhypothese bedeutet die Nichtunterlegenheit von Songha[®] Night gegenüber Oxazepam. Nur wenn diese Bedingung der Nichtunterlegenheit erfüllt war, wurde der dritte Analyseschritt vollzogen.

3. Prüfung der Überlegenheit von Songha[®] Night gegenüber Oxazepam

Nullhypothese: $\mu \text{ Songha}^{\text{®}} \text{ Night} \geq \mu \text{ Oxazepam}$

Alternativhypothese: $\mu \text{ Songha}^{\text{®}} \text{ Night} < \mu \text{ Oxazepam}$

Das Verwerfen der Nullhypothese bedeutet die Überlegenheit von Songha[®] Night gegenüber Oxazepam.

4.1.9.7 Primäre Analyse

Das primäre Endkriterium wurde mittels ANOVA (Varianzanalyse, analysis of variance), basierend auf logarithmisch umgewandelten PUI-Daten, geprüft, da aus vorangegangenen Studien bekannt ist, dass der PUI logarithmisch normalverteilt ist (Wilhelm B. et al., 2001).

Die Hypothesen wurden in der zuvor hierarchisch festgelegten Reihenfolge untersucht (s. Kap. 4.1.9.6); nur im Falle des Verwerfens der jeweiligen Nullhypothese wurde die nächst höhere Hypothese geprüft.

Der Differenzbereich der Nichtunterlegenheit wurde auf $\Delta = 0,20$ gesetzt.

Die primäre Analyse wurde mit den Daten der Per-protocol-Population (PP) durchgeführt.

4.1.9.8 Sekundäre Analysen

Die sekundären Endkriterien wurden mit derselben Methode analysiert wie das primäre Endkriterium.

Zur Analyse der subjektiven Skalen wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet.

4.1.9.9 Korrelationen

Zur Auswertung der Korrelationen zwischen In PUI und subjektiven Skalen (SSS, VAS Schläfrigkeit) bzgl. der Unterschiede der Messungen nach Medikation und den Baselinemessungen wurde der Pearsonsche Korrelationskoeffizient bestimmt.

4.1.9.10 Analyse der Sicherheitskriterien

Häufigkeit, Schwere und Zusammenhang mit der Medikation von UEs bzw. sUEs wurden protokolliert und ausgewertet.

Die durch Proband und Untersucher beurteilte Verträglichkeit der Studienmedikation wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest analysiert.

4.1.9.11 Umgang mit fehlenden Daten

Fehlende Daten eines Messzeitpunktes wurden mittels locf (last observation carried forward) ersetzt. So wurden beispielsweise bei fehlendem Messzeitpunkt 1 die Daten hierfür durch Messung 2 ersetzt. Fehlende Daten einer ganzen Visite sollten hingegen nicht ersetzt werden.

4.1.9.12 Fallzahlschätzung

Die Fallzahlschätzung basierte auf früheren PST-Studien (Wilhelm B. et al., 2001; Lüdtke et al., 2000; Huron et al., 2002) sowie auf der vorangegangenen Oxazepam-Pilotstudie.

Aus der PST-Normwertstudie (Wilhelm B. et al., 2001) ist eine Standardabweichung von 0,33 bekannt. In der Oxazepam-Pilotstudie betrug diese jedoch 0,41, weswegen auch in der Songha[®] Night-Studie von dieser Standardabweichung zur Fallzahlschätzung ausgegangen wurde. Tabelle 15 zeigt die Fallzahlschätzungen bei verschiedenen Standardabweichungen und Differenzbereichen (Grenze für die Nicht-Unterlegenheit).

| | | | | |
|--|----------|----|-------|-------|
| Erwartete Differenz μ Songha® Night - μ Plazebo | | 0 | 0,025 | 0,040 |
| SD 0,33 / $\hat{\Delta}$ 0,20 | Fallzahl | 24 | 30 | 36 |
| SD 0,41 / $\hat{\Delta}$ 0,20 | Fallzahl | 36 | 46 | 54 |

Tab. 15: Fallzahlschätzung; SD=Standardabweichung, $\hat{\Delta}$ =Differenzbereich

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Intent-to-treat- und Per-protocol-Population

Ein Studienteilnehmer zeigte extreme Schläfrigkeit während allen Messungen, sowohl unter Medikation als auch unter Baseline-Bedingungen. Er konnte von daher in seiner Reaktionsweise nicht als normal angesehen werden, seine Pupillogramme waren in der Mehrzahl artefaktreich und von schlechter Qualität. Aus diesem Grund wurde er zwar in die ITT-Population aufgenommen, nicht jedoch in die PP-Population.

Ein weiterer Proband nahm versehentlich in einer Behandlungsphase die Tablette von Tag 7 bereits an Tag 2 ein. Wie sich nach Entblindung herausstellte, befand er sich in der Oxazepam-Phase, weswegen er für diese aus der PP-Population ausgeschlossen wurde.

Eine Probandin war unter Baseline-Bedingungen zum Messzeitpunkt 1 nicht anwesend. Diese fehlenden Daten wurden vom Messzeitpunkt 2 übernommen (s. LOCF-Verfahren unter 4.1.9.11).

| Behandlungs- phase | Anzahl der Probanden | |
|-------------------------------|----------------------|----|
| | ITT | PP |
| 1 (Oxazepam) | 53 | 52 |
| 2 (Songha [®] Night) | 54 | 53 |
| 3 (Plazebo) | 54 | 53 |

Tab. : Studienpopulation ITT / PP

4.2.2 Untersuchungsdaten der Studienteilnehmer

Das durchschnittliche Gewicht der Probanden betrug 73,4 kg (zwischen 50 und 123 kg), die durchschnittliche Körpergröße war 173,4 cm (zwischen 156 und

200 cm), der durchschnittliche Body Mass Index lag bei 24,3 kg/m² (zwischen 17 und 43 kg/m²).

30 Probanden (55,6 %) nahmen während der Studie zusätzliche Medikamente ein, v.a. Paracetamol (11,1 %), ASS (5,6 %) und Ibuprofen (5,6 %).

Die Mehrzahl waren Nichtraucher (57,4 %) oder ehemalige Raucher (24,1 %), 85,2 % gaben einen durchschnittlichen Alkoholkonsum an, 14,8 % tranken gar keinen Alkohol.

4.2.3 Compliance

Die Compliance der Teilnehmer war sehr gut. Die Zahl der eingenommenen Tabletten lag für Songha[®] Night zwischen 24 und 28 (86-100 %), für Oxazepam ebenfalls zwischen 24 und 28 (86-100 %) und für Plazebo zwischen 20 und 28 (71-100 %).

4.2.4 Analyse der Mittelwerte des In PUI aus allen drei Messzeitpunkten (primäres Endkriterium)

In der Analyse des In PUI zeigten sich nur sehr geringe Unterschiede für die einzelnen Behandlungsphasen sowie auch für die Differenzen „Messung unter Behandlung“ – „Messung unter Baselinebedingungen“ (Änderung unter Therapie). Der mittlere In PUI war unter Oxazepam- und Plazebobedingung etwas niedriger und stieg in der Songha[®] Night-Behandlungsphase leicht an, wobei sich nur subtile Unterschiede darstellten (s. Tab. 16, Abb. 23 und 24).

In der Überprüfung der zuvor hierarchisch festgelegten Hypothesen (s. 4.1.9.5) war Songha[®] Night Plazebo nicht unterlegen (95 % oberes Konfidenzintervall = 0,18; p-Wert = 0,0093).

Auch die Bedingung der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Oxazepam wurde von Songha[®] Night erfüllt (95 % oberes Konfidenzintervall = 0,19; p-Wert = 0,0167). Die Überlegenheit von Songha[®] Night gegenüber Oxazepam konnte nicht bestätigt werden (p-Wert = 0,9226, s. Tab. 16).

Tabelle 17 zeigt Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung des In PUI-Mittelwertes über die drei Messzeitpunkte, für alle drei Behandlungsphasen

jeweils Baseline, nach siebentägiger Behandlung und die Veränderung gegenüber den Ausgangsmessungen („change from baseline“).

| Behandlungsphasen | mittlere Differenz | 95 % CI | | p-Wert | |
|-------------------|--------------------|---------|--------|----------------------|---------------|
| | | unteres | oberes | Nicht-Unterlegenheit | Überlegenheit |
| SN vs. PL | 0.07 (0.055) | -0.04 | 0.18 | 0.0093 | - |
| SN vs. OX | 0.08 (0.056) | -0.03 | 0.19 | 0.0167 | 0.9226 |
| OX vs. PL | -0.01 (0.056) | -0.12 | 0.10 | 0.0001 | - |

Tab. 16: SN= Songha[®] Night, OX= Oxazepam, PL=Plazebo

Vergleich des In PUI (Änderung unter Therapie) für SN vs. PL, SN vs. OX und OX vs. PL mit 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) und p-Werten für Test auf Nicht-Unterlegenheit und Test auf Überlegenheit (PP-Population)

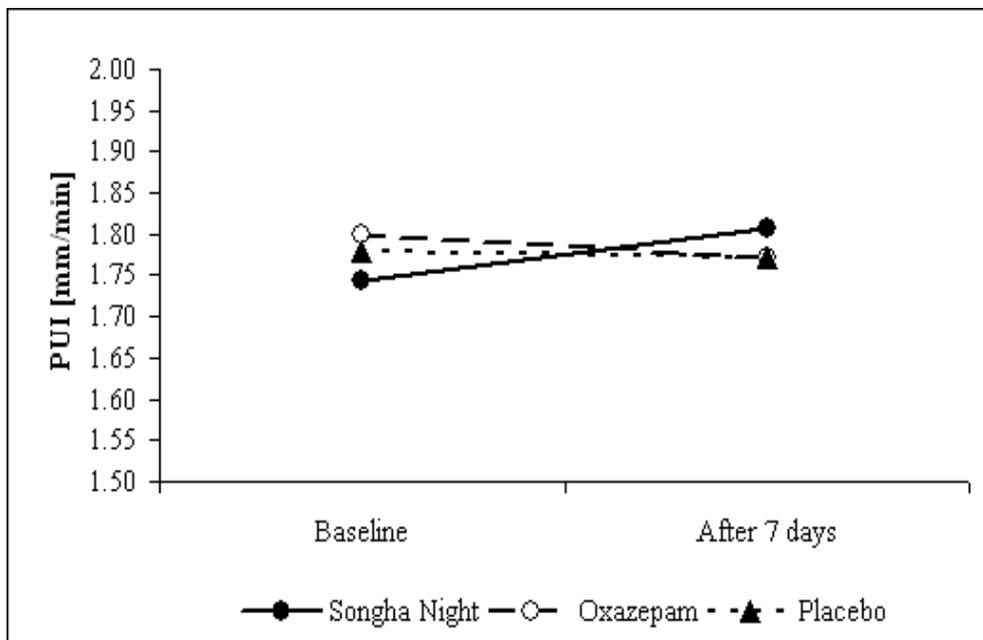


Abb. 23 : Mittlerer In PUI für alle Behandlungsphasen, Baselinebedingungen und sieben Tage nach Behandlung (PP-Population)

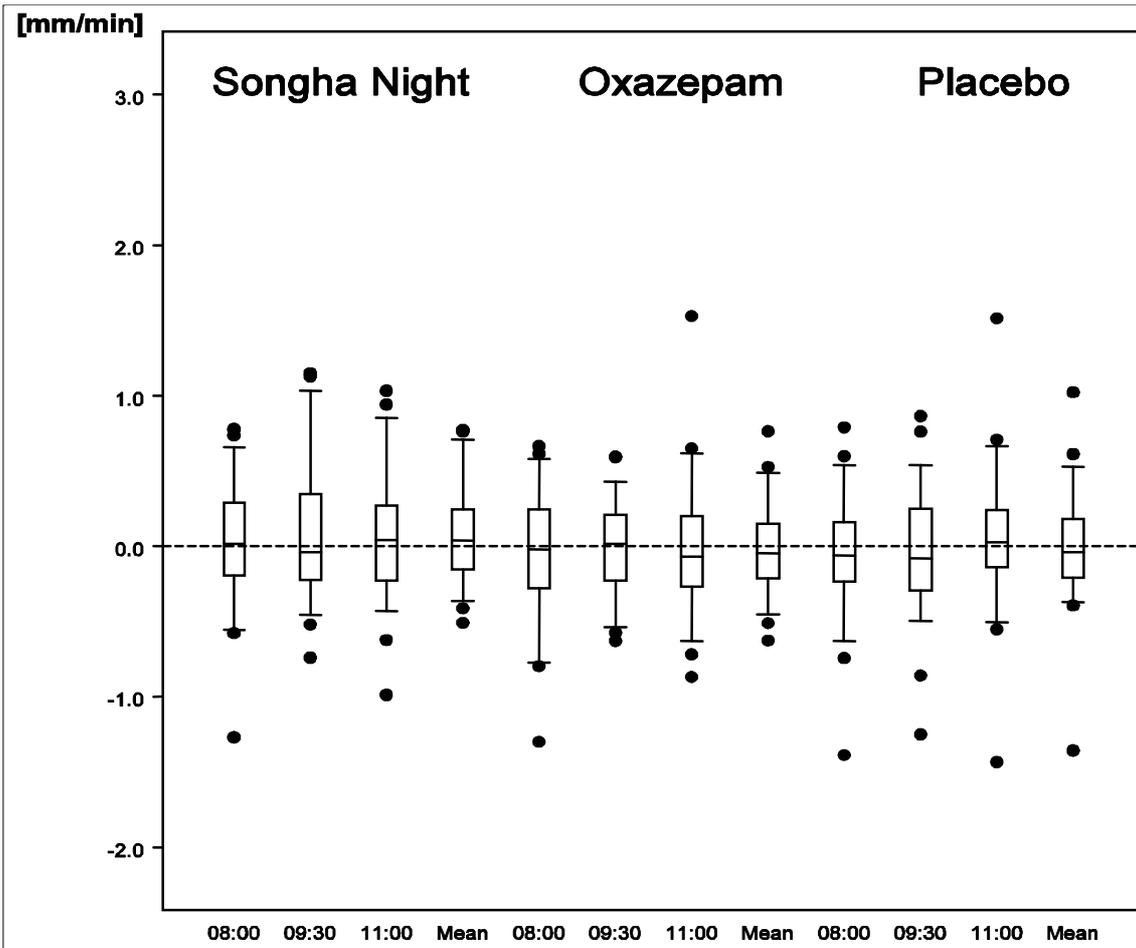


Abb. 24: Änderungen des In PUI unter Songha[®] Night, Oxazepam und Plazebo zu den drei verschiedenen Messzeitpunkten (PP-Population) und Mittelwert der drei Messzeitpunkte

| | Songha [®] Night | Oxazepam | Plazebo |
|--|------------------------------|----------|---------|
| In PUI, Mittel der drei Messzeitpunkte | | | |
| Baseline | | | |
| N | 53 | 52 | 53 |
| Mittelwert | 1.7447 | 1.7983 | 1.7795 |
| SD | 0.4832 | 0.4679 | 0.4747 |
| Median | 1.8049 | 1.8510 | 1.8835 |
| Minimum | 0.563 | 0.556 | 0.313 |
| Maximum | 2.626 | 2.793 | 2.667 |
| nach siebentägiger Behandlung | | | |
| N | 53 | 52 | 53 |
| Mittelwert | 1.8075 | 1.7714 | 1.7727 |
| SD | 0.5205 | 0.4802 | 0.4604 |
| Median | 1.8329 | 1.7916 | 1.7241 |
| Minimum | 0.459 | 0.796 | 0.840 |
| Maximum | 2.942 | 2.962 | 2.785 |
| Änderung unter Medikation | | | |
| N | 53 | 52 | 53 |
| Mittelwert | 0.0628 | -0.0269 | -0.0068 |
| SD | 0.3095 | 0.2750 | 0.3447 |
| Median | 0.0369 | -0.0456 | -0.0414 |
| Minimum | -0.509 | -0.626 | -1.357 |
| Maximum | 0.773 | 0.764 | 1.023 |

Tab. 17: Primärkriterium (Mittel der drei Messzeitpunkte), für jede der drei Bedingungen
Baseline, nach siebentägiger Behandlung und Änderung unter Medikation

4.2.5 Analyse des In PUI zu den drei einzelnen Zeitpunkten (sekundäres Endkriterium)

Die Werte des sekundären Endkriteriums zeigten nur sehr geringe Unterschiede durch die einzelnen Bedingungen. Sie waren in der ersten Messung

unter allen drei Bedingungen am niedrigsten, stiegen dann leicht an und lagen in der letzten Messung am höchsten (s. Tab. 18).

Die Nullhypothesen konnten nicht verworfen werden; die Nicht-Unterlegenheit von Songha[®] Night gegenüber Plazebo konnte um 8:00 Uhr und um 11:00 Uhr, aber nicht um 9:30 Uhr gezeigt werden, die Überlegenheit gegenüber Oxazepam zu keinem der drei Zeitpunkte (s.Tab. 19 und Abb. 25-27).

| | Songha [®] Night (N=53) (SD) | Oxazepam (N=52) (SD) | Placebo (N=53) |
|--------------------------------------|--|----------------------------|-------------------|
| Baseline | | | |
| 08:00 Uhr | 1.64 (0.52) | 1.72 (0.52) | 1.67 (0.49) |
| 09:30 Uhr | 1.77 (0.48) | 1.80 (0.51) | 1.81 (0.51) |
| 11:00 Uhr | 1.83 (0.56) | 1.88 (0.49) | 1.86 (0.52) |
| Nach siebentägiger Behandlung | | | |
| 08:00 Uhr | 1.68 (0.56) | 1.67 (0.51) | 1.63 (0.46) |
| 09:30 Uhr | 1.84 (0.55) | 1.81 (0.54) | 1.77 (0.48) |
| 11:00 Uhr | 1.91 (0.56) | 1.84 (0.50) | 1.92 (0.52) |
| Änderung durch Medikation | | | |
| 08:00 Uhr | 0.04 (0.39) | -0.05 (0.39) | -0.04 (0.37) |
| 09:30 Uhr | 0.07 (0.42) | 0.01 (0.29) | -0.04 (0.39) |
| 11:00 Uhr | 0.08 (0.40) | -0.04 (0.40) | 0.06 (0.42) |

Tab. 18: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) des In PUI der einzelnen Zeitpunkte, für die einzelnen Bedingungen jeweils Baseline, nach Behandlung sowie Änderung durch Medikation

| Behandlungsphasen Zeitpunkt | Mittlere Differenz | 95 % CI | | p-Wert | |
|--------------------------------|-----------------------|---------|--------|-------------------------------|--------------------|
| | | unteres | oberes | Nicht- Unterlegen- heit | Überlegen- heit |
| SN vs. PL | | | | | |
| 08:00 Uhr | 0.08 (0.070) | -0.06 | 0.22 | 0.0469 | |
| 09:30 Uhr | 0.11 (0.071) | -0.03 | 0.25 | 0.0965 | |
| 11:00 Uhr | 0.01 (0.073) | -0.13 | 0.16 | 0.0062 | |
| SN vs. OX | | | | | |
| 08:00 Uhr | 0.08 (0.071) | -0.06 | 0.22 | 0.0474 | 0.8708 |
| 09:30 Uhr | 0.05 (0.071) | -0.09 | 0.19 | 0.0208 | 0.7684 |
| 11:00 Uhr | 0.11 (0.073) | -0.04 | 0.25 | 0.1027 | 0.9251 |
| OX vs. PL | | | | | |
| 08:00 Uhr | 0.00 (0.071) | -0.14 | 0.14 | 0.0029 | |
| 09:30 Uhr | 0.05 (0.071) | -0.09 | 0.20 | 0.0220 | |
| 11:00 Uhr | -0.09 (0.073) | -0.24 | 0.05 | <0.0001 | |

Tab. 19: SN= Songha[®] Night, OX=Oxazepam, PL=Plazebo

Vergleich der Differenzen durch die Behandlung zu den drei Messzeitpunkten, SN vs. PL, SN vs. OX, OX vs. PL mit 95% Konfidenzintervallen (95% CI) und p-Werten für Test auf Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit (PP-Population)

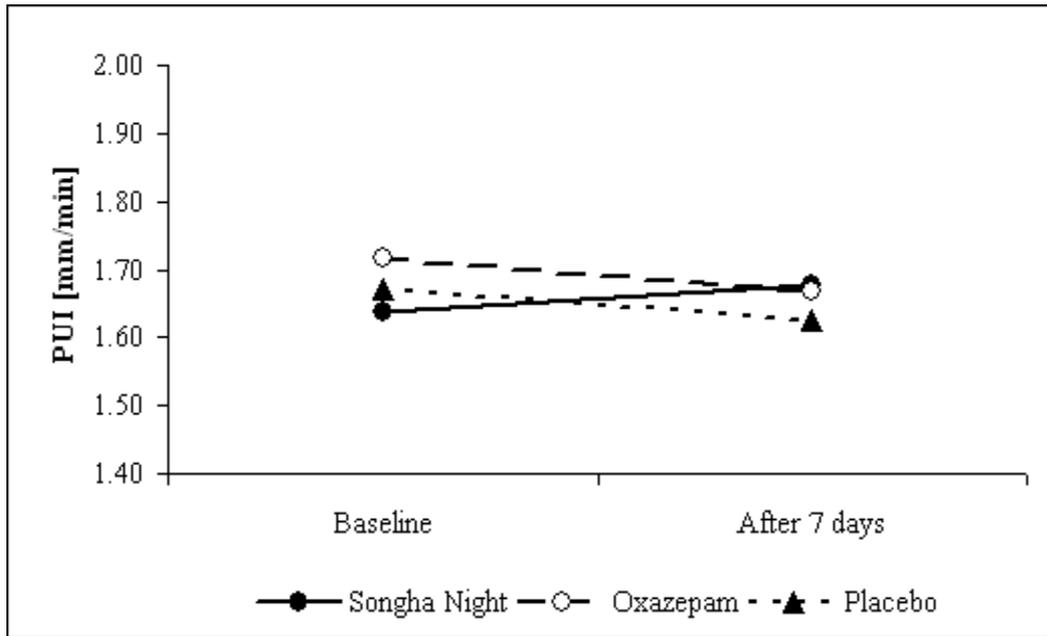


Abb. 25: mittlerer In PUI um 8:00 Uhr für die drei Behandlungen (PP – Population)

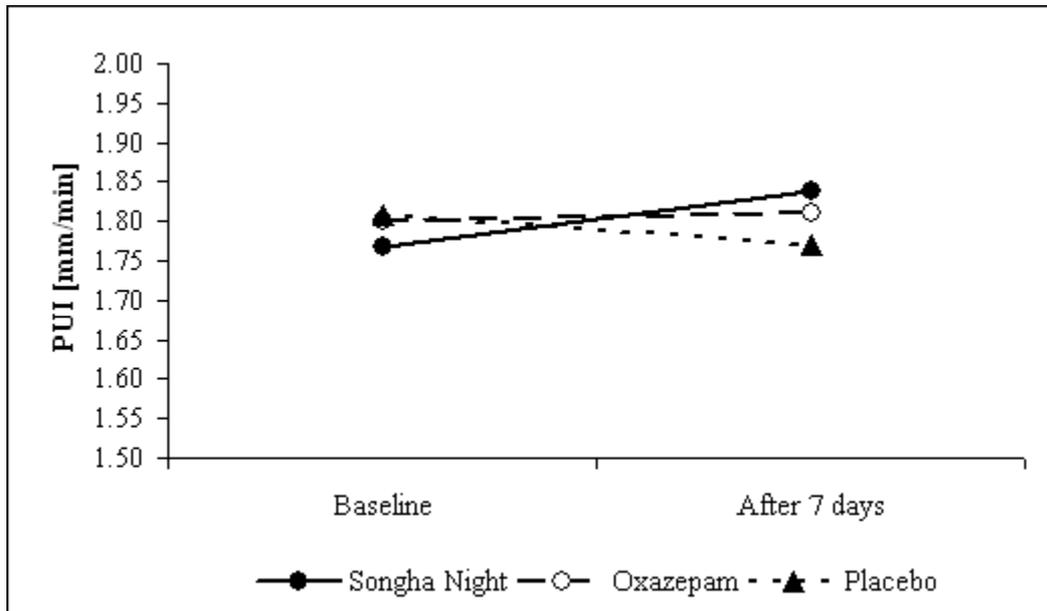


Abb. 26: mittlerer In PUI um 09:30 Uhr für die drei Behandlungen (PP- Population)

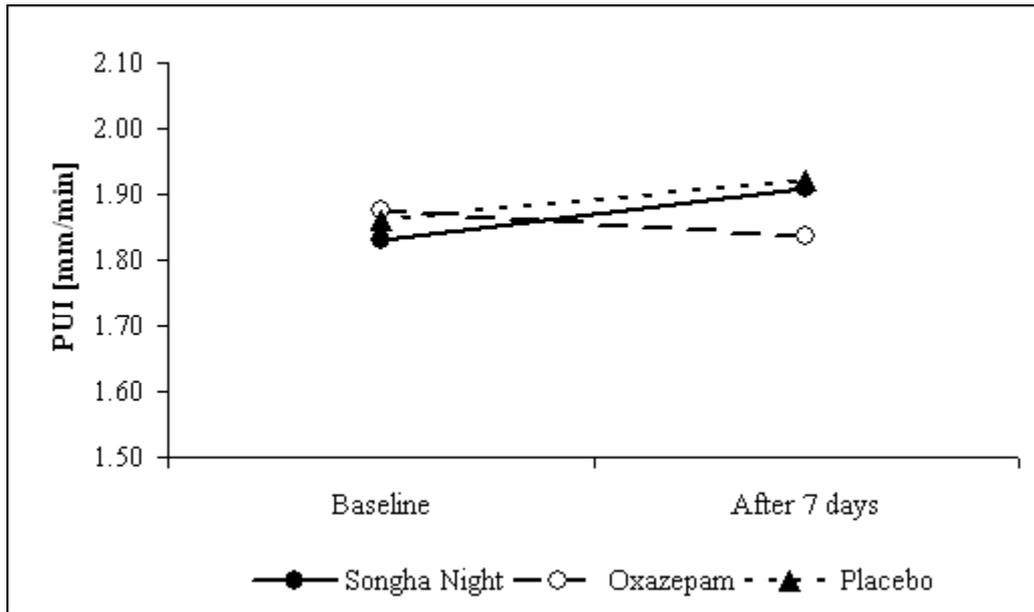


Abb. 27: mittlerer ln PUI um 11:00 Uhr für die drei Behandlungen (PP-Population)

4.2.6 Analyse der Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) (sekundäres Endkriterium)

Die SSS, auf der sich die Probanden nach jeder PST-Messung einschätzen sollten, zeigt beinahe keine Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungen (s. Tab. 20). Im Box-and-whiskers-plot für die Änderungen durch Medikation variieren die SSS-Werte nur sehr gering zu den drei Zeitpunkten bzw. zwischen den Medikationen und die Mediane überlappen beinahe komplett (s. Abb. 28).

| | Songha® Night (N=53) (SD) | Oxazepam (N=52) (SD) | Placebo (N=53) (SD) |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Baseline | | | |
| 08:00 Uhr | 2.4 (1.2) | 2.3 (1.1) | 2.4 (1.0) |
| 09:30 Uhr | 2.6 (1.2) | 2.5 (1.2) | 2.5 (1.1) |
| 11:00 Uhr | 2.6 (1.3) | 2.4 (1.2) | 2.4 (1.2) |
| Nach siebentägiger Behandlung | | | |
| 08:00 Uhr | 2.4 (0.9) | 2.3 (1.1) | 2.4 (1.1) |
| 09:30 Uhr | 2.4 (1.1) | 2.5 (1.2) | 2.4 (1.1) |
| 11:00 Uhr | 2.7 (1.4) | 2.6 (1.1) | 2.5 (1.2) |
| Änderung durch Medikation | | | |
| 08:00 Uhr | -0.1 (1.2) | 0.0 (1.0) | 0.0 (1.3) |
| 09:30 Uhr | -0.1 (1.3) | 0.0 (1.0) | -0.1 (1.3) |
| 11:00 Uhr | 0.1 (1.3) | 0.1 (1.2) | 0.1 (1.0) |

Tab. 20: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der SSS (PP-Population)

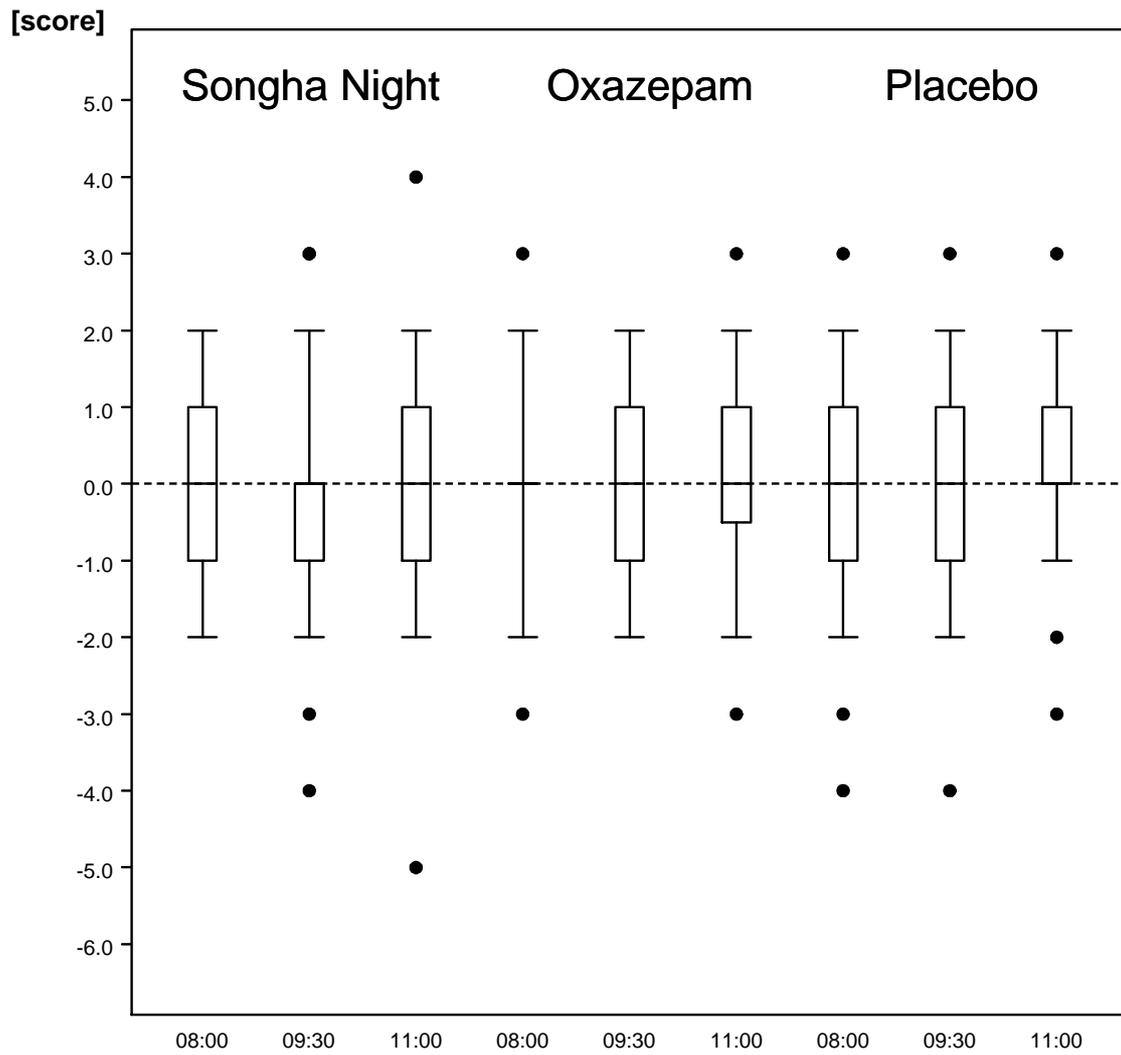


Abb. 28: Box-and-whiskers-plot der SSS, Änderung durch Medikation (PP-Population)

4.2.7 Analyse der VAS Schläfrigkeit (sekundäres Endkriterium)

Nach jeder PST-Messung wurde die subjektive Schläfrigkeit anhand einer VAS abgefragt. Auch hier zeigten sich nur sehr geringe, nicht signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Medikationen sowie zwischen den drei Erfassungszeitpunkten (s. Tab. 20, Abb. 29).

| | Songha [®] Night (N=53) (SD) | Oxazepam (N=52) (SD) | Placebo (N=53) (SD) |
|-------------------------------|--|----------------------------|---------------------------|
| Baseline | | | |
| 08:00 Uhr | 3.74 (2.39) | 3.21 (2.36) | 3.69 (2.27) |
| 09:30 Uhr | 3.85 (2.50) | 3.55 (2.55) | 3.90 (2.43) |
| 11:00 Uhr | 3.85 (2.68) | 3.62 (2.32) | 3.43 (2.42) |
| Nach siebentägiger Behandlung | | | |
| 08:00 Uhr | 3.53 (2.08) | 3.49 (2.29) | 3.58 (2.16) |
| 09:30 Uhr | 3.49 (2.43) | 3.67 (2.51) | 3.48 (2.27) |
| 11:00 Uhr | 4.05 (2.63) | 3.65 (2.40) | 3.71 (2.42) |
| Änderung durch Medikation | | | |
| 08:00 Uhr | -0.22 (2.41) | 0.28 (1.99) | -0.11 (2.79) |
| 09:30 Uhr | -0.35 (2.48) | 0.12 (1.87) | -0.42 (2.85) |
| 11:00 Uhr | 0.20 (2.24) | 0.03 (2.40) | 0.28 (2.30) |

Tab. 20: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der VAS Schläfrigkeit (PP-Population)

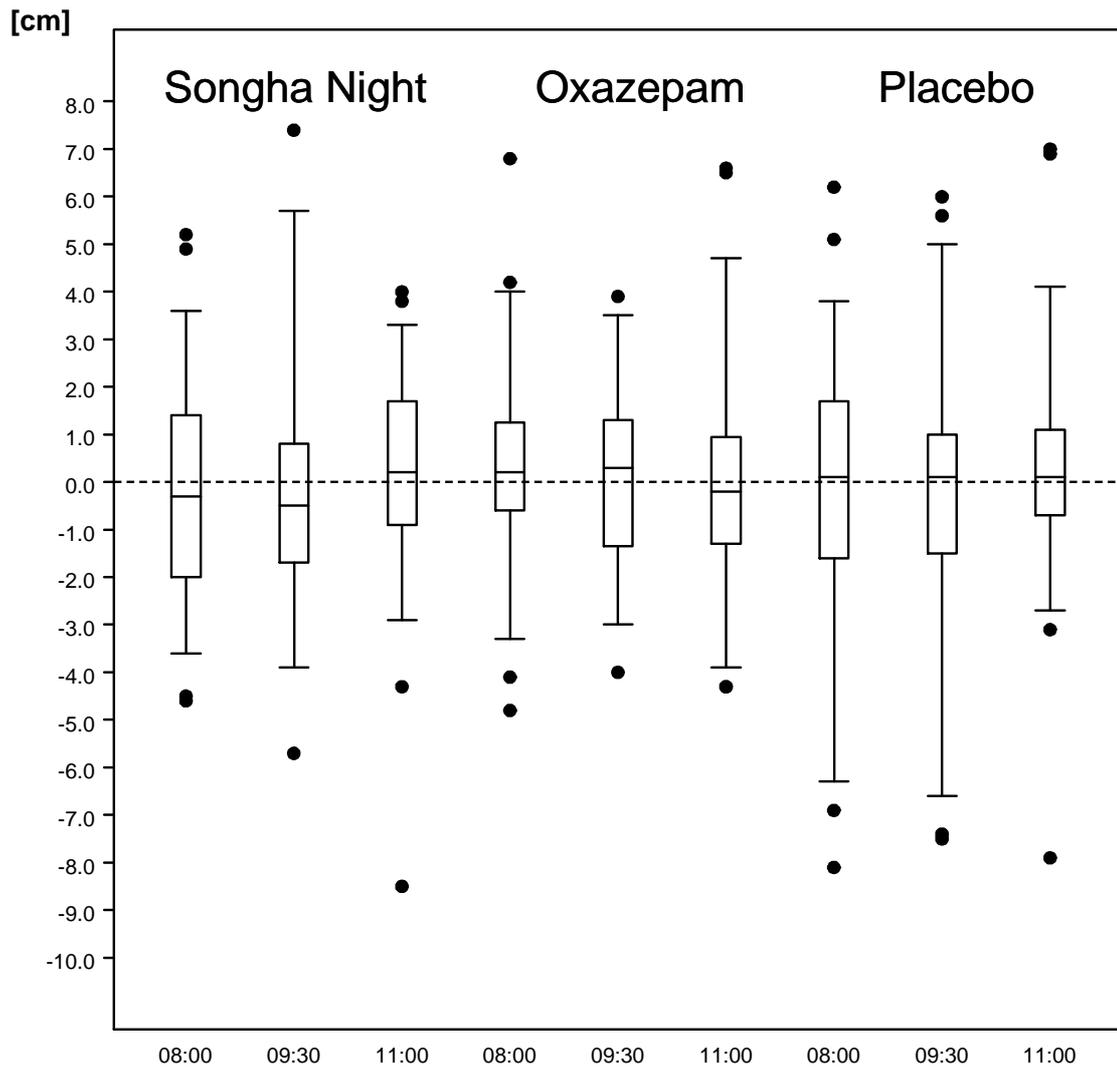


Abb. 29: Box-and-whiskers-plot der VAS Schläfrigkeit, Änderung durch Medikation (PP-Population)

4.2.8 Analyse der Korrelationen zwischen In PUI und subjektiven Schläfrigkeitwerten

Wir betrachteten den Zusammenhang zwischen Unterschieden zur Ausgangsmessung im In PUI zu Unterschieden in der subjektiven Schläfrigkeitseinschätzung und fassten dabei alle drei Bedingungen (Songha[®] Night, Oxazepam, Plazebo) zusammen.

Die Korrelationen zwischen dem objektiven Parameter In PUI und den beiden interindividuellen subjektiven Skalen SSS und VAS Schläfrigkeit sind gut, der mittlere Pearsonsche Korrelationskoeffizient lag bei 0,44 (s. Tab. 22 und Tab. 23). Die Korrelationen der Differenzen des In PUI zur VAS Schläfrigkeit waren mit einer einzigen Ausnahme (Visite 3, 8:00 Uhr) signifikant; mit der SSS fand sich ebenfalls zu fast allen Zeitpunkten (außer Visite 3, 8:00 Uhr und 9:30 Uhr) ein signifikanter Zusammenhang.

| Visite | Messzeitpunkt | N | Pearsonscher Korrelationskoeffizient | Pr>t |
|--------|---------------|----|--------------------------------------|---------|
| 3 | 8:00 | 53 | 0,1649 | 0,2381 |
| 3 | 9:30 | 53 | 0,3120 | 0,0229 |
| 3 | 11:00 | 53 | 0,6723 | <0,0001 |
| 5 | 8:00 | 54 | 0,3488 | 0,0098 |
| 5 | 9:30 | 54 | 0,6851 | <0,0001 |
| 5 | 11:00 | 54 | 0,2831 | 0,0380 |
| 7 | 8:00 | 54 | 0,5523 | <0,0001 |
| 7 | 9:30 | 54 | 0,4065 | 0,0023 |
| 7 | 11:00 | 54 | 0,5792 | <0,0001 |

Tab. 22: Korrelationen zwischen Unterschieden in In PUI und VAS Schläfrigkeit durch die Medikation

| Visite | Messzeitpunkt | N | Pearsonscher Korrelationskoeffizient | Pr>t |
|--------|---------------|----|--------------------------------------|---------|
| 3 | 8:00 | 53 | 0,1971 | 0,1572 |
| 3 | 9:30 | 53 | 0,2037 | 0,1434 |
| 3 | 11:00 | 53 | 0,5268 | <0,0001 |
| 5 | 8:00 | 54 | 0,3370 | 0,0127 |
| 5 | 9:30 | 54 | 0,4906 | 0,0002 |
| 5 | 11:00 | 54 | 0,3649 | 0,0067 |
| 7 | 8:00 | 54 | 0,4660 | 0,0004 |
| 7 | 9:30 | 54 | 0,4876 | 0,0002 |
| 7 | 11:00 | 54 | 0,5517 | <0,0001 |

Tab. 23: Korrelationen zwischen Unterschieden in In PUI und SSS durch die Medikation

4.2.9 Analyse der VAS Schlafqualität (sekundäres Endkriterium)

Die subjektive Schlafqualität der vorangegangenen Nacht zeigte in der Analyse nur minimale, nicht signifikante Unterschiede (s. Tab. 24, Abb. 30).

| | Songha [®] Night (N=53) (SD) | Oxazepam (N=52) (SD) | Plazebo (N=53) (SD) |
|-------------------------------|--|----------------------------|---------------------------|
| Baseline | 7.41 (2.24) | 7.65 (2.00) | 7.21 (2.07) |
| Nach siebentägiger Behandlung | 7.18 (2.14) | 7.95 (1.85) | 7.25 (2.29) |
| Änderung durch Medikation | -0.23 (3.29) | 0.30 (2.33) | 0.04 (2.84) |

Tab. 24: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der VAS Schlafqualität (PP-Population)

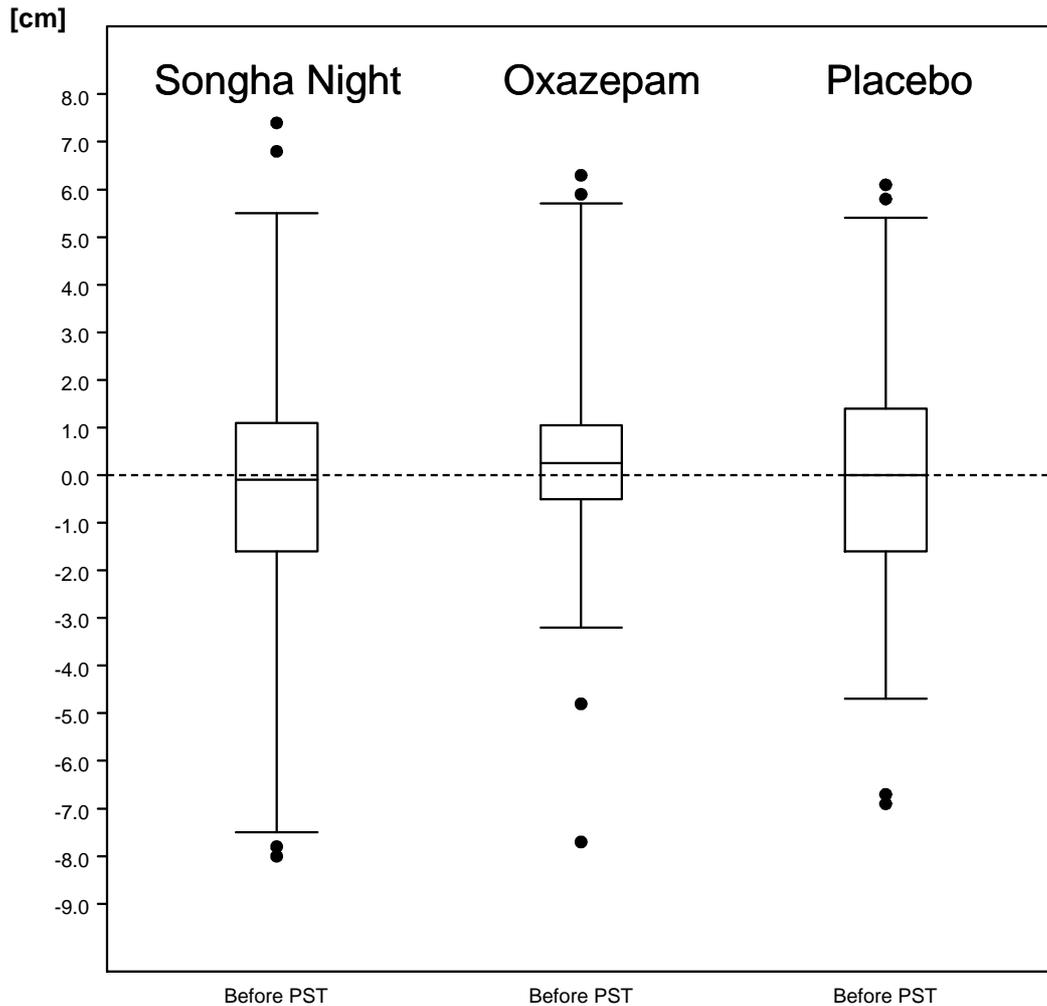


Abb. 30: Box-and-whiskers-plot der VAS Schlafqualität, Änderung durch Medikation (PP-Population)

4.2.10 Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Während der Studie mussten nur wenig unerwünschte Ereignisse protokolliert werden.

In der Placebo-Behandlungsphase wurden die meisten UEs gemeldet (14, 25,9 % der Probanden) verglichen mit sieben (13 % der Probanden) während der Songha[®] Night-Behandlung und keinem UE während der Oxazepam-Behandlung.

Zur Einschätzung der Sicherheit wurde Placebo unterteilt in Placebo 1 und Placebo 2: Placebo 1 repräsentiert Placebo unter Placebobedingung

(Behandlung B in Tab. 13), Plazebo 2 Plazebo unter Oxazepambedingung (Behandlung C in Tab. 13). Hierbei meldeten drei Studienteilnehmer (5,6 %) UEs unter Plazebo 1 und elf (20,4 %) unter Plazebo 2.

Bei den meisten UEs handelte es sich um Kopfschmerzen bzw. Erkältungen. Zwei UEs wurden in Zusammenhang mit der Studienmedikation gesetzt, in beiden Fällen handelte es sich um Nykturie. Diese Nykturie trat einmal unter Songha[®] Night und einmal unter Plazebo 2 auf.

Keines der UEs dauerte über das Studienende hinaus an.

4.2.11 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Unter Behandlung musste kein SUE festgehalten werden, allerdings meldete ein Proband in einer Wash-out-Phase nach Plazebobehandlung ein SUE, es handelte sich um ein Erysipel mit Arthritis, was zur Einweisung in ein Krankenhaus sowie zur Behandlung mit Antibiotika führte. Es ergab sich kein Zusammenhang mit der Studienmedikation und der Proband konnte weiter an der Studie teilnehmen.

4.2.12 Vitalparameter

Diastolischer und systolischer Blutdruck sowie die Pulsfrequenz wurden jeweils bei der ersten Baselinemessung (Visite 2) sowie nach der letzten Behandlungsphase (Visite 7) gemessen. Der mittlere diastolische Blutdruck war bei Visite 7 etwas niedriger als bei Visite 2 (71,67 mmHg verglichen mit 78,91 mmHg), der systolische Wert und die Pulsfrequenz waren relativ konstant (s. Tab. 25).

| | Visite 2 | Visite 7 |
|------------------------|----------|----------|
| DBP (mmHg) | | |
| N | 54 | 54 |
| Mittelwert | 78.91 | 71.67 |
| SD | 10.01 | 9.32 |
| Median | 80.00 | 70.00 |
| SBP (mmHG) | | |
| N | 54 | 54 |
| Mittelwert | 115.37 | 113.33 |
| SD | 11.15 | 10.32 |
| Median | 115.00 | 110.00 |
| Pulsfrequenz (pro Min) | | |
| N | 54 | 54 |
| Mittelwert | 66.8 | 65.9 |
| SD | 7.9 | 8.4 |
| Median | 64.0 | 64.0 |

Tab. 25: Vitalparameter, Visite 2 verglichen mit Visite 7
 DBP (diastolischer Blutdruck), SBP (systolischer Blutdruck)
 Probanden (N), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median

4.2.13 Verträglichkeit der Medikation

Die Verträglichkeit der jeweiligen Medikation wurde vom Probanden selber sowie vom Untersucher beurteilt. 53 (98,1 %) Probanden empfanden Songha[®] Night gut verträglich, ein Proband zufriedenstellend. Die Verträglichkeit von Oxazepam und Plazebo wurde von allen Probanden als gut bezeichnet. Aus Sicht der Untersucher wurde die Verträglichkeit für alle Behandlungen und alle Studienteilnehmer für gut empfunden.

5 Diskussion

In den beiden vorliegenden Studien ging es um die objektive Untersuchung von Hang-Over-Effekten mittels Pupillographischem Schläfrigkeitstest (PST). Hierbei wurde ein klassisches Hypnotikum (Oxazepam) mit einem Phythopharmakum (Songha Night[®]) verglichen. Nachdem sich in der Oxazepam-Pilotstudie ein Effekt von Oxazepam zeigte, konnte dies in der Songha Night[®]-Studie weder subjektiv noch objektiv bestätigt werden. Ebenso zeigte auch Songha Night[®] keinen derartigen Hang-Over-Effekt.

5.1 Hintergrund der Studien

Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von Benzodiazepinen und anderen klassischen Hypnotika wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Abhängigkeitspotential etc. verlangen Patienten verstärkt nach alternativen, nebenwirkungsarmen, pflanzlichen Schlafmitteln wie beispielsweise Baldrian-Melisse-Präparate. So berichten Merritt et al. davon, dass im vergangenen Jahrzehnt die Einnahme pflanzlicher Präparate (Phythopharmaka) von 2,5 % auf 12,4 % zugenommen habe (Merritt et al., 2000). Solche Mittel besitzen kein Abhängigkeitspotential und auch keine Gewöhnungseffekte, allerdings wurde noch nie untersucht, ob pflanzliche Sedativa Hang-Over-Effekte nach sich ziehen. Die Klärung dieser Frage war Ziel der Songha[®] Night-Studie.

Zuvor sollte in der Oxazepam-Pilotstudie die Frage geklärt werden, inwieweit Hang-Over-Effekte, also die Nachwirkungen eines Medikamentes am Tag nach Verabreichung der Medikation am Abend zuvor, mittels PST erfassbar sind. Auch sollte untersucht werden, wie diese Effekte sich gegebenenfalls im weiteren Verlauf der ersten Tageshälfte verhalten.

In mehreren Studien mit dem PST konnte bereits gezeigt werden, dass verschiedene Pharmaka einen Effekt auf den PUI haben (Huron et al., 2002; Phillips et al., 2000 a; Phillips et al., 2000 b). Im Gegensatz zu den beiden hier

dargestellten Hang-Over-Studien wurden jedoch akute Effekte zwei bis drei Stunden nach Applikation des Medikamentes gemessen.

5.2 Kritische Reflexion der Methoden

5.2.1 Studiendesigns

Für die Oxazepam-Pilotstudie wurde ein offenes Studiendesign verwendet, um Kosten und Zeit zu sparen. Hierbei wurde eine gewisse Voreingenommenheit und Erwartungshaltung der Probanden bezüglich eines Effektes von Oxazepam in Kauf genommen, da keine massiven Auswirkungen auf das physiologische Maß In PUI zu erwarten waren. Für die Songha[®] Night-Studie wählten wir eine Durchführung nach den international anerkannten GCP-Standards (Good Clinical Practice), um mögliche Fehlerquellen so gering wie möglich zu halten und den Anforderungen des Sponsors gerecht zu werden.

Vor diesem Hintergrund ist den Ergebnissen der Hauptstudie aus methodischen Gründen ein höheres Gewicht zu geben.

5.2.2 PST

Der PST wurde als objektives Messverfahren verwendet, da es günstige Voraussetzungen mit sich bringt. Er kombiniert Objektivität, geringen Personalaufwand und eine kurze Messdauer von elf Minuten, wodurch eine breite Anwendung möglich ist. Des Weiteren liegt bereits eine umfangreiche Prüfung testtheoretischer Gütekriterien wie Objektivität, Reliabilität und Validität vor.

Es gab drei verschiedene Messzeiten am Vormittag, zwischen denen am gleichen Messtag eine geringe Variabilität zu erwarten war (Bittner, 2004). Gleiches zeigten Voruntersuchungen für die Variabilität bei Messungen im Abstand von mehreren Tagen bzw. drei Monaten (Bittner, 2004). Deshalb war davon auszugehen, dass medikationsbedingte Unterschiede mit dem PST feststellbar sind. Aufgrund der guten Korrelationen zwischen den beiden

subjektiven Maßen VAS Schläfrigkeit und SSS mit dem objektiven Maß In PUI in der Songha[®] Night-Studie bewährte sich das Verfahren des PST nun auch in einer Medikamentenstudie unter Doppeltblind-Bedingungen.

Mit dem Verfahren konnten außerdem vor kurzer Zeit auch Effekte von unterschiedlichen Schichtdauern (Durst et al, 2004) und Schlafrestriktion bei Ärzten im Bereitschaftsdienst gezeigt werden (Wilhelm B. et al, 2004).

5.2.3 SSS und VAS

SSS und VAS sind weit verbreitete Methoden, um subjektive Schläfrigkeit zu erfassen (Moldofsky, 1992; Weeß et al., 2000). Beide Skalen erfordern einen geringen Zeitaufwand, sind leicht durchführbar und im Allgemeinen gut verständlich. Subjektive Verfahren implizieren grundsätzlich eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Erwartung der jeweils befragten Person.

5.2.4 PSQI

Der PSQI ist ein weit verbreiteter, valider Fragebogen zur retrospektiven Erfassung der subjektiven Schlafgewohnheiten und -störungen und wurde als Screeningmethode verwendet, um keine Probanden mit relevanten Schlafstörungen in die Songha[®] Night-Studie aufzunehmen. Im Zuge der Probandenrekrutierung konnten zwei Personen wegen zu hoher PSQI Werte nicht an dieser Studie teilnehmen, was diesen weit verbreiteten Test in seiner Validität bestätigt. Der Cut-off-Wert lag in unserer Untersuchung bei größer sieben; dies wurde auch bereits in anderen Studien so praktiziert (Fichtenberg et al., 2001). Allerdings gibt es auch mehrere Studien, in denen ein Cut-off-Wert von fünf angewendet wurde (Buysse et al., 1989; Wittchen et al., 2001), wodurch sich die Frage stellt, ob er in der Songha[®] Night-Studie evtl. zu großzügig kalkuliert war. Dagegen spricht jedoch die Tatsache, dass die PUI-Werte des Probandenkollektivs (Mittelwerte In PUI Baseline Songha[®] Night 1,7447; Baseline Oxazepam 1,7983; Baseline Plazebo 1,7795) vergleichbar mit denen der Normwertstudie (Mittelwert In PUI 1,50) sind (Wilhelm B. et al., 2001 a).

Zu überlegen wäre, den Cut-off-Wert in künftigen Studien trotzdem sicherheitshalber von größer sieben auf fünf herunter zu setzen, wodurch ein Probandenkollektiv noch etwas stärker in Richtung „schlafgesund“ verschoben werden könnte. Ein Nachteil hierbei könnte aufgrund der höheren Anforderungen in einer möglicherweise schwierigeren Rekrutierung von Probanden liegen. Allerdings wäre dies für die Songha[®] Night-Studie kein Problem gewesen, da von 54 Probanden bei einem Cut-off-Wert von fünf nur zwei nicht hätten teilnehmen können.

5.3 Kritische Reflexion der Ergebnisse

In der Oxazepam-Pilotstudie zeigten sich erwartungskonforme Ergebnisse in Form einer In PUI-Erhöhung unter 10 mg Oxazepam im Vergleich zur Ausgangsmessung ohne Medikation; dies trifft in gleicher Weise auf das Ausmaß des Effektes zu, der im Mittel 0,31 (In PUI) betrug. Auch die Werte der beiden subjektiven Skalen SSS und VAS waren unter Oxazepam erhöht, allerdings zeigten sich die Korrelationen mit dem objektiven Maß In PUI nur schwach ausgeprägt, was überrascht, da es sich um eine offene Studie handelte. Durch das Wissen der Probanden, wann sie Oxazepam eingenommen hatten, hätte man eher Angaben erhöhter Schläfrigkeit erwartet.

In der Songha[®] Night-Studie zeigte sich nach einwöchiger Behandlung mit Songha[®] Night erwartungsgemäß während der ersten Tageshälfte kein Hang-Over-Effekt, weder objektiv im In PUI noch in den beiden subjektiven Skalen VAS Schläfrigkeit und SSS. Songha[®] Night war weder Plazebo noch Oxazepam gegenüber unterlegen, jedoch konnte die Hypothese der Überlegenheit gegenüber Oxazepam nicht bestätigt werden. Generell jedoch waren nur minimale Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Behandlungsphasen Songha[®] Night, Oxazepam und Plazebo sowie zu den drei unterschiedlichen Messzeitpunkten (8:00 Uhr, 9:30 Uhr und 11:00 Uhr) im In PUI und den subjektiven Skalen zu erkennen. Hierbei stimmten die Veränderungen der subjektiven Schläfrigkeit unter allen drei Medikationen gut mit den Veränderungen des In PUI überein. Die interindividuellen (positiven)

Korrelationen zwischen Veränderungen der subjektiven und objektiven Maße durch Medikation zeigten sogar im Vergleich zu bisherigen PST-Studien besonders hohe Korrelationskoeffizienten (s. Kap. 4.2.8).

Der in der Oxazepam-Pilotstudie festgestellte Hang-Over-Effekt unter 10 mg Oxazepam (s. Kap. 3.3) konnte somit in der Songha[®] Night-Studie nicht bestätigt werden, weswegen Oxazepam als Positivkontrolle in der klinischen Studie 582.2 scheiterte. Als mögliche Ursachen dieser Tatsache kommen verschiedene Punkte in Betracht. So ist als erstes das offene Studiendesign im Pilotversuch, welches unter Umständen auch ein physiologisches Maß in unbekanntem Umfang beeinflussen könnte, zu nennen. Allerdings würde man in diesem Fall durch die Erwartungshaltung der Probanden bessere Korrelationen zwischen subjektiver und objektiver Schläfrigkeit in der Pilotstudie gegenüber denen in der Songha[®] Night-Studie erwarten, was jedoch nicht der Fall war: Die Maße korrelierten in der Pilotstudie nicht (s. Kap. 3.2.4), in der Hauptstudie dagegen sehr gut (s. Kap. 4.2.8).

Ein weiterer Punkt mag die geringe Anzahl von Probanden im Pilotversuch (n=10) sein sowie eine zufallsbedingte Selektion dieser Gruppe bezüglich des Ansprechens auf Oxazepam (responder gegenüber non-responder). Allerdings war keine eindeutige Zuordnung zu Verhaltensgruppen erkennbar.

Die Compliance könnte in der Pilotstudie unter Umständen besser gewesen sein als in der Hauptstudie, da die Teilnehmer überwiegend aus dem persönlichen Bekanntenkreis der Arbeitsgruppe stammten und somit von einer guten Motivation ausgegangen werden kann. In der Hauptstudie war aufgrund der Sicherheitshinweise und Anleitung in der Medikation die Besonderheit des siebten Tages und somit die Tatsache, dass an irgendeinem siebten Tag Oxazepam gegeben wird, klar und offensichtlich und sicherlich teilweise mit unangenehmen Erwartungen der Studienteilnehmer verbunden. Es gab keine objektive Kontrollmöglichkeit (Blutentnahme, Verabreichung der Medikation im Labor), ob die Medikation des siebten Tages auch tatsächlich eingenommen wurde, es wurden lediglich die zurückgebrachten Tabletten gezählt. Deswegen sind solche Gründe nicht auszuschließen. Des Weiteren kommen als Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse technische Fehler in Randomisierung und

Medikamentenherstellung in Betracht. Dem wurde nachgegangen, es wurden keine Unregelmäßigkeiten festgestellt.

Auch die Frage, ob die 10 mg-Oxazepam-Dosierung zu niedrig gewählt war, war diskutiert worden. Dafür bestand jedoch nach den Ergebnissen der Pilotstudie kein Grund. Auch hätte ein stärkeres bzw. länger wirksames Benzodiazepin verwendet werden können, wobei dies wegen der Verhältnismäßigkeit gegenüber Songha[®] Night sowie Vergleichsmöglichkeiten der Indikation von Beginn an nicht in Frage kam.

Nach Gegenüberstellen der Ergebnisse und Abklärung möglicher Hintergründe interpretieren wir die Konstellation so, dass die Oxazepam-Pilotstudie wohl einen zufallsbedingten Effekt zeigte. Da Hang-Over-Effekte dieser Dosierung mit dem PST zuvor noch nie untersucht worden waren, gab es keine Vergleichsstudien, welche die Ergebnisse der Pilotstudie relativiert oder in Frage gestellt hätten.

5.4 Schlußfolgerungen

Der Begriff „Hang-Over-Effekt“ ist in der Literatur inkonsistent beschrieben. So stellt sich die Frage, ob sich Hang-Over-Effekte eher im Bereich der Schläfrigkeit oder doch eher in dem der Müdigkeit abspielen. Wenn tatsächlich Sedierung, also eine unmittelbare Nachwirkung der untersuchten Substanz, unter diesem Effekt verstanden werden soll, müsste man diese mit der Methode des PST auch finden können, umso mehr, da sedierende Effekte von Pharmaka in mehreren PST-Studien gezeigt werden konnten (Huron et al., 2002; Phillips et al., 2000 a; Phillips et al., 2000 b). Johannes et al. fanden nach Einnahme von 30 mg Oxazepam bei ihren Probanden mittels EEG zwar keine Leistungseinbußen (ERPs, event-related brain potentials als Indikator für Leistungsfähigkeit), jedoch eine geringere Reaktion auf gemachte Fehler (ERNs, error-related negativity als Indikator für die Reaktion auf gemachte Fehler), also einen Effekt, der sich mehr in psychischen Bereichen abspielt (Johannes et al., 2001). Auch Huron et al. zeigten in einem Versuch, dass bestimmte kognitive Prozesse sich unter Lorazepam verschlechterten. Hierbei bekamen elf

Probanden eine Liste mit französischen Wörtern präsentiert, die sie sich einprägen sollten. Anschließend sollten sie versuchen, 2,5 und 3 Stunden nach Medikationseinnahme (verschiedene Dosierungen von Lorazepam sowie Plazebo) die französischen Wörter mittels der drei Antwortmöglichkeiten „remember“, „know“ und „guess“ wieder zu erkennen; unter den Wörtern waren auch solche, die sie zuvor nicht gesehen hatten („Störwörter“). Dieses Wiedererkennen verschlechterte sich mit steigender Dosierung von Lorazepam im Vergleich zu Plazebo (Huron et al., 2002).

Solche Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch Substanzen der Benzodiazepingruppe unter Umständen selektiv bestimmte kognitive Funktionen oder psychische Einstellungen verändert werden. Ein solcher Prozess könnte somit durchaus auch noch am Morgen nach abendlicher Einnahme bestehen, dies wurde in unseren Untersuchungen nicht überprüft. Ein Hang-Over-Effekt in Form von Sedierung liegt aber eindeutig nicht vor.

Es wäre interessant, weitere Medikamente der Benzodiazepingruppe oder andere klassische Hypnotika hinsichtlich der Frage eines Überhangeffektes mit dem PST und kognitiven Tests zu prüfen, um dadurch Aufschluss über das Vorliegen und die Art des Hang-Over-Effektes zu bekommen.

Eine weitere offene Frage war die nach einer evtl. unzureichenden Dosierung von Oxazepam. Diese wurde zwischenzeitlich in einem noch nicht veröffentlichten Dissertationsprojekt von Renate Kellert geprüft (Vergleich von 10 mg und 30 mg Oxazepam sowie Plazebo). Auch hier konnte mittels PST kein Hang-Over-Effekt gefunden werden, lediglich die VAS Schläfrigkeit (im Gegensatz zur SSS) war unter Oxazepam 30 mg knapp signifikant erhöht. Somit deuten auch diese Ergebnisse darauf hin, dass sich die Nachwirkungen von Oxazepam – wenn überhaupt – eher in psychischen Bereichen abspielen könnten, nicht aber in Form von Sedierung bestehen.

6 Zusammenfassung

6.1 Einleitung

Klassische Hypnotika haben wohl bekannte Nebenwirkungen wie beispielsweise Konzentrationsstörungen am Tag nach der Einnahme. Es existieren allerdings keine objektiven Untersuchungen, die die Existenz und das Ausmaß eines solchen Hang-Over-Effektes zeigten. Die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen wurde in der Medikation bei Tage (d.h. akute Effekte) bereits mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST, AMTech, Weinheim) nachgewiesen (Huron et al, 2002).

In den beiden vorliegenden Studien wurde die gleiche Methode angewandt, um Hang-Over-Effekte bei gesunden Probanden nach Einnahme von 10 mg Oxazepam (offene Pilotstudie) bzw. von 120 mg Baldrian und 80 mg Zitronenmelisse (Songha[®] Night, Pharmaton SA, Lugano, Schweiz) in Tablettenform, verglichen mit 10 mg Oxazepam und Plazebo (Songha[®] Night-Studie), nachzuweisen.

6.2 Methoden

6.2.1 Studiendesigns

Für die Oxazepam-Pilotstudie wurde ein offenes Studiendesign gewählt.

Bei der Songha[®] Night-Studie handelte es sich um eine doppelblinde, „double-dummy“ (Verwendung von Plazebos sowohl für Oxazepam als auch für Songha[®] Night), plazebokontrollierte Cross-over Studie nach GCP-Standard (Good Clinical Practice).

6.2.2 Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST)

Die objektive Methode des PST besteht in einer elfminütigen Messung spontaner Pupillenoszillationen in Dunkelheit mit monokularer Infrarot-Video-Pupillographie. Die Untersuchung findet unter Genussmittelkarenz nach einer Vorbereitungsphase motorischer Ruhe statt. Wichtig sind die Vermeidung von Lichteinflüssen und akustischen Reizen. Das Messergebnis erhält man direkt nach Messende in Form des PUI (Pupillenunruheindex); hierbei bedeuten höhere Werte vermehrte Tagesschläfrigkeit.

6.2.3 Subjektive Skalen

In den Studien kamen zwei subjektive Skalen zur Erfassung der Schläfrigkeit zum Einsatz: Zum einen eine VAS (Visuelle Analogskala), zum anderen die deutsche Übersetzung der SSS (Stanford Schläfrigkeitsskala). Eine weitere VAS, die die Schlafqualität der vorangegangenen Nacht erfassen sollte, wurde ebenfalls verwendet.

6.2.4 Probanden und Studienablauf

An der Oxazepam-Pilotstudie nahmen zehn gesunde, männliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von 29,1 Jahren teil. Diese wurden an zwei Tagen mit einer Woche Abstand zu drei verschiedenen Zeitpunkten (08:00 Uhr, 09:30 Uhr und 11:00 Uhr) untersucht, einmal nach abendlicher Einnahme von 10 mg Oxazepam und einmal ohne Medikation. Zu jedem Messzeitpunkt wurde eine PST-Messung durchgeführt, des Weiteren wurden die beiden subjektiven Skalen VAS Schläfrigkeit und SSS erhoben, zusätzlich jeweils nach der ersten Tagesmessung auch noch die VAS Schlafqualität.

In die Songha[®] Night-Studie wurden 54 Probanden aufgenommen, 33 Frauen und 21 Männer mit einem Durchschnittsalter von 34,9 Jahren. Sie wurden in randomisierter Reihenfolge den drei unterschiedlichen Behandlungsphasen (10 mg Oxazepam, Songha[®] Night und Plazebo) zugeordnet, die jeweils eine Woche dauerten, gefolgt von einer Woche Wash-out. Der Ablauf der einzelnen Messvormittage gestaltete sich identisch wie in der Oxazepam-Pilotstudie (s.o.).

6.2.5 Analysen

In der Oxazepam-Pilotstudie wurde für die Parameter In PUI, SSS und VAS nach deskriptiver Statistik eine ANOVA angewandt, die Differenzen der Parameter durch die Messbedingungen wurden mittels gepaarter t-Tests analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% gesetzt ($p < 0,05$).

Die hierarchisch aufgestellten Hypothesen der Songha[®] Night-Studie (Nicht-Unterlegenheit von Songha[®] Night gegenüber Plazebo, gefolgt von dessen Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit gegenüber Oxazepam) wurden mit einem Differenzbereich von 0,2 am In PUI geprüft. Die Differenzen Behandlung minus Ausgangsmessung bzgl. In PUI und VAS wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) getestet, zur Auswertung der SSS wurde der Wilcoxon-Rangsummentest herangezogen. Die Korrelationen zwischen In PUI und den verwendeten subjektiven Skalen wurden mit Pearsons-Korrelationskoeffizienten analysiert.

6.3 Ergebnisse

In der Oxazepam-Pilotstudie konnte der gesuchte Effekt von Oxazepam in Form einer Erhöhung der In PUI-Werte gefunden werden.

In der Songha[®] Night-Studie konnten die Hypothesen der Nicht-Unterlegenheit von Songha[®] Night gegenüber Plazebo und Oxazepam bestätigt werden, nicht jedoch die der Überlegenheit gegenüber Oxazepam ($n=53$, least square means Behandlung – Baseline: Songha[®] Night 0,0609, Oxazepam -0,0190, Plazebo -0,0064). Sämtliche Substanzen zeigten nur subtile Veränderungen, auch die beiden subjektiven Skalen VAS und SSS zeigten keine Zunahme unter Medikation. Die Differenzen zur Ausgangsmessung zwischen In PUI und VAS/SSS korrelierten bei Betrachtung aller drei Bedingungen sehr gut ($n=53$, mittlerer Korrelationskoeffizient für In PUI/VAS 0,44; zu acht von neun Zeitpunkten signifikant).

6.4 Diskussion

Das pflanzliche Hypnotikum Songha[®] Night führt nach abendlicher Einnahme während der ersten Tageshälfte weder objektiv noch subjektiv zu einem Hang-Over-Effekt. Die in der Pilotstudie geprüfte Verumkontrolle führte in der Songha[®] Night-Studie nicht zu dem erwarteten Überhangeffekt. Als mögliche Gründe hierfür kommen in Frage: Offenes Studiendesign im Pilotversuch, die geringe Anzahl von Probanden (n=10), zufallsbedingte Selektion dieser Gruppe, zu niedrige Dosierung des Benzodiazepins. Einige Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse wurden überprüft und bestätigten sich nicht. Am ehesten sind die Ergebnisse der Pilotstudie als zufallsbedingt aufzufassen. Das Konzept des Hang-Over-Begriffes scheint diskussionswürdig, jedenfalls liegt er nach 10 mg Oxazepam nicht in Form von Sedierung vor.

7 Literaturverzeichnis

Aserinsky E, Kleitman N (1953)
Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep.
Science 118, 273-274

Balderer E, Borbély AA (1985)
Effect of valerian on human sleep.
Psychopharmacology 87, 406-409

Barbur JL, Thomson WD (1987)
Pupil response as an objective measure of visual acuity.
Ophthalmic Physiol Opt 7, 425-429

Barbur JL, Harlow AJ, Sahraie A (1992)
Pupil response to stimulus structure, colour and movement.
Ophthalmic Physiol Opt 12, 137-141

Berger H (1929)
Über das Elektroenzephalogramm des Menschen.
Arch Psychiatr Nervenkr 87, 527-540

Birbaumer N, Schmidt RF (1999)
Biologische Psychologie.
4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg

Bittner E (2004)
Variabilität der spontanen Pupillenoszillationen.
Inaugural-Dissertation der Medizinischen Fakultät Tübingen

Bliwise D, Seidel W, Greenblatt DJ, Dement W (1984)
Nighttime and daytime efficacy of flurazepam and oxazepam in chronic insomnia.
Am J Psychiatry 141, 191-195

Bouma H, Baghuis LCJ (1971)
Hippus of the pupil: Periods of the slow oscillations of unknown origin.
Vision Res 11, 1345-1351

Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989)
The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research.
Psychiatric Res 28, 193-213

- Cerny A, Schmid K (1999)
Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study).
Fitoterapia 70, 221-228
- Cibis GW, Campos EC, Aulhorn E (1977)
Pupillomotor latent period.
Vision Res 17, 737-738
- Crawford BH (1936)
The dependence of pupil size upon external light stimulus under static and variable conditions.
Proc R Soc Lond B Biol Sci 121, 376-395
- Dement WC, Kleitman N (1957)
Cyclic variations in EEG during sleep and their relations to eye movements, body motility and dreaming.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 9, 673-690
- Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, Kamei Y (2000)
Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subject.
Psychiatry Res 97, 165-172
- Dordain G, Puech AJ, Simon P (1981)
Triazolam compared with nitrazepam and with oxazepam in insomnia: two double-blind, crossover studies analyzed sequentially.
Br J Clin Pharmacol 11, 43-49
- Dressing H, Riemann D, Löw H, Schredl M, Reh C, Laux P, Müller WE (1992)
Baldrian-Melisse-Kombinationen versus Benzodiazepin- Bei Schlafstörungen gleichwertig?
Therapiewoche 42, 726-736
- Dressing H, Köhler S, Müller WE (1996)
Verbesserung der Schlafqualität mit einem hochdosierten Baldrian-Melisse-Präparat.
Psychopharmakotherapie 3, 123-130
- Duchna HW, Grote L, Andreas S, Schulz R, Wessendorf TE, Becker HF, Clarenbach P, Fietze I, Koehler U, Nachtmann A, Randerath W, Raschke K, Rühle KH, Sanner B, Schäfer H, Staats R, Röpfer V und AG Kreislauf und Schlaf der DGSM (2003)
Sleep-disordered breathing and cardio- and cerebrovascular diseases: 2003 update of clinical significance and future perspectives.
Somnologie 7, 101-121

Durst W, Widmann A, Wilhelm B, Otto G (2004)
Wie müde macht Tunnelbau? Pupillographische Schläfrigkeitsswerte nach unterschiedlicher Schichtdauer.
Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Unfallmedizin ASU 38, 4

Emser W, Bartylla K (1991)
Verbesserung der Schlafqualität. Zur Wirkung von Kava-Extrakt WS 1490 auf das Schlafmuster bei Gesunden.
TW Neurologie/Psychiatrie 5, 636-642

Fichtenberg NL, Putnam SH, Mann NR, Zafonte RD, Millard AE (2001)
Insomnia screening in postacute traumatic brain injury: utility and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index.
Am J Phys Med Rehabil 80, 339-345

Gentili A, Weiner DK, Kuchibhatla M, Edinger JD (1995)
Test-retest reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index in nursing home residents (letter).
Journal of the American Geriatric Society 43, 1317-1318

Grünberger J, Linzmayer L, Cepko H, Saletu B (1986)
Pupillometrie im psychopharmakologischen Experiment.
Arzneim-Forschung/ Drug Res 36, 141-146

Grünberger J, Linzmayer L, Cepko H, Saletu B (1987)
Lichtevozierte dynamische Pupillometrie zur Differenzierung psychotroper Substanzen.
Arzneim-Forschung/ Drug Res 37, 357-360

Grünberger J, Linzmayer L, Grünberger M, Saletu B (1994)
Einen neue Methode zur Messung der zentralen Aktivierung: Fourieranalyse der Pupillenoszillationen bei depressiven Patienten.
Wien Klin Wochenschr 106, 164-170

Harms H (1949)
Grundlagen, Methodik und Bedeutung der Pupillenperimetrie für die Physiologie und Pathologie des Sehorgans.
Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol 149, 1-48

Harrer G, Schulz V (1994)
Clinical investigation of the antidepressant effectiveness of Hypericum.
J Geriatr Psychiatry Neurol. 7 (Suppl 1), 6-8

Hertz G, Spielmann AJ, Hakerem G, Pressmann M (1988)
Pupillometry and MSLT: The effects of napping on pupil indicators of sleepiness.
Sleep Res 17, 22

- Hoddes E, Dement WC, Zarcone V (1972)
The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS).
Psychophysiology 9, 150
- Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC (1973)
Quantification of sleepiness: A new approach.
Psychophysiology 10, 431-436
- Horne J, Reyner L (1999)
Vehicle accidents related to sleep: a review.
Occup Environ Med 56, 289-294
- Hourdaki J, Giakoumaki S, Armenaki A, Grinakis V, Bitsios P (2003)
Fear-inhibited light reflex: Effects of conditioned stimulus light intensity and fear stimulus modality.
25. Pupillenkolloquium, Kreta, 2003
- Huron C, Giersch A, Danion JM (2002)
Lorazepam, sedation, and conscious recollection: a dose-response study with healthy volunteers.
International Clinical Psychopharmacology 16, 1-9
- ICSD (International classification of sleep disorders) (1990)
American Sleep Disorders Association. Diagnostic Classification Steering Committee. Kansas: Allen Press.
- ICSD-R - International classification of sleep disorders (1997)
Diagnostic and coding manual. Diagnostic Classification Steering Committee, Chairman M.J. Thorpy. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association.
- Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Dengler R, Münte TF (2001)
Oxazepam alters action monitoring.
Psychopharmacology 155, 100-106
- Jones R (1990)
Do women and myops have larger pupils?
Invest Ophthalmol Vis Sci 31, 1413-1415
- Kamm – Kohl AV, Jansen W, Brockmann P (1984)
Moderne Baldriantherapie gegen nervöse Störungen im Senium.
Med Welt 35, 1450-1454
- Kinzler E, Krömer J, Lehmann E (1991)
Wirksamkeit eines Kava-Spezial-Extraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese. Doppelblind- Studie gegen Plazebo über 4 Wochen.
Arzneimittelforschung 41, 584-588

- Körner A, Wilhelm B, Lüdtke H, Wilhelm H (1998)
Pupillographic sleepiness test in normals.
Sleep Suppl 21, 53
- Korczyn AD, Laor N, Nemet P (1976)
Sympathetic pupillary tone in old age.
Arch Ophthalmol 94, 1905-1906
- Kozena L, Frantik E, Horvath M (1995)
Vigilance impairment after a single dose of benzodiazepines.
Psychopharmacol 119, 39-46
- Lavie P (1979)
Ultradian rhythms in alertness - a pupillometric study.
Biol Psych 9, 49-62
- Lichstein KL, Johnson RS, Gupta SS, O'Laughlin DL, Dykstra TA (1992)
Are insomniacs sleepy during the day ? A pupillometric assessment.
Behav Res Ther 30, 283-292
- Lichstein KL, Johnson RS (1994)
Pupillometric discrimination of insomniacs.
Behav Res Ther 32, 123-129
- Lindahl O, Lindwall L (1989)
Double blind study of a valerian preparation.
Pharmacol – Biochem – Behav. 32, 1065-1066
- Loewenfeld IE (1958)
Mechanisms of reflex dilation of the pupil.
Doc Ophthalmol 12, 185-448
- Loewenfeld IE (1972)
Pupillary changes related to age.
In: Topics in Neuro-ophthalmology (Thompson HS, Daroff R, Frisen L, Glaser JS, Sanders MD, Hrsg.)
Williams and Wilkins, Baltimore
- Loewenfeld IE (1993)
The pupil. Anatomy, Physiology and Clinical Applications.
Vol. 1, Wayne State University Press, Detroit
- Loomis AL, Harvey EN, Hobast G (1937)
Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials.
J Exp Psychol 21, 127-144

- Lowenstein O, Loewenfeld IE (1958)
Electronic pupillography: A new instrument and some clinical applications.
Arch Ophthalmol 59, 352-363
- Lowenstein O, Feinberg R, Loewenfeld IE (1963)
Pupillary movements during acute and chronic fatigue.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2, 138-157
- Lowenstein O, Loewenfeld IE (1964)
The sleep-waking cycle and pupillary activity.
Ann N Y Acad Sci 117, 142-156
- Lüdtke H, Wilhelm B, Adler M, Schaeffel F, Wilhelm H (1998)
Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary fatigue waves.
Vision Research 38, 2889-2896
- Lüdtke H, Körner A, Wilhelm B, Wilhelm H (2000)
Reproduzierbarkeit des pupillographischen Schläfrigkeitstests bei gesunden Männern.
Somnologie 4, 170-172
- Martin J, Matthews A, Martin F, Kirkby KC, Alexander J, Daniels B (2002)
Effects of lorazepam and oxazepam on perceptual and procedural memory functions.
Psychopharmacol 164, 262-267
- Mayer G, Kotterba S (2004)
Parasomnien im Erwachsenenalter.
Dtsch Arztebl 101, A 2323-2328 (Heft 34-35)
- McLaren JW, Erie JC, Brubaker RF (1992)
Computerized analysis of pupillograms in studies of alertness.
Invest Ophthalmol Vis Sci 33, 671-676
- McLaren JW, Fjerstad, WH, Ness AB, Graham MD, Brubaker RF (1995)
New video pupillometer.
Optical Engineering 34, 676-683
- Merritt SL, Keegan AP, Mercer PW (1994)
Artifact management in pupillometry.
Nurs Res 43, 56-59
- Merritt SL, Gyllenhaal C, Peterson SD, Block KI, Gochenour T (2000)
Herbal remedies: Efficacy in controlling sleepiness and promoting sleep.
Nurse Practitioner Forum 11, 87-100

Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC, Dinges DF, Graeber RC (1988)

Catastrophes, sleep and public policy: Consensus report.
Sleep 11, 100-109

Möller HJ, Ulm K, Glöggler A (1993)

Kavain als Hilfe beim Benzodiazepin – Entzug .
Psychiatrie für die Praxis 17, 259-266

Möller HJ, Laux G, Deister A (2001)

Psychiatrie und Psychotherapie.
2. Aufl., Georg Thieme Verlag

Moldofsky H (1992)

Evaluation of daytime sleepiness.
Clin Chest Med 13, 417-425

Müller-Jensen A, Hagenah R (1978)

Simultaneous Recording of Pupillary Hippius and EEG-Report of a case.
J Neurol 217, 213-218

Nachtmann A, Hajak G (1996)

Phytopharmaka zur Behandlung von Schlafstörungen.
Internist 37, 743-749

Neugebauer P (2000)

Klinische Anwendung des pupillographischen Schläfrigkeitstests bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom. Möglichkeiten zur Modifizierung von Messablauf und Auswerteverfahren.

Inaugural-Dissertation der Medizinischen Fakultät Tübingen

Newman J, Broughton R, Dunham DW (1989)

Pupillometric assessment of excessive daytime sleepiness (EDS) in narcolepsy-cataplexy.

Sleep Res 18, 276

Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000)

Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension.

The New England Journal of medicine 342, 1378-1384

Phillips MA, Szabadi E, Bradshaw CM (2000 a)

Comparison of the effects of clonidine and yohimbine on spontaneous pupillary fluctuations in healthy human volunteers.

Psychopharmacology 150, 85-89

Phillips MA, Bitsios P, Szabadi E, Bradshaw CM (2000 b)
Comparison of the antidepressants reboxetine, fluvoxamine and amitriptyline upon spontaneous pupillary fluctuations in healthy human volunteers.
Psychopharmacology 149, 72-76

Pohl A, Cassel W, Dugnus D, Peter JH, Wilhelm B, Lüdtke H (1998)
Tagesmüdigkeit – Vergleich von verschiedenen Testverfahren bei Patienten mit SBAS.
Somnologie Suppl 2, 43

Pschyrembel (1994)
Medizinisches Wörterbuch.
257. Aufl., Verlag Walter de Gruyter

Schiefer U, Wilhelm H, Zrenner E, Burk A (2004)
Praktische Neuroophthalmologie
2. Aufl., Kaden Verlag, Heidelberg

Schmidt HS, Jackson EI, Knopp W (1981)
Electronic Pupillography (EPG): Objective assessment of sleepiness and differentiation of disorders of excessive somnolence.
Sleep Res 10, 48

Schulz H, Jobert M (1993)
Der Einfluss von Johanniskraut-Extrakten auf das Schlaf-EEG bei älteren Probandinnen.
Nervenheilkunde 12, 323-327

Schulz H, Stolz C, Müller J (1994)
The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study.
Pharmacopsychiat. 27, 147-151

Volz HP, Hänsel R (1995)
Hypericum (Johanniskraut) als pflanzliches Antidepressivum.
Psychopharmakotherapie 2, 61-67

Streicher P (2002)
Pupillographie zur objektiven Messung von Schläfrigkeit – ein Schlafentzugsversuch.
Inaugural- Dissertation der Medizinischen Fakultät Tübingen

Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L (1981)
Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares.
Lancet 18, 862-865

- Szabadi E, Bradshaw CM (1996)
Autonomic pharmacology of α 2-adrenoceptors.
J Psychopharmacol 10, 6-18
- Thompson HS, Corbett JJ, Cox TA (1981)
How to measure the relative afferent papillary defect.
Surv Ophthalmol 26, 39-42
- Thompson HS, Franceschetti AT, Thompson PM (1971)
Hippus. Semantic and historic considerations of the word.
Am J Ophthalmol 71, 1116-1120
- Thompson HS, Corbett JJ, Cox TA (1981)
How to measure the relative afferent pupillary defect.
Surv Ophthalmol 26, 39-42
- Thompson HS (1995)
Interview.
Schwäbisches Tagblatt, 7.9.1995 (1995)
- Trepel M (1999)
Neuroanatomie. Struktur und Funktion.
2. Aufl., Urban & Fischer, München-Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm
- Volkerts ER, van Laar MW, van Willigenburg APP, Plomp TA, Maes RAA (1992)
A comparative study of on-the-road and simulated driving performance after nocturnal treatment with lormetazepam 1 mg and oxazepam 50 mg.
Human Psychopharmacol 7, 297-309
- Weeß HG, Lund R, Gresele C, Böhning W, Sauter C, Steinberg R, Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (1998)
Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit. Die Messung müdigkeitsbezogener Prozesse bei Hypersomnien. Theoretische Grundlagen.
Somnologie 2, 32-41
- Weeß HG, Sauter C, Geisler P, Böhning W, Wilhelm B, Rotte M, Gresele C, Schneider C, Schulz H, Lund R, Steinberg R und die Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2000)
Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit – Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien.
Somnologie 4, 20-38

- Wiesenauer M, Kerckhoff A (2003)
Phytopraxis.
1. Aufl., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- Wilhelm B, Wilhelm H (1994)
Die Pupille als Schlaf-Wach-Indikator. Diagnose der Einschlafgefährdung mittels Pupillographie.
Z prakt Augenheilkd 15, 185-189
- Wilhelm B, Wilhelm H (1995)
Pupillenverhalten verrät Übermüdung.
Z f Verkehrssicherheit 41, 116-118
- Wilhelm B, Wilhelm H, Lüdtker H, Adler M, Streicher P (1996 a)
Pupillographie zur objektiven Vigilanzprüfung. Methodische Probleme und Lösungsansätze.
Ophthalmologie 93, 446-450
- Wilhelm B, Wilhelm H, Streicher P, Lüdtker H, Adler M (1996 b)
Pupillographie als objektiver Vigilanztest.
Wien Med Wochenschr 146, 387-389
- Wilhelm B, Wilhelm H, Lüdtker H, Streicher P, Adler M (1998 a)
Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects.
Sleep 21, 258-265
- Wilhelm B, Lüdtker H, Widmaier D, Wilhelm H, Rühle KH (1998 b)
Therapy control in sleep apnea patients by means of a pupillographic sleepiness test.
Sleep Suppl 21, 266
- Wilhelm B, Rühle KH, Widmaier D, Lüdtker H (1998 c)
Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest.
Somnologie 2, 51-57
- Wilhelm B, Neugebauer P, Lüdtker H, Hohenstein E, Ederle K, Wilhelm H (1999)
Pupillographischer Schläfrigkeitstest zur Therapiekontrolle beim Schlafapnoe-Syndrom nach drei Monaten nächtlicher Beatmung.
Somnologie 3, 53-56
- Wilhelm B, Körner A, Heldmaier K, Moll K, Wilhelm H, Lüdtker H (2001 a)
Normwerte des pupillographischen Schläfrigkeitstests für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren.
Somnologie 5, 115-120

Wilhelm B, Giedke H, Lüdtke H, Bittner E, Hofmann A, Wilhelm H (2001 b)
Daytime variations in central nervous system activation measured by a
pupillographic sleepiness test.
J Sleep Res 10, 1-7

Wilhelm B, Widmann A, Köhler C, Durst W, Vogt J, Otto G (2004)
Macht Nachtdienst müde? Physiologische Parameter bei Ärzten nach dem
Bereitschaftsdienst.
Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Unfallmedizin ASU 39, 4

Wilhelm H (1991)
Pupillenreaktionen-Pupillenstörungen.
1. Aufl., W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart-Berlin-Köln

Wilhelm H, Lüdtke H, Wilhelm B (1998)
Pupillary fatigue waves: Objective assessment of sleepiness.
Sleep Suppl 21, 62

Wilhelm H, Wilhelm B, Lüdtke H (1999)
Pupillography - principles and applications in basic and clinical research.
In: Kuhlmann J, Böttcher M: Pupillography: Principles, Methods and
Applications.
Vol. 18, W. Zuckerschwerdt Verlag, München-Bern-Wien-New York

Wittchen HU, Krause P, Höfler M, Winter S, Spiegel B, Hajak G, Riemann D,
Pittrow D, Steiger A, Pfister H (2001)
NISAS-2000-die „Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study“.
Nervenheilkunde 20, 4-16

Witte PU, Schenk J, Schwarz JA, Kori-Lindner C (1995)
Ordnungsgemäße klinische Prüfung, Good Clinical Practice
4. Aufl., E. Habrich Verlag, Berlin

Yoss RE, Moyer NJ, Ogle KN (1969 a)
The pupillogramm and narcolepsy. A method to measure decreased levels of
wakefulness.
Neurology 19, 921-928

Yoss RE (1969 b)
The sleepy driver: Test to measure ability to maintain alertness.
Mayo Clin Proc 44, 769-783

Yoss RE, Moyer NJ, Hollenhorst RW (1970 a)
Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness,
drowsiness and sleep.
Neurology 20, 545-554

Yoss RE, Moyer NJ, Hollenhorst RW (1970 b)
Hippus and other spontaneous rhythmic pupillary waves.
Am J Ophthalmol 70, 935-941

Zulley J, Crönlein T, Hell W, Langwieder K (1995)
Einschlafen am Steuer: Hauptursache schwerer Verkehrsunfälle.
Wien Med Wochenschr 145, 473

8 Danksagung

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei Bärbel und Helmut Wilhelm, die mir immer mit Rat und Tat helfend zur Seite standen; durch sie wurde ich in die Welt der Pupillenforscher eingeweiht und bekam die Möglichkeit, auf verschiedenen Kongressen meine Arbeit vorzustellen. Ihre Betreuung hätte nicht besser sein können!

Des Weiteren gilt mein Dank Holger Lüdtkke, Jutta Isensee, Cornelia Köhler Wilhelm Durst, Andrea Wekenmann-Friedrich und Marc Veser für ihre wertvolle Hilfe sowie allen teilnehmenden Probanden.

9 Lebenslauf

Rainer Schnell

Persönliche Informationen

- Geburtsdatum: 19.01.1978
- Geburtsort: Wangen im Allgäu
- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulische Ausbildung

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| 1984 - 1986 | Grundschule Berger-Höhe, Wangen |
| 1986 - 1988 | Grundschule Prassberg, Wangen |
| 1988 - 1997 | Rupert-Ness-Gymnasium, Wangen |
| 1997 | Allgemeine Hochschulreife, Note 2,0 |

Zivildienst

| | |
|-------------|--|
| 1997 - 1998 | Oberschwabenkliniken, Krankenhaus Wangen, Augenabteilung |
|-------------|--|

Tätigkeiten vor dem Studium

| | |
|-------------|---|
| 1999 - 2000 | Jobs bei der Deutschen Post; Laufsport Linder |
|-------------|---|

Universitäre Ausbildung

| | |
|----------------------|--|
| WS 1998/1999 | Studium der Musikwissenschaft, Universität Karlsruhe |
| SS 2000 – WS 2006 | Studium der Medizin, Eberhard-Karls- Universität Tübingen |
| 19.03.2002 | Ärztliche Vorprüfung; Gesamtnote Befriedigend Schriftlicher Teil: Ausreichend Mündlicher Teil: Gut |
| 16.04.2003 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Note Ausreichend |
| 13.09.2005 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Gesamtnote Befriedigend Schriftlicher Teil: Befriedigend Mündlicher Teil: Gut |
| 07.11.2006 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Note Gut |

Klinische Ausbildung

| | |
|----------------------|--|
| 09/2002 | 4-wöchige Famulatur Thoraxchirurgie, Fachkliniken Wangen |
| 09/2003 | 4-wöchige Famulatur Radiologie, Praxis Dr. Labouvie, Leutkirch |
| 02/2004 | 6-wöchige Famulatur Neuroophthal- mologie, Universitätsklinik Tübingen |
| 09/2004 | 4-wöchige Famulatur Orthopädie, Praxis Drs. Diesch, Mast, Neusser, Friedrichshafen |
| 10/2005 – 02/2006 | 1. Tertial des Praktischen Jahres, Wahlfach Orthopädie, Universitätsklinik |

Tübingen

02/2006 –
04/2006

2. Tertial des Praktischen Jahres,
Allgemeinchirurgie, Klinikum Friedrichs-
hafen

04/2006 –
06/2006

2. Tertial des Praktischen Jahres,
Unfallchirurgie, Klinikum Friedrichs-
hafen

06/2006 –
10/2006

3. Tertial des Praktischen Jahres,
Innere Medizin, Klinikum Friedrichs-
hafen

Dissertation

Präsentationen

25. Internationales Pupillenkolloquium,
Kreta, 2003

11. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Schlafforschung und
Schlafmedizin (DGSM), Cottbus, 2003

17. Kongress der European Sleep
Research Society, Prag, 2004

12. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Schlafforschung und
Schlafmedizin (DGSM), Freiburg, 2004

Tätigkeiten neben dem Studium

2000 - 2006

Deutsche Post; Laufsport Linder

2003/2004

Projektassistent der GCP-Studie „Doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Studie zur Beurteilung des Überhangeffektes von 10 mg und 30 mg Oxazepam bei freiwilligen, gesunden Probanden, gemessen mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest“