

**Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen
Abteilung Augenheilkunde II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. E. Zrenner**

**Doppel-blinde, placebo-kontrollierte, randomisierte
Studie zur Beurteilung des Überhangeffektes von
10 mg und 30 mg Oxazepam
bei freiwilligen, gesunden Probanden, gemessen mit
dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Renate Kellert
aus Osnabrück**

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Frau Privatdozentin Dr. B. Wilhelm
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Wiethölter

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Schlaf.....	1
1.1.1 Definition: Schlaf.....	1
1.1.2 Physiologie des Schlafes.....	1
1.1.3 Schlafhygiene.....	2
1.1.3.1 Schlafumgebung.....	2
1.1.3.2 Essgewohnheiten.....	2
1.1.3.3 Bewegung.....	2
1.1.3.4 Stimulanzen.....	3
1.1.3.5 Alkohol.....	3
1.1.4 Schlafstörungen und ihre Therapieansätze.....	3
1.2 Benzodiazepine.....	6
1.2.1 Geschichte und Herkunft.....	6
1.2.2 Wirkungsweise.....	7
1.2.3 Pharmakokinetik.....	7
1.2.4 Pharmakodynamik.....	8
1.2.5 Abhängigkeit und Toleranz.....	10
1.2.6 Akute Vergiftungen.....	11
1.2.7 Interaktionen.....	11
1.2.8 Akute Effekte versus Überhangeffekte.....	11
1.2.8.1 Akute Effekte.....	12
1.2.8.2 Überhangeffekte.....	13
1.3 Wachheit.....	14
1.3.1 ARAS – aufsteigendes retikuläres aktivierendes System.....	14
1.3.2 Aufmerksamkeit.....	14
1.3.3 Schläfrigkeit ist nicht gleich Müdigkeit.....	16
1.3.4 Untersuchungsverfahren zur Messung von Schläfrigkeit.....	16
1.4 Pupille.....	17
1.4.1 Pupillenreaktionen.....	17

1.4.2 Zentrale Hemmung.....	18
1.4.3 Physiologischer Hintergrund von Schläfrigkeitwellen.....	18
1.5 Pupillographie zur Untersuchung von Schläfrigkeit – Stand des Wissens PST.....	19
1.6 Studiengründe und –ziele.....	22
2. Material und Methodik.....	24
2.1 Probanden.....	24
2.1.1 Rekrutierung der Probanden.....	24
2.1.2 Einschlusskriterien.....	24
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	24
2.1.4 Fallzahl.....	25
2.2 Oxazepam.....	26
2.2.1 Dosierung.....	26
2.2.2 Herstellung, Verblindung, Randomisierung.....	26
2.2.3 Pharmakokinetik.....	26
2.2.4 Gegenanzeigen.....	27
2.2.5 Nebenwirkungen.....	27
2.3 Methodik.....	28
2.3.1 Überblick Studienablauf.....	28
2.3.1.1 Ablauf Einzelmessungen.....	30
2.3.2 Pupillographischer Schläfrigkeitstest.....	31
2.3.2.1 Messaufbau und Messsituation.....	31
2.3.2.2 Messalgorithmus.....	32
2.3.2.3 Datenanalyse.....	33
2.3.2.3.1 Artefaktbereinigung und Fast Fourier Transformation....	33
2.3.2.3.2 Pupillenunruheindex (PUI).....	33
2.3.2.4 Rahmenbedingungen.....	34
2.3.2.5 Instruktion.....	35
2.3.3 Weitere Tests und Skalen.....	35
2.3.3.1 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).....	35

2.3.3.2 Stanford Sleepiness Scale = Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS).....	37
2.3.3.3 Visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung der Schläfrigkeit...	38
2.3.3.4 Visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung der Schlafqualität	38
2.3.3.5 Pupillenuntersuchung, Swinging-flashlight-Test.....	39
2.3.4 Statistische Analyse.....	40
2.3.5 Versicherung.....	41
3. Ergebnisse.....	42
3.1 Intent-To-Treat- (ITT) und Per-Protocol- (PP) Population.....	42
3.2 Compliance.....	42
3.3 Pupillen-Unruhe-Index.....	42
3.3.1 Individuelle Verläufe.....	42
3.3.2 Mittelwert über die drei Messzeitpunkte (Primärkriterium).....	43
3.3.3 Unterschiede der Werte zu den drei Messzeitpunkten (Sekundärkriterium)	45
3.4 Amplitudenspektrum.....	47
3.5 VAS 1 (Schläfrigkeit).....	49
3.6 SSS.....	51
3.7 VAS 2 (subjektive Schlafqualität).....	53
3.8 Schlafdauer.....	54
3.9 Interindividuelle Korrelationen der Differenzen.....	55
4. Diskussion.....	57
4.1 Hintergrund der Studie.....	57
4.2 Methodik.....	58
4.3 Kritische Reflexion der Ergebnisse	60
4.4 Schlussfolgerungen.....	61

5. Zusammenfassung.....	63
5.1 Einleitung.....	63
5.2 Methoden.....	63
5.2.1 Studiendesign.....	63
5.2.2 Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST).....	63
5.2.3 Subjektive Skalen.....	64
5.2.4 Probanden und Studienablauf.....	64
5.2.5 Analysen.....	64
5.3 Ergebnisse.....	65
5.4 Diskussion.....	65
6. Literaturverzeichnis.....	66
7. Danksagung.....	73
8. Lebenslauf.....	74

1. Einleitung

1.1 Schlaf

Der Mensch verschläft in der Regel ein Drittel seiner Lebenszeit. Auch wenn jeder Mensch schläft, so ist doch der Schlaf intra- und interindividuell verschieden. Das Phänomen des Schlafes beschäftigt die Menschen seit Beginn der Geschichtsschreibung, und dennoch sind die Einsichten in die Bedeutung des Schlafes noch immer lückenhaft.

1.1.1 Definition: Schlaf

Schlaf ist ein vor allem nachts regelmäßig wiederkehrender physiologischer Erholungsvorgang mit Veränderung der Bewusstseinslage (stark verminderte Spontanaktivität, herabgesetzte Reaktion auf äußere Reize, jedoch im Gegensatz zur Narkose jederzeitige Weckbarkeit) und der Körperfunktionen (Überwiegen des Parasympathikus); der Schlaf-Wach-Rhythmus beruht auf endogenen Aktivitätsschwankungen mit Schrittmachern im ZNS (Pschyrembel, 1998).

1.1.2 Physiologie des Schlafes

Erst in den letzten Jahrzehnten ist es durch technisch aufwändige Untersuchungen gelungen, die komplizierten Mechanismen des Schlafes genauer zu erforschen. Durch elektrophysiologische Messtechniken wie die Elektroenzephalographie, Elektromyographie und Elektrookulographie konnte die Architektur des Schlafes beschrieben werden.

Während im wachen Zustand das EEG hauptsächlich von Alpha- und Beta-Wellen gekennzeichnet ist, dominieren im Schlaf die Delta-Wellen mit hohen Amplituden. Der normale Schlaf besteht aus fünf Schlafstadien (I–V nach Dement und Kleitmann), die in zyklischer Form auftreten. Zwischen den Stadien I-IV des non-REM-Schlafes tritt periodisch das Stadium V, die REM-Phase (REM = Rapid Eye Movement), auf. Der REM-Schlaf ist durch schnelle, ruckartige Augenbewegungen und eine Muskeltonuserschlaffung

charakterisiert. Das Muster der REM-NREM-Zyklen verändert sich im Laufe eines normalen Nachtschlafes: Während der zweiten Nachthälfte fallen die Stadien III und IV (Tiefschlafphasen) im Vergleich zur ersten Nachthälfte ab, die REM-Perioden treten hingegen häufiger und länger auf.

Mit zunehmendem Alter werden Gesamtschlafdauer, Schlaftiefe und Anteil des REM-Schlafes geringer (Möller et al., 2001).

1.1.3 Schlafhygiene

Unter Schlafhygiene versteht man eine Reihe von Maßnahmen, die den gesunden und erholsamen Schlaf fördern. Diese werden im Folgenden kurz erläutert.

1.1.3.1 Schlafumgebung

Ein abgedunkelter Raum, ein bequemes Bett und frische Luft sowie eine geräuscharme Umgebung und gemäßigte Temperaturen sind dem guten Schlaf zuträglich.

1.1.3.2 Essgewohnheiten

Auf den Verzehr ausgiebiger Mahlzeiten oder schwer verdaulicher Nahrung sollte vor dem Schlafengehen verzichtet werden, da solcher zu Ein- und Durchschlafschwierigkeiten führen kann. Kleine, leichte Mahlzeiten können sich hingegen positiv auf den Schlaf auswirken. Unter anderem eignen sich Milchprodukte mit ihrer schlaffördernden Substanz Tryptophan als Snack vor dem Zubettgehen.

1.1.3.3 Bewegung

Auch viel Bewegung den Tag über fördert den Schlaf; allerdings sollte in den letzten sechs Stunden vor dem Schlafengehen kein körperlich anstrengender Sport ausgeübt werden, da dies den Körper auf Leistung einstellt, was das Einschlafen stören kann. Vermutet wird auch, dass die dadurch angehobene Körpertemperatur das Einschlafen behindern könnte.

1.1.3.4 Stimulanzen

Unter Stimulanzen fallen anregende Pharmaka wie Analeptika, Psychopharmaka und Halluzinogene. Aber auch die in unserer Gesellschaft häufig konsumierten Stoffe Koffein und Nikotin wirken stimulierend. Beide Substanzen regen die Hirntätigkeit an und können sich somit negativ auf den Schlaf auswirken, weshalb auf übermäßigen Konsum während des Tages und auf den Genuss vor dem Schlafengehen generell verzichtet werden sollte.

1.1.3.5 Alkohol

Alkohol wirkt in kleinen Mengen häufig entspannend und dadurch schlaffördernd. Ab einer Einnahme von 0,7 g Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht kann es jedoch schon zu einer Veränderung der Schlafarchitektur kommen und der Erholungswert eines solchen Schlafes ist wesentlich vermindert (Hörmann et al., 1999).

Niedrige Blutalkoholkonzentrationen (unter 10 mg%) führen nur zu einer Verlängerung der Schlafdauer bei gleichzeitiger Verkürzung der Wachphasen. Höhere Konzentrationen hingegen reduzieren die Schlaf- und die Tiefschlaf latenz. Es kommt zu einer Schlafinversion. Das bedeutet, der REM-Schlaf wird in der ersten Nachhälfte verringert und in der zweiten kompensatorisch vermehrt. Bei dem Delta-Schlaf kommt es umgekehrt in der ersten Nachthälfte zu einer Zunahme und in der zweiten zu einer Abnahme. Insgesamt ist die Dauer der einzelnen Schlafphasen unverändert (Landwehr et al., 1998).

1.1.4 Schlafstörungen und ihre Therapieansätze

Unter Schlafstörungen versteht man Abweichungen vom normalen Schlaf in quantitativer und/oder qualitativer Hinsicht. Traditionell wurden sie nach der jeweils führenden Symptomatik eingeteilt. Die Insomnien umfassen die Ein- und Durchschlafstörungen. Mit Hypersomnien bezeichnet man Störungen der Wachphasen durch extreme Schläfrigkeit. Bei den Parasomnien treten während des Schlafens Phasen abnormen Erlebens oder Verhaltens im Zusammenhang

mit bestimmten Schlafstadien bzw. beim Übergang zwischen Schlaf und Wachsein auf (z.B. Somnambulismus, Pavor nocturnus oder Alpträume).

1990 brachte die ASDA (American Sleep Disorders Association) erstmals eine pathogenetisch ausgerichtete Klassifikation heraus, die ICSD – International Classification of Sleep Disorders. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin wurde die ICSD ins Deutsche übersetzt. Die revidierte Version ICSD-R liegt seit 1997 vor. Die Gruppe I der Schlafstörungen der ICSD-R umfasst die Dyssomnien, die Gruppe II die Parasomnien, die Gruppe III die Schlafstörungen bei körperlichen/psychiatrischen Erkrankungen und die Gruppe IV die vorgeschlagenen Schlafstörungen. Bei der IV. Gruppe handelt es sich um Diagnosen, die zwar methodisch nachvollziehbar sind, aber sich im Vergleich mit anderen bekannten Schlafstörungen nicht abgrenzen lassen (Fischer et. al., 2001a).

Von den Schlafstörungen, die nicht organischen Ursprungs sind, kommen die psychisch bedingten Dyssomnien am häufigsten vor. Unter ihnen wiederum dominieren die Insomnien. Am meisten betroffen sind Frauen und ältere Menschen.

Die häufigste Störung aus der Gruppe der Parasomnien sind die Alpträume, die fast jedem Menschen bekannt sind. Somnambulismus (= Schlafwandeln) und Pavor nocturnus (sog. Nachtangst) sind primäre Störungen des Kindes- und Jugendalters und treten in bis zu 12,5 Prozent bei Kindern unter zwölf Jahren auf, man findet sie aber auch bei ein bis vier Prozent der Erwachsenen. Die zunehmende Anzahl der Betroffenen im Schlaflabor lässt eine noch höhere Rate vermuten (Mayer und Kotterba, 2004).

Eine andere relativ große Gruppe der Schlafstörungen ist die der atmungsbezogenen Schlafstörungen. Von diesen tritt das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) am häufigsten auf. Es ist etwa 1% der Gesamtbevölkerung davon betroffen. Gekennzeichnet ist es durch anfallsweise auftretende Obstruktionen der oberen Atemwege. Bereits fünf durch diese Obstruktion bedingte Atemstillstände von mehr als zehn Sekunden Dauer pro Stunde Schlaf können zu einem OSAS führen. Weitere diagnostische Kriterien sind: Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung, lautes und unregelmäßiges

Schnarchen, beobachtete Atemstillstände oder gestörte Schlafstruktur im EEG sowie bestehende Insomnie. Therapiert wird das OSAS in den meisten Fällen durch die nasale Ventilationstherapie mit kontinuierlichem Überdruck (nCPAP) (Fischer et. al., 2001b).

Allgemein reichen die Gründe für Schlafstörungen von situativen und psychoreaktiven Ursachen über psychiatrische und neurologische Erkrankungen bis zu internistischen, anderen organischen und pharmakogenen Auslösern. Pathophysiologisch können Regulationsstörungen im Bereich der Neurotransmitter Serotonin, Acetylcholin und GABA vorliegen.

Ist die Ursache einer Schlafstörung eine andere Erkrankung, lässt sie sich zumeist durch die Behandlung der Grunderkrankung beseitigen. Ist dies nicht der Fall, sollte am Anfang einer Therapie eine Aufklärung über Grundlagen des Schlafes und eine Beratung über Schlafhygiene stattfinden. Weitere nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten sind – vor allem bei Insomnie - verschiedene Entspannungstechniken (Autogenes Training, progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen) und verhaltenstherapeutische Ansätze (z.B. Schlafrestriktion und Verhaltenstraining). Ebenso wie bei der nicht medikamentösen Therapie ist bei der medikamentösen Therapie auf die Art und Ursache der Schlafstörung zu achten. Bei leichten Einschlafstörungen ist ein Versuch mit Baldrianextrakten sinnvoll. Tritt die Störung des Schlafes im Rahmen einer depressiven Erkrankung auf, ist ein sedierendes Antidepressivum wie z.B. Trimipramin geeignet. Auch niederpotente Neuroleptika haben einen sedierenden Effekt, aber auch starke Nebenwirkungen wie Blutdrucksenkung und anticholinerge Wirkungen. Bei sogenanntem „Jet lag“ kann Melatonin (in Deutschland nicht zugelassen) verabreicht werden und bei der Narkolepsie sind vigilanzsteigernde Medikamente (z.B. Modafinil) und den REM-Schlaf unterdrückende Antidepressiva (z.B. Clomipramin) mögliche Präparate zur Therapie. Am häufigsten unter den Hypnotika werden die Benzodiazepine und die am gleichen Rezeptor angreifenden, neuartigen Schlafmittel Zolpidem und Zolpiclon verschrieben (Möller, Laux und Deister, 2001).

1.2 Benzodiazepine

Benzodiazepine sind eine Gruppe von Arzneimittelwirkstoffen, die als Entspannungs- und Beruhigungsmittel (Tranquilizer) oder als Schlafmittel (Hypnotika) verabreicht werden.

In der Regel handelt es sich um 1,4-Benzodiazepine; lediglich das Clobazepam ist ein 1,5-Benzodiazepin.

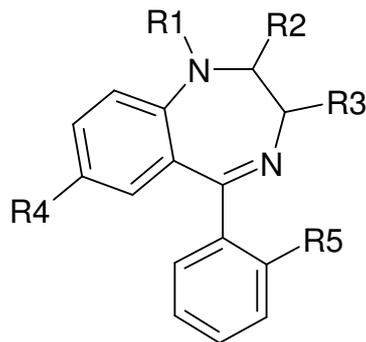


Abb.1: Grundgerüst der Benzodiazepine

Für die Wirksamkeit verantwortlich ist zum einen der aromatische Ring am C-Atom 5 und zum anderen eine NO_2 - oder Halogensubstitution am C-Atom 7 (R4 in Abb.1).

1.2.1 Geschichte und Herkunft

Nachdem es 1957 erstmals gelungen war, Benzodiazepine zu synthetisieren, wurde 1960 in den USA das erste Benzodiazepinpräparat, Chlordiazepoxid, als Anxiolytikum in die Therapie eingeführt. Diazepam, das wohl am meisten verwendete und am besten untersuchte Benzodiazepin, folgte 1962 auf den Markt. Inzwischen sind zahlreiche Benzodiazepine verfügbar. Sie spielen eine bedeutende Rolle als Tranquilizer, Hypnotika und Antikonvulsiva. Heute zählen Benzodiazepinpräparate weltweit zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln.

1.2.2 Wirkungsweise

Benzodiazepine reagieren mit einer spezifischen Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor, der zu den ligandgesteuerten Ionenkanälen gehört. Die Besetzung dieser Bindungsstelle durch ein Benzodiazepin erhöht allosterisch die Wirksamkeit von GABA. Die Folge ist eine Zunahme der Offenwahrscheinlichkeit der Chloridkanäle und damit ein vermehrter Einstrom von Chloridionen. Dies wiederum senkt erstens den Membranwiderstand und verschiebt zweitens das Membranpotential in Richtung des Chloridionengleichgewichtspotentials; beides hemmt das postsynaptische Neuron.

Benzodiazepin-Bindungsstellen sind nicht an allen GABA_A-Rezeptoren vorhanden. Vermehrt kommen sie in der *Formatio reticularis* und im limbischen System vor, so dass sich dort der Hauptwirkungsort der Benzodiazepine befindet. Diese Regionen sind vermutlich wesentlich für die Befindlichkeit eines Menschen mitverantwortlich. Durch die Verminderung der elektrischen Aktivität in diesen Gebieten wird der Einfluss äußerer und innerer Stimuli auf höhere psychische Zentren reduziert und somit Distanz des Bewusstseins zu äußeren und inneren Erlebnissen hergestellt.

1.2.3 Pharmakokinetik

Alle Pharmaka dieser Gruppe besitzen denselben Wirkungsmechanismus, eine Unterscheidung ist jedoch durch die Unterschiede im Metabolismus und die sich daraus ergebenden Eigenschaften möglich. Diese werden bei den Benzodiazepinen durch ihre Lipophilie determiniert. So werden Benzodiazepine schnell resorbiert und ihre Bioverfügbarkeit beträgt über 80%. Nach oraler Einnahme wird bei den meisten Stoffen innerhalb von 1-2 Stunden die höchste Plasmakonzentration erlangt. Die Bindung der Substanz und/oder ihrer Metabolite an Plasmaproteine ist in der Regel mit mehr als 80% hoch. Alle Benzodiazepine werden in der Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden.

Bezüglich ihres Metabolismus kann man die Benzodiazepine in vier verschiedene Gruppen unterteilen:

1. Der Diazepam-Typ, der durch die Entstehung langlebiger, pharmakologisch wirksamer Metaboliten gekennzeichnet ist. Diazepam wird hauptsächlich zu Nordazepam (Halbwertszeit 30-90 Stunden) desalkyliert und anschließend am C-Atom 3 zu Oxazepam hydroxyliert. Der letzte Schritt des Metabolismus besteht darin, dass an der entstandenen OH-Gruppe am C-Atom 3 mit Glucuronsäure konjugiert wird. Die Glucuronide werden renal ausgeschieden.

2. Der Oxazepam-Typ, bei dem am C-Atom 3 bereits eine OH-Gruppe vorhanden ist und lediglich mit Glucuronsäure konjugiert wird.

3. Der Nitrazepam-Typ, der am C-Atom 7 eine Nitrogruppe trägt, welche zu einer Aminogruppe reduziert wird, die dann für eine Acetylierungsreaktion zur Verfügung steht.

4. Der Typ der tetrazyklischen Benzodiazepine, der an der Methylgruppe des annelierten Triazol- oder Imidazolrings und am C-Atom 3 des Diazepin-Grundgerüsts hydroxyliert wird und somit zwei OH-Gruppen für die anschließende Konjugation mit Glucuronsäure zur Verfügung stellt.

Klinisch werden die Benzodiazepine in kurz wirkende, mittellang wirkende und lang wirkende eingeteilt (s.Tab.1). Bei regelmäßiger täglicher Einnahme der lang wirkenden Benzodiazepine kommt es zur Kumulation.

Im Alter, bei Lebererkrankungen und teils bei Kombination mit anderen Pharmaka wird die Metabolisierung verzögert, was eine verlängerte Wirkungsdauer zur Folge hat.

1.2.4 Pharmakodynamik

Benzodiazepine wirken aufgrund ihrer affektiv entspannenden und sedativen Wirkungskomponenten dämpfend auf das vegetative Nervensystem. Die unten aufgeführten (s.Tab.2) pharmakodynamischen Eigenschaften sind prinzipiell bei allen Benzodiazepinen nachweisbar. Die in der Praxis übliche Bevorzugung bestimmter Substanzen für bestimmte Indikationen gründet sich demzufolge hauptsächlich auf die pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Tatsache, dass die Indikation zur Therapie mit Benzodiazepinen häufig nur wegen einer der Wirkqualitäten gestellt wird, hat zur Folge, dass die übrigen Effekte zwangsläufig als unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

Tab.1: Benzodiazepine (HWZ=Halbwertszeit) (nach Karow/Lang, 2004)

Substanz	Handelsname	HWZ	(akt. Met.)	Gabe
Kurz wirkend				
Midazolam	Dormicum [®]	1–3h	(1–3h)	i.v., oral
Triazolam	Halcion [®]	2–3h	(4–8h)	oral
Brotizolam	Lendormin [®]	3–6h	—	oral
Mittellang wirkend				
Oxazepam	Adumbran [®]	5–15h	—	oral
Temazepam	Planum [®] Neodorm SP [®]	5–13h	—	oral
Lormetazepam	Noctamid [®]	8–16h	—	oral
Lang wirkend				
Alprazolam	Tafil [®]	12–15h	—	oral
Bromazepam	Lexotanil [®]	15–28h	—	oral
Chlordiazepoxid	Multum [®]	10–18h	—	oral
Clobazam	Frisium [®]	18–42h	(36–80h)	oral
Clonazepam	Rivotril [®]	40h	—	i.v., oral
Clorazepat	Tranxilium [®]	2h	(50–100h)	oral, i.v.
Diazepam	Valium [®]	20–40h	(50–80h)	oral, i.v., rektal
Flunitrazepam	Rohypnol [®]	10–25h	(20–30h)	oral, i.v.
Flurazepam	Dalmadorm [®]	1,5h	(50–100h)	oral
Lorazepam	Tavor [®]	10–18h	—	oral
Medazepam	Rudotel [®]	2–5h	(50–80h)	oral
Nitrazepam	Imeson [®]	20–50h	—	oral
Prazepam	Demetrin [®]	1h	(50–90h)	oral
Tetrazepam	Musaril [®]	20h	—	oral

Tab.2: Effekte und Indikationen der Benzodiazepine (nach Karow/Lang, 2004)

WIRKUNG	INDIKATION	NEBENWIRKUNG
anxiolytisch	- Spannungszustände, Angst, Panikattacken	- Gleichgültigkeit - Affektabflachung
sedativ/hypnotisch	- Schlafstörungen - Prämedikation in der Anästhesie	- Tagessedation (hang- over) - Müdigkeit, Schläfrigkeit - Reaktionsschnelligkeit u. Konzentration vermindert
antikonvulsiv	- Kramp fzustände - Epilepsie	
zentral muskelrelaxierend	- zentrale Spastik - Muskelverspannungen - Tetanus	- Atemdepression (v.a. bei schneller i.v.-Gabe) - Muskelschwäche, Gangstörungen - Verwaschene Sprache
amnestisch (wenn schnelle Anflutung im ZNS)	- in der Anästhesie	- Amnesie, z.B. bei der Anwendung als Hypnotikum

1.2.5 Abhängigkeit und Toleranz

Jede Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen schließt die Gefahr der psychischen und später auch der physischen Abhängigkeit mit ein. Entzugserscheinungen der physischen Abhängigkeit sind Delir und Krämpfe nach abruptem Absetzen oder, in sich länger hinziehenden Fällen, vor allem visuelle Wahrnehmungsstörungen. Der Beginn der Entzugserscheinungen hängt von der Halbwertszeit des Benzodiazepins und/oder seiner aktiven Metaboliten ab. Meist treten sie zwei bis zehn Tage nach dem Absetzen auf und halten etwa fünf Tage bis zwei Wochen an.

Psychische Abhängigkeit äußert sich in Ruhelosigkeit, Schlafstörungen und Angst als Absetzsymptomatik. Diese dauert in der Regel nur wenige Tage an,

wenn es sich dabei nicht um Symptome der ursprünglich zu behandelnden Krankheit handelt.

Eine länger dauernde Applikation kann zur Toleranzentwicklung durch Adaptationsvorgänge im Gehirn (pharmakodynamische Toleranz) führen. Hierbei lassen die sedierende und die antikonvulsive Wirkung stärker nach als die anxiolytische Wirkung.

1.2.6 Akute Vergiftungen

Da Benzodiazepine eine hohe therapeutische Breite haben, kommt es bei alleiniger Anwendung von Benzodiazepinmonopräparaten selten zu Vergiftungen. Die Einnahme von hohen Dosen Benzodiazepinen in Kombination mit Äthanol kann allerdings zu gefährlichen Atemdepressionen führen. Ebenfalls eine Atemdepression hervorrufen kann die in der Allgemeinanästhesie erforderliche Dosierung.

Liegt eine schwere Benzodiazepinvergiftung mit Atemdepression vor, ist die Gabe des kompetitiv wirkenden Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonisten Flumazenil eine geeignete Behandlung. Wenn eine Vergiftung mit lang wirksamen Benzodiazepinen stattfand, muss die Zufuhr des Flumazenil häufiger wiederholt werden, da die Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil nur etwa eine Stunde beträgt.

1.2.7 Interaktionen

Wechselwirkungen finden mit einigen anderen zentral wirksamen Pharmaka statt. Die Wirkungen von Alkohol, Hypnotika und Opioiden werden durch Benzodiazepine verstärkt und der H₂-Rezeptor-Antagonist Cimetidin wiederum verstärkt die der Benzodiazepine.

1.2.8 Akute Effekte versus Überhangeffekte

Benzodiazepine waren und sind immer wieder Gegenstand von wissenschaftlichen Studien. Zu den bekannten Nebenwirkungen zählen unter anderen (wie oben erwähnt, s.Tab.2) Müdigkeit und die Verminderung von Reaktionsschnelligkeit und Konzentration als Begleiterscheinung zu der

erwünschten Wirkung. Hiervon unterschieden werden muss der so genannte Hang-over, eine nach abendlicher Medikation morgendlich anhaltende Tagessedation. Sowohl zu den akuten Effekten als auch zum Überhangeffekt von Benzodiazepinen sind verschiedene Studien durchgeführt worden.

1.2.8.1 Akute Effekte

Huron et al. untersuchten 12 gesunde Probanden 2,5 - 3 Stunden nach Einnahme von Placebo 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 Placebo, des Weiteren waren die Gedächtnisleistungen dosisabhängig schlechter als unter Placebo (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 Placebo, 2,5 mg Lorazepam und 30 mg Oxazepam mit einer kognitiven Testbatterie 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 Placebo 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. Placebo ERBs (event-related brain potentials) als Indikator für Leistungsfähigkeit und ERN (error-related negativity) als Indikator für die Reaktion auf selbst wahrgenommene Fehler. Die Autoren konnten zwar keine Leistungseinbußen unter Oxazepam beobachten, jedoch eine geringere ERN. Dies führen sie auf eine gewisse Gleichgültigkeit oder fehlende Selbstkritik aufgrund der (anxiolytischen) Wirkung von Oxazepam zurück und ziehen in Erwägung, dass dieser Mechanismus

ursächlich hinter manchen Beschreibungen von Leistungseinbußen stehen könnte, wie z.B. die Beeinträchtigung beim Autofahren (Johannes et al., 2001). In einer Untersuchung von Kozena et al. wurden unterschiedlich lang wirksame Benzodiazepine (5 mg bzw. 10 mg Diazepam, 5 mg Nitrazepam, 10 mg Oxazepam, 10 mg Medazepam, 0,2 bzw. 0,5 mg Alprazolam) placebokontrolliert an 145 gesunden Probanden (59 Männer, 86 Frauen, Durchschnittsalter 22,7 Jahre) mit Hilfe eines kombinierten akustisch-visuellen Leistungstests und kurzen verschiedenen psychologischen Tests untersucht. 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 (Kozena et al., 1995).

1.2.8.2 Überhangeffekte

Dordain et al. verglichen die hypnotische Aktivität von Triazolam 0,5 mg mit der von Nitrazepam 5 mg und mit der Oxazepam 50 mg bei ambulanten Insomniepatienten mit Hilfe von Fragebögen. Hauptkriterium war die Präferenz der Patienten. Vor allem bei Oxazepam und Nitrazepam ließ sich aus den Fragebögen ein subjektiver Hang-over feststellen (Dordain et al., 1981).

Ebenfalls von subjektiven Hang-over-Effekten nach Oxazepameinnahme wird in einem Artikel von Ziegler et al. berichtet. Er verglich Midazolam mit Placebo und Oxazepam bei zwölf gesunden Probanden und sieben Patienten mit Schlafstörungen. Die subjektive Einstufung der Schlafqualität unter den drei verschiedenen Medikationen zeigte keine Unterschiede, jedoch wurden von den Probanden nach Oxazepam deutlich mehr Hang-over-Effekte berichtet als nach der Einnahme von Placebo oder Midazolam (Ziegler et al., 1983).

In einer weiteren Studie mit 18 gesunden männlichen Probanden im Alter zwischen 25 und 31 Jahren prüften 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 Placebo. Unter Oxazepam konnte ein eindeutig verschlechtertes Spurhalten auf der Teststrecke am Vormittag nach abendlicher Verabreichung festgestellt werden, unter Lormetazepam war es leicht verschlechtert. Am Fahrsimulator,

der von der geforderten Leistung eher dem Stadtverkehr entspricht, wurden diesbezüglich keine Effekte beobachtet (Volkerts et al., 1992).

Bliwise et al. untersuchten bei 14 Patienten mit diagnostizierter chronischer Insomnie nach abendlicher Gabe von 30 mg Oxazepam bzw. 30 mg Flurazepam (nicht placebokontrolliert) auf Tagesschläfrigkeit. Die Wirksamkeit wurde mittels herkömmlicher polysomnographischer Variablen, der Messung verschiedener Leistungen tagsüber und des MSLT (s.1.3.3.1) ausgewertet. Unter Flurazepam wurden verkürzte Schlaflatenzen im MSLT festgestellt, unter Oxazepam nicht. Die SSS (s.2.3.3.2) zeigte unter beiden Bedingungen keine Effekte, jedoch wurde unter beiden Medikamenten eine verlängerte Reaktionszeit gemessen (Bliwise et al., 1984).

1.3 Wachheit

1.3.1 ARAS – aufsteigendes retikuläres aktivierendes System

Das ARAS besteht aus Teilen der *Formatio reticularis*. Diese reicht als ein netzartiger Komplex grauer Substanz von der *Medulla oblongata* bis ins Zwischenhirn. Viele lebenswichtige Funktionen werden in der *Formatio reticularis* koordiniert, so sind unter anderem das Atem- und Kreislaufzentrum, das Brechzentrum und das Weckzentrum (ARAS) Teile derselben. Das ARAS erhält Informationen aus den Hinterhörnern des Rückenmarks und von den Hirnnervenkernen. Hierbei handelt es sich um sensorische Reize aller Art. Zusätzlich bekommt das ARAS Impulse aus dem Kortex. Bei Erregung des Systems kann es über die Projektion in den Thalamus die Aktivität des ganzen Kortex steigern und somit den gesamten Organismus in einen hellwachen Zustand versetzen und dadurch die Voraussetzung für Aufmerksamkeit schaffen; deshalb wird das ARAS auch als „Weckzentrum“ bezeichnet (Trepel, 1995).

1.3.2 Aufmerksamkeit

Die Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) hat basierend auf dem neuropsychologischen Modell

der Aufmerksamkeit von Posner und Rafal (s.Abb.2) eine einheitliche Begriffsbestimmung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Aspekte festgelegt (Weeß et al., 1998).

In dem neuropsychologischen Modell der Aufmerksamkeit (Abb.2) geht der Aufmerksamkeit die zentralnervöse Aktivierung voraus. Diese wird in eine tonische und eine phasische unterteilt. Die tonische Komponente beschreibt wie „wach“ ein Lebewesen ist und wird hauptsächlich von zirkadianen Schwankungen und nicht von der bewussten Kontrolle beeinflusst. Die phasische Komponente beschreibt die Fähigkeit, die zentralnervöse Aktivierung auf einen kritischen Stimulus hin zu erhöhen. Die Aufmerksamkeitsaspekte selektive Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit und Vigilanz unterliegen im Gegensatz zur zentralnervösen Aktivierung der bewussten Kontrolle des Organismus. Unter selektiver Aufmerksamkeit versteht man die Fähigkeit, aus den verschiedensten Reizen, einen oder auch mehrere relevante herauszufiltern und andere auszublenden. Die geteilte Aufmerksamkeit beinhaltet vor allem die Fähigkeit zur schnellen, automatisierten, seriellen und parallelen Informationsverarbeitung. Das Vermögen, über längere Zeiträume auf seltene und zufällig auftretende Reize zu reagieren, also die Aufmerksamkeit auf einem hohen Niveau zu halten, beschreibt die Vigilanz.

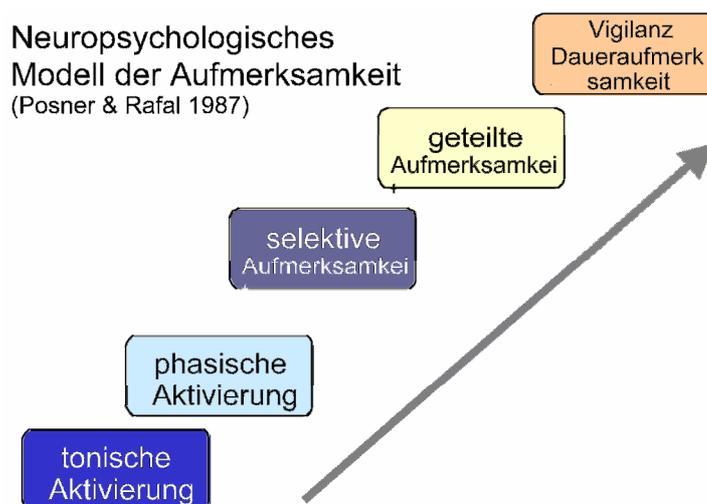


Abb.2: Neuropsychologisches Modell der Aufmerksamkeit (B. Wilhelm, nach Posner & Rafal 1987)

1.3.3 Schläfrigkeit ist nicht gleich Müdigkeit

Die Begriffe Schläfrigkeit und Müdigkeit wurden von der Arbeitsgruppe Vigilanz der DGSM in einem im Jahre 2000 veröffentlichten Artikel (Weeß et al., 2000) wie folgt definiert.

„Schläfrigkeit beschreibt den Grad der Wachheit eines Individuums und kann direkt der zentralnervösen Aktivierung zugeordnet werden“ (Weeß et al., 2000, Somnologie 4, 22). Sie tritt typischerweise bei situativer oder chronischer Minderung der Qualität oder Quantität des Nachtschlafs auf. Durch vermehrte psychische oder körperliche Anstrengung kann Schläfrigkeit kompensiert werden. Schläfrigkeit zeichnet sich dadurch aus, dass in Situationen in denen Schlaf möglich ist, schnell eingeschlafen wird. Sie unterliegt u.a. ultradianen und zirkadianen Schwankungen.

„Müdigkeit beschreibt in erster Linie einen Zustand der psychischen Erschöpfung“ (Weeß et al., 2000, Somnologie 4, 22). Sie geht oft mit Erschöpfung und psychischen Problemen einher. Müdigkeit ist weniger an zirkadiane oder ultradiane Zyklen gebunden, sondern steht hauptsächlich mit intrapsychischen Prozessen in Zusammenhang. Anders als bei der Schläfrigkeit tritt in der Regel Schlaf, auch in Situationen in denen Schlaf möglich ist, nur schwer ein. Wer müde ist, muss nicht schläfrig sein (z.B. Insomnie). Wer schläfrig ist, ist fast immer auch müde (z.B. OSAS).

1.3.4 Untersuchungsverfahren zur Messung von Schläfrigkeit

Schläfrigkeit, die der Basisebene der Aufmerksamkeit zugeordnet wird, ist mit verschiedenen Tests messbar. Bei dem Multiplen-Schlaf-Latenz-Test (MSLT), dem Multiplen–Wachbleibe-Test (MWT) und dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) handelt es sich um in der Schlafmedizin etablierte Verfahren.

Dem MSLT liegt die Annahme zugrunde, dass sich mit zunehmender Schläfrigkeit die Einschlaf latenz verringert. Er wird zu vier Messzeitpunkten am Tag im Abstand von jeweils zwei Stunden durchgeführt. Für den Test legt sich der Patient in seiner Straßenkleidung auf eine Liege und der Raum wird abgedunkelt. Das EEG wird abgeleitet und der Patient soll versuchen zu

schlafen. Gemessen werden die Einschlaf- und REM-Latenz. Tritt kein Schlaf auf, wird der Test nach 20 Minuten beendet. Zwischen den MSLT-Untersuchungen darf der Patient sich nicht im Bett aufhalten und nicht schlafen (Weeß et al., 2000).

Der MWT ist eine Abwandlung des MSLT, bei dem die Fähigkeit wach zu bleiben gemessen wird. Hierbei sitzt der Patient in einem bequemen Lehnstuhl, in einem ruhigen, abgedunkelten und angenehm temperierten Raum und wird aufgefordert wach zu bleiben. Für die Ableitung wird eine Dauer zwischen 20 und 40 Minuten pro Messung empfohlen. Auch bei diesem Test wird die Einschlaf- und REM-Latenz erfasst (Weeß et al., 2000).

Der PST bedient sich einer anderen physiologischen Grundlage als die beiden vorgenannten. Er zeichnet das spontane Pupillenverhalten im Dunkeln auf und analysiert es. Im hellwachen Zustand zeigt sich eine relativ konstante Pupillenweite, unter Schläfrigkeit hingegen ist sie instabil. Eine genauere Beschreibung des PST findet sich unter 2.2.2, da dieses Verfahren im Mittelpunkt in dieser Studie steht.

1.4 Pupille

1.4.1 Pupillenreaktionen

Eine Veränderung der Pupillenweite kann durch verschiedene Gründe verursacht werden. Bei der direkten Lichtreaktion kommt es durch Lichteinfall auf die gleichseitige Retina zu einer Pupillenverengung, bei der indirekten oder konsensuellen kommt die Pupillenverengung durch Beleuchtung der gegenseitigen Retina zustande. Soll ein Gegenstand in der Nähe scharf abgebildet werden, so findet eine Naheinstellungsreaktion statt, die Pupille verengt sich. Auch die Psyche nimmt Einfluss auf die Pupillenweite, so führen z.B. Angst oder Erregung über den gesteigerten Sympathikotonus zu einer Erweiterung der Pupille. Das Überwiegen des Vagotonus führt wiederum zu einer Pupillenverengung.

1.4.2 Zentrale Hemmung

Der zentrale Sympathikus hemmt die parasympathischen Anteile im Okulomotoriuskomplex auf zwei derzeit bekannten Bahnen. Eine Bahn kommt von noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus (Zellgruppe in der Formatio reticularis), eine andere über GABAerge Fasern vom Hypothalamus. Diese hemmen die Edinger-Westphal-Kerne und somit den M. sphincter pupillae (Szabadi & Bradshaw, 1996).

Diese zentrale Hemmung lässt im Laufe des Erwachsenen-Lebens nach und bedingt dadurch z.B. eine abnehmende Pupillenweite mit dem Alter (Loewenfeld, 1999). Die Hemmung lässt aber auch situativ nach, wenn die zentralnervöse Aktivierung aufgrund von Schläfrigkeit abnimmt.

1.4.3 Physiologischer Hintergrund von Schläfrigkeitwellen

Die Pupille ist im wachen Zustand weit, da eine hohe zentrale Sympathikusaktivität vorliegt, wodurch die parasympathischen Edinger-Westphal-Kerne im Okulomotoriuskomplex einer Hemmung unterliegen. Im Schlaf hingegen ist die Pupille eng. Schläfrigkeit bedeutet, das zentrale Nervensystem pendelt zwischen Wachheit und Schlaf. Der Sympathikotonus und damit die Hemmung der Edinger-Westphal-Kerne nimmt ab, somit zeigt die Pupille eine zunehmende Tendenz zur Verengung. Durch Gegenregulation kommt es jedoch zur Wiedererweiterung. Diese langsamen Schwingungen des Pupillendurchmessers werden als „Schläfrigkeitwellen“ bezeichnet (Wilhelm B. et al., 1999a). Die Abbildungen 3 und 4 zeigen Pupillogramme; Abbildung 3 das einer wachen und Abbildung 4 das einer schläfrigen Person mit Schläfrigkeitwellen.

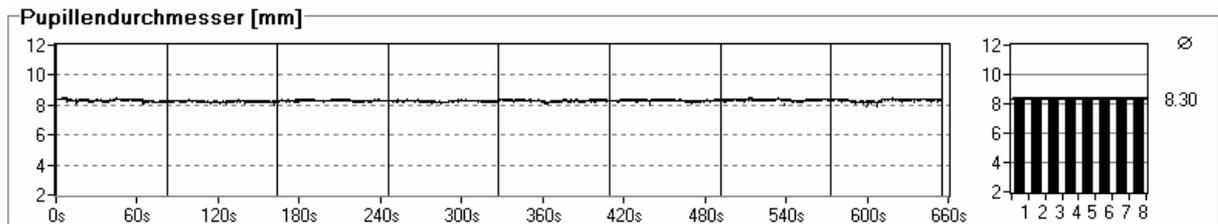


Abb.3: PST, Pupillogramm, Proband mit hohem zentralen Aktivierungsniveau, der Pupillendurchmesser ist in Abhängigkeit von der Zeit aufgetragen; rechtes Diagramm zeigt die durchschnittliche Pupillenweite der acht Zeitfenster und den Mittelwert der gesamten Messdauer.

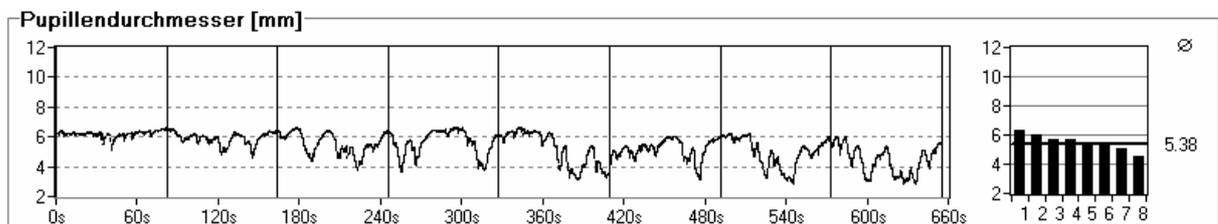


Abb.4: PST, Pupillogramm, Proband mit niedrigem zentralen Aktivierungsniveau, der Pupillendurchmesser ist in Abhängigkeit von der Zeit aufgetragen; rechtes Diagramm zeigt die durchschnittliche Pupillenweite der acht Zeitfenster und den Mittelwert der gesamten Messdauer.

1.5 Pupillographie zur Untersuchung von Schläfrigkeit – Stand des Wissens PST

1963 wurden von Lowenstein und Loewenfeld zum ersten Mal das Phänomen der Pupillenoszillationen in Dunkelheit bei müden Probanden beschrieben (Lowenstein et al., 1963) und von Otto Lowenstein „fatigue waves“ (Müdigkeitswellen) genannt (s.1.3.3). Heute wird der Begriff Schläfrigkeitwellen bevorzugt. Später untersuchte Yoss Narkoleptiker (Yoss et al., 1969) und Schmid Schlafapnoiker (Schmid et al., 1983) mit Hilfe der gleichen Technik und beobachteten bei beiden Patientengruppen spontane Pupillenunruhe im Dunkeln sowie deren Beziehung zum EEG.

Anfang der 90er Jahre brachte die Entwicklung einer computergestützten Analyse von Langzeit-Pupillogrammen einen Fortschritt für das Yoss-Verfahren (McLaren et al., 1992). Durch nun vorhandene Algorithmen zur Artefaktminimierung mussten keine Vigilanz beeinflussenden Lidsperren zur Vermeidung von Lidschlägen mehr verwendet werden und zusätzlich ermöglichte es die objektive Auswertung der Pupillenoszillationen.

In den darauf folgenden Jahren wurde die Artefakteliminierung weiter verbessert und ein neuer Pupillograph konstruiert (Merrit et al., 1994; McLaren et al., 1995), der als Einzelexemplar am Center for Narcolepsy in Chicago zum Einsatz kam.

Die Arbeitsgruppe Wilhelm entwickelte von 1993 an in Tübingen den Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST), der ebenfalls auf einer computergestützten Infrarot-Pupillographie beruht (Wilhelm B. et al., 1996 a; Lüdtko et al., 1998; vgl. Kapitel 2.2.2), 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. und Wilhelm H., 1994; Wilhelm B. et al., 1996 b). Kernstück der Erfassung ist ein spezieller Algorithmus, der die Pupillenweite unter den besonderen Gegebenheiten einer Schläfrigkeitsmessung sicher bestimmt. 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. Ende der 90er Jahre fand eine Normwertstudie mit 140 gesunden Männern zwischen 35 und 60 Jahren für den PST statt (Körner et al., 1998). Zusammen mit weiteren Studien lieferte sie geschlechtsunabhängige Normwerte für die Altersgruppen zwischen 20 und 60 Jahren (Wilhelm B. et al., 2001).

1997 führte Wilhelm eine Studie mit 13 gesunden Probanden durch, um festzustellen, wie sich die numerischen Parameter, die die spontanen Pupillenoszillationen im Dunkeln beschreiben, in gesunden Probanden unter

Schlafentzug verändern und ob Schläfrigkeit quantitativ durch die Parameter, die durch die Analyse des Pupillogramms gewonnen werden, beschrieben werden kann (Wilhelm B et al., 1998a). Die Ergebnisse bestätigten die Erkenntnisse von Lowenstein und Yoss. Schläfrigkeitwellen nehmen mit fortschreitendem Schlafentzug zu. Eine Quantifizierung der Schläfrigkeit durch Analyse des Pupillogramms ist möglich.

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 durchführbar (Wilhelm B. et al., 1998b; Wilhelm B. et al., 1998c; Wilhelm B. et al., 1999).

Pohl et al. fanden eine signifikante Beziehung der PST-Werte zur Schlaflatenz im Multiplen-Schlaf-Latenz-Test (MSLT; Pohl et al., 1998). In anderen Studien ließ 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., 1998b; Wilhelm B. et al., 1998c), welche die subjektive Schläfrigkeit bzw. Einschlafneigung bei Tag erfassen, nachweisen.

Lüdtke et al. überprüften den PST auf seine Reliabilität. 38 gesunde Männer (35-60 Jahre) wurden zweimal unter gleichen Bedingungen im Abstand von drei Monaten von der gleichen Person gemessen. Die Korrelation der Messungen ist hochsignifikant ($p < 0,0001$), der Korrelationskoeffizient beträgt 0,64 und der Wiederholungskoeffizient 0,76 (Lüdtke et al., 2000).

Dass die Vortestbedingungen, in diesem Fall Bewegung oder Ruhe vor der Messung, einen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit des Pupillographischen Schläfrigkeitstestes haben, wurde 2002 von Möller et al. gezeigt (Möller et al., 2002).

2003 untersuchten Heneka et al. die Wirkung von Nikotin auf die Ergebnisse des PST bei 52 gesunden Testpersonen, 25 Raucher und 27 Nichtraucher. Zu jedem Zeitpunkt zeigte sich eine Äquivalenz der Raucher und Nichtraucher für

den InPUI mit einem Cut-off von 0,3. Es gab keine signifikante Differenz. Auch die subjektive Schläfrigkeit der beiden Gruppen war vergleichbar (Heneka et al., 2003).

Ebenfalls 2003 überprüften Stuiber et al. den zeitlichen Verlauf des Einflusses von Koffein und das Ausmaß des Einflusses auf die Ergebnisse des PST. Untersucht wurden 20 gesunde Probanden. Es zeigte sich, dass Koffein durchgängig niedrigere PUI-Werte verursachte. Die maximale Koffeinwirkung wurde 1:15 h nach Genuss einer Standardtasse Kaffee (100 mg Koffein) gemessen. Auch nach vier Stunden waren noch eindeutige Koffeinwirkungen zu erkennen, deshalb sollte man den ganzen Vormittag vor einer PST-Messung auf den Genuss von Koffein verzichten. Es wird empfohlen die Messung zwischen 7:30 Uhr und 13:00 Uhr durchzuführen (Stuiber et al., 2003).

1.6 Studiengründe und -ziele

Aus früheren Studien ist bekannt, dass nach abendlicher Einnahme von Oxazepam häufig ein subjektiver Häng-over-Effekt auftritt (Ziegler et al., 1983; Dordain et al., 1981).

Im Frühjahr 2003 führten Schnell et al. eine offene Pilotstudie mit der Fragestellung inwiefern sich mit dem PST auch ein Hang-over-Effekt nachweisen bzw. objektivieren läßt, durch. Sie ergab, dass Oxazepam 10 mg bezüglich des InPUI einen deutlichen Effekt bzw. den gesuchten Hang-over zeigte. Dieser war nicht wie erwartet zur ersten Messung zwischen 8:00 Uhr und 9:00 am stärksten ausgeprägt (hier am schwächsten bzw. praktisch gar nicht), sondern zur zweiten, die zwischen 9:30 Uhr und 10:30 Uhr stattfand (signifikant). Auch bei der dritten Messung zwischen 11:00 Uhr und 12:00 Uhr war noch ein Effekt sichtbar (Schnell et al., 2003a).

In einer anschließenden doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studie nach guter klinischer Praxis mit Songha[®] Night, einem Baldrian-Melisse-Präparat, ging es um die Frage, ob die Einnahme von Songha[®] Night, das kein Abhängigkeitspotential und keine Gewöhnungseffekte aufweist, einen Überhangeffekt zur Folge hat. Oxazepam 10mg wurde als Verumkontrolle

verwendet, zeigte aber den in der Pilotstudie gezeigten Hang-over nicht (Schnell et al., 2003b).

Mit der hier dargestellten Studie soll nochmals geprüft werden, ob es einen objektiv messbaren Hang-over im Sinne von Schläfrigkeit nach abendlicher Einnahme von Oxazepam gibt und ob dieser, falls vorhanden, dosisabhängig (10 bzw. 30 mg) ist. Da es um die Klärung von Widersprüchen zwischen den beiden vorangegangenen Studien ging, sollten Zeitabläufe und andere Rahmenbedingungen weitgehend jenen entsprechen.

2. Material und Methodik

2.1 Probanden

Es wurden 24 Probanden - 6 Männer und 18 Frauen - im Alter zwischen 24 und 55 Jahren in die Studie aufgenommen. Das Durchschnittsalter betrug 40 Jahre.

Aufgrund der Risiken von Oxazepam für Schwangere wurden weibliche Probanden im gebärfähigen Alter nur zugelassen, wenn sie eine sichere Verhütungsmethode verwendeten und nicht schwanger waren.

2.1.1 Rekrutierung der Probanden

Die Rekrutierung erfolgte durch Aushänge im Klinik-/Universitätsbereich, durch Bekanntmachung im Universitätsnetz (Rundmail) und durch Telefonate. In allen Fällen wurde darauf geachtet, dass die Studienteilnahme vollkommen freiwillig erfolgte. Die Zustimmung der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen erfolgte unter der Projektnummer 406/2004. Nach Abschluss der Studie erfolgte die Auszahlung eines Probandenhonorars in Höhe von 200 Euro.

2.1.2 Einschlusskriterien

Wir orientierten uns hierbei an den Kriterien, die für die Normierungsstudien des PST-Testverfahrens definiert wurden (Wilhelm B. et al., 2001).

- Männer und Frauen zwischen 20 und 60 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit der Probanden

2.1.3 Ausschlusskriterien

Unter diesen wurden zum einen Kriterien, die für die Normierungsstudien des PST-Testverfahrens definiert wurden und zum anderen solche, die für die Oxazepam-Dosisstudie relevant waren, aufgeführt.

- bekannte, polysomnographisch diagnostizierte Schlafstörungen

- PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) > 7, dies würde anamnestisch den starken Verdacht auf das Vorliegen einer relevanten Schlafstörung wecken
- weniger als 3 Stunden Nachtschlaf in der Nacht vor PST-Messung
- Schichtarbeit (Abstand zur letzten Nachtschicht muss mindestens 5 Tage betragen)
- Augentropfen, welche die Pupillenweite beeinflussen
- Alkohol-, Koffein- und Nikotinkonsum am Messtag (ab Mitternacht) sowie zwischen den für die Studie geplanten Messungen
- Alkohol-, Drogen-, Medikamenten-Missbrauch
- Medikamente, von denen Wechselwirkungen mit Oxazepam bekannt sind, wie z.B. Antiepileptika, Antihistaminika, Muskelrelaxantien, Antihypertensiva, Medikamente, die eine Hemmung von Cytochrom P450 bewirken
- Vigilanz beeinflussende Medikation
- 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 und psychiatrische Störungen)
- Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Empfängnisverhütung
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten 30 Tagen
- Sekundär ausgeschlossen wurden Probanden im Falle erheblicher Messartefakte oder schlechter Kooperation bei der PST-Messung

2.1.4 Fallzahl

Die Fallzahlschätzung ging aus von einer einseitigen Prüfung der Signifikanz, einer Power von 81 %, einer Standardabweichung von 0,42 und einer nachzuweisenden Differenz von 0,22 lnPUI.

Die Fallzahl wurde auf 24 Probanden festgelegt.

2.2 Oxazepam

Oxazepam ist ein 1,4-Benzodiazepin-Derivat, welches als Tranquilizer, Hypnotikum und Anxiolytikum zum Einsatz kommt. Als Präparat wurde in der Studie Adumbran® (Boehringer Ingelheim) verwendet. (s. Einleitung)

2.2.1 Dosierung

Die Dosierung ist indikationsabhängig und betrug bei unserer Studie 10 mg bzw. 30 mg am Abend, eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen (schlaffördernd).

2.2.2 Herstellung, Verblindung, Randomisierung

Die Herstellung und Verblindung der Medikation erfolgte in der Universitätsapotheke Tübingen (Dr. med. E. Heide). Die Zuordnung der Reihenfolge der Medikation erfolgte gemäß einer von DatInf GmbH, Tübingen, erstellten Randomisierungsliste.

2.2.3 Pharmakokinetik

Oxazepam wird nach oraler Gabe langsam und fast vollständig resorbiert. Die Resorptionshalbwertszeit liegt bei 34 bis 48 Minuten bei einer Bioverfügbarkeit von 80 - 90%. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Oxazepam wird zu 95 – 98 % an Plasmaproteine gebunden. In der Leber wird das Arzneimittel schnell (40 % in 6 Stunden) zum inaktiven Hauptmetaboliten Oxazepam-O-Glukuronid umgewandelt. Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich renal (80 %). Die Halbwertszeit von Oxazepam liegt zwischen 5 und 15 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 kann 10 % des mütterlichen Plasmaspiegels an Oxazepam weitergegeben werden.

2.2.4 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Oxazepam, andere Benzodiazepine oder andere Bestandteile
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen)
- Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- sowie Psychopharmakavergiftungen
- Oxazepam 10 mg bei Kindern unter 14 J. 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
- Psychosen
- Nicht zur alleinigen Therapie bei Depression geeignet
- Nur bei zwingender Indikation in der Schwangerschaft und Stillzeit

Nur unter besonderer Vorsicht 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

2.2.5 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind besonders zu Beginn der Behandlung, bei höherer Dosierung (50 mg) sowie bei den unter 2.2.1.2 „nur unter besonderer Vorsicht“ 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
- Schwindelgefühl
- Hang-over-Effekte

Seltene Nebenwirkungen:

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

Auf Nebenwirkungen, die nur bei 50-mg-Dosierung und/oder längerer Anwendung beobachtet wurden, soll hier nicht eingegangen werden, da in der Studie nur eine einmalige Gabe von 10 mg bzw. 30 mg. stattfand.

2.3 Methodik

2.3.1 Überblick Studienablauf

Es handelt es sich um eine doppel-blinde, placebo-kontrollierte, randomisierte Studie.

Die Studienteilnehmer wurden unter drei verschiedenen Medikationen (10 mg Oxazepam, 30 mg Oxazepam, Placebo) gemessen, zwischen denen jeweils eine Woche Einnahmepause (Washout) lag (s. Tab.3). Die 24 Probanden wurden in einem 6-wöchigen Block im Zeitraum vom 09.02.2004 bis zum 18.03.2004 untersucht. Die Messungen fanden an vier Tagen pro Woche an zwei PST-Geräten parallel statt, so dass sechs Probanden an einem Wochentag gemessen werden konnten. Jeder Studienteilnehmer wurde an insgesamt sechs Vormittagen, in sechs aufeinander folgenden Wochen an

jeweils demselben Wochentag einbestellt. Ausgangs- und Kontrollmessungen wechselten wöchentlich ab.

Tab.3: Studienablauf

	Ausgangsmessung	Kontrollmessung
Bedingung 1: z.B. Placebo	Tag 1	Tag 8
Washout	Tage 9 - 14	
Bedingung 2: z.B. 10 mg Oxazepam	Tag 15	Tag 22
Washout	Tage 23 - 28	
Bedingung 3: z.B. 30 mg Oxazepam	Tag 29	Tag 36

Die Medikation bekamen die Probanden am Tag ihrer Ausgangsmessung in einer kleinen Dose mit nach Hause. Die Tablette sollte eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen zwischen 22:30 Uhr und 23:30 Uhr am Abend vor den Kontrollmessungen mit ausreichend viel Flüssigkeit eingenommen und die leere Dose bei der nächsten Visite wieder mitgebracht werden.

An jedem der sechs Messvormittage waren drei Messzeitpunkte vorgesehen (s. Tab. 4). Der Proband fand sich ca. 15 Minuten vorher in der Nähe des Messraumes ein, wo er in körperlicher Ruhe etwas lesen oder Gespräche führen konnte. Vor der ersten Messung wurden anamnestische Daten über Schlafgewohnheiten und evtl. Schlafstörungen, Sekundenschlaf, Adipositas, Hypertonie, Nikotinabusus und Hypercholesterinämie in die Datenbank des PST aufgenommen und eine Basisuntersuchung der Pupillen durchgeführt, bei der man sich vergewisserte, dass die zu messende Pupille beweglich ist, d.h. überhaupt oszillieren kann. Die Seitengleichheit der Pupillenweite wurde geprüft. Ferner wurde der Swinging-flashlight-Test (s. 2.3.3.5) durchgeführt, um

einen relativen afferenten Pupillendefekt auszuschließen. Bei Auffälligkeiten wurden weitere neuroophthalmologische Untersuchungen vorgenommen. Das Ergebnis dieser letzten Untersuchung hatte jedoch keine unmittelbaren Auswirkungen auf die PST-Messung bzw. Wahl der gemessenen Pupille, da das PST-Ergebnis von der visuellen Afferenz unabhängig ist.

Vor Beginn der Studie wurde mit jedem Probanden ein Aufklärungsgespräch über die Studie geführt, Fragen zur Anamnese gestellt, die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, eine körperliche Untersuchung durchgeführt und das schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme eingeholt.

Die Probanden wurden vorab informiert, dass sie an den Tagen der Kontrollmessungen nicht selbst Auto fahren oder Maschinen bedienen dürfen, sondern öffentliche Verkehrsmittel benutzen oder sich bringen bzw. abholen lassen sollten. Dadurch entstandene Kosten wurden von der Studienleitung jeweils erstattet.

2.3.1.1 Ablauf Einzelmessungen

Zu jedem der drei Messzeitpunkte wurde eine PST-Messung erhoben, nach den einzelnen Messungen die subjektive Vigilanz anhand der SSS und VAS (*Schläfrigkeit*) erfragt sowie vor der ersten Messung durch die VAS (*Schlafqualität*) die subjektive Schlafqualität der vorangegangenen Nacht erfasst. Im Rahmen der ersten Messung eines jeden Messtages wurden noch weitere anamnestische Angaben in die Datenbank aufgenommen wie Schlafzeit der letzten Nacht, Koffein- und Nikotinabstinenz in den vorangegangenen vier Stunden oder Alkoholkonsum seit Mitternacht und die genaue Einnahmezeit der Medikation (Kontrollmessungen).

Zwischen den einzelnen Messungen konnten die Studienteilnehmer in einem Aufenthaltsraum kleine Mahlzeiten einnehmen, Gespräche führen, lesen oder kleine Spaziergänge nahe dem Klinikum machen. Nikotin, Koffein und Alkohol waren sowohl vor als auch zwischen den Messungen nicht erlaubt.

Tab. 4

Messung Nr.	Beginn der Messung	Verfahren
1	8:00 – 8:45	VAS Schlafqualität PST, SSS, VAS
2	9:30 – 10:15	PST, SSS, VAS
3	11:00 – 11:45	PST, SSS, VAS

2.3.2 Pupillographischer Schläfrigkeitstest

2.3.2.1 Messaufbau und Messsituation

In der Studie wurden zwei identische PST-Geräte der Firma AMTech, Weinheim mit Software Version 2.0.2.684 verwendet (s. Abb.5).

Das Messsystem besteht aus einer infrarot-empfindlichen Videokamera, die über eine Bildwandlerkarte mit einem Personalcomputer verbunden ist. Die bildverarbeitende Software erhebt Daten in 25-Hz-Echtzeitanalyse. Bei optimaler Einstellung wird eine räumliche Auflösung von $< 0,05$ mm erreicht; die Software ist so konzipiert, dass sie bei Augenbewegungen von wenigen Winkelgraden der Pupille mit einem quadratischen Suchfenster folgen kann. Die Pupillenerfassung erfolgt monokular.

Die Infrarotlichtquelle, eine Infrarot-Leuchtdiode an der Objektivöffnung der Kamera, dient dem Probanden gleichzeitig als Fixationshilfe, da die Diode in der Dunkelheit sichtbar ist.

Für die Messung sitzt die Versuchsperson in einem ruhigen, abgedunkelten Raum. Der Kopf liegt in einer kombinierten Kinn-/Stirnstütze, die auf einen Tisch montiert ist. Für eine möglichst bequeme Haltung können die Unterarme auf dem Messtisch abgelegt werden. Am gegenüber liegenden Ende des Tisches in einem Abstand von 70 cm ist die Infrarotkamera angebracht.

Während der Messung trägt die Versuchsperson eine abgepolsterte Infrarotfilterbrille zur Abschirmung gegen Restlicht im Raum. Der Untersucher sitzt währenddessen vor einem Monitor, auf dem das Kamerabild und mehrere Messparameter (Durchschnittswerte des Amplitudenspektrums $\leq 0,8$ Hz (Fast Fourier Transformation), Pupillenunruheindex (PUI), Verhalten der

durchschnittlichen Pupillenweite im Messverlauf) dargestellt werden. Hierdurch kann er die Messung verfolgen und gegebenenfalls bei Problemen eingreifen (Bildunschärfe, unruhige Fixation, Einschlafen etc.) (Lüdtke et al., 1998).



Abb.5: Messsituation

2.3.2.2 Messalgorithmus

Das bildverarbeitende Programm identifiziert den ersten Purkinje-Reflex auf der Hornhaut als hellsten Bildpunkt in der durch die konfokale Beleuchtung hell erscheinenden Pupille. Von dort ausgehend wird der Abstand des Pupillenrandes nach rechts und links sowie nach unten bestimmt. Aus den resultierenden Streckenabschnitten wird mit Methoden der analytischen Geometrie der Pupillendurchmesser bestimmt (Lüdtke et al., 1998). Selbst wenn der Purkinje-Reflex nicht exakt in der Mitte der Pupille liegt oder die obere

Pupillenhälfte durch Oberlid oder Wimpern bedeckt ist, misst das Verfahren noch verlässlich (sofern etwa die Hälfte der Pupille 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.

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

2.3.2.3 Datenanalyse

2.3.2.3.1 Artefaktbereinigung und Fast-Fourier-Transformation

Nach Interpolation kurzer, durch Blinzeln verursachter Messunterbrechungen wird zur Frequenzanalyse mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) die Datensequenz in Abschnitte mit jeweils 2048 Werten unterteilt (entspricht ca. 82s). 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).

Das Ergebnis der FFT ist das Amplitudenspektrum [mm·s], dessen Werte mit zunehmender Schläfrigkeit ansteigen.

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

2.3.2.3.2 Pupillenunruheindex (PUI)

Zur Auswertung wird in der hier dargestellten Studie der Pupillenunruheindex (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.

In der Normwertstudie (Wilhelm B. et al., 2001) wurde gezeigt, dass der PUI logarithmisch normalverteilt ist. Deswegen wurde der natürliche Logarithmus des PUI (lnPUI) analysiert.

Hierfür werden zunächst die Mittelwerte von jeweils 16 aufeinander folgenden Werten berechnet. Die Werte der Differenzen von einem Mittelwert zum nächsten werden für jedes 82-s-Zeitfenster addiert (127 Differenzen pro Fenster), anschließend wird diese Summe auf 1 Minute berechnet; dies ergibt den PUI für das entsprechende Datenfenster (s. Abb.6). Zuletzt wird der durchschnittliche PUI aus allen Zeitfenstern berechnet (Lüdtke et al., 1998). Dieser Zahlenwert steigt mit zunehmender Schläfrigkeit an.

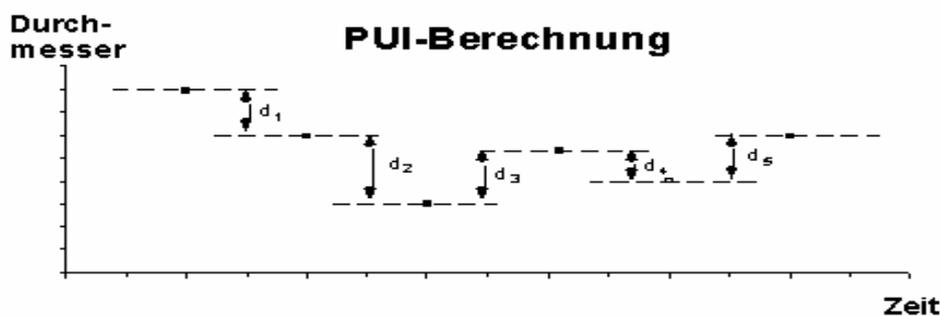


Abb.6: Berechnung des PUI (nach B. Wilhelm)

2.3.2.4 Rahmenbedingungen

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

1. Messung in entspannter Atmosphäre

Jede Form von Stress stimuliert die zentralnervöse Aktivität, welche mit dem PST gemessen wird.

2. Verzicht auf Vigilanz beeinflussende Substanzen

In den letzten vier Stunden vor der Messung soll auf Koffein, Nikotin sowie Alkohol verzichtet werden.

3. Reizabschirmung

Die Messung soll in einem ruhigen und weitgehend gegen akustische Reize abgeschirmten Raum stattfinden. Während einer Messung wird nicht gesprochen, der Proband wird nur bei 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 wiedergegeben, mit der die Messung im Allgemeinen vorbereitet wird:

„Die Messung dauert 11 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, wenn die Messung beginnt.“

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

2.3.3 Weitere Tests und Skalen

2.3.3.1 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Der PSQI (Buysse et al., 1989) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Schlafqualität der letzten vier Wochen. Hierfür erfragt man die Häufigkeit

schlafstörender Ereignisse, die Einschätzung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, Einschlafzeit und Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmedikamenten sowie die Tagesmüdigkeit während der vergangenen vier Wochen.

Der Fragebogen umfasst 19 Fragen zur Selbstbeurteilung und 5 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 7 Komponenten zusammengefasst:

Komponente 1: Subjektive Schlafqualität (1 Item)

Komponente 2: Schlafzeit (2 Items)

Komponente 3: Schlafdauer (1 Item)

Komponente 4: Schlafeffizienz (wird 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 addiert, der zwischen 0 und 21 variieren kann; höhere Werte entsprechen einer verminderten Schlafqualität.

Die Test-Retest-Reliabilität ist in 3 Studien geprüft worden, einer Tagesmüdigkeits- und Schlafmedikationsstudie (beide Gentili et al., 1995) und einer Schlafzeituntersuchung (Buysse et al., 1989); die Retest-Reliabilität für die einzelnen Komponenten liegt zwischen 0,45 und 0,84. Die Stabilität ist mit Werten zwischen 0,82 bis 0,89 für den PSQI-Gesamtscore zufrieden stellend.

Auch die diagnostische Validität des PSQI ist in Bezug auf seine Sensitivität und Spezifität in bisher 4 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 %).

Eine Normierung im strengen 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. aufgrund der Klassifikation von Schlafgestörten und Schlafgesunden berechnet worden ist.

Für diese Studie wurde der Grenzwert auf 7 gelegt, um bei der Auswahl der Probanden die gleichen Voraussetzungen wie in der Songha Night-Studie einzuhalten.

2.3.3.2 Stanford Sleepiness Scale = Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS)

Die SSS ist eine in vielen Sprachen verwendete Skala zur Erfassung subjektiver Wachheit bzw. Schläfrigkeit (Hoddes et al., 1972; Hoddes et al., 1973). Sie besteht aus sieben stichwortartig beschriebenen Vigilanzstufen, von denen die Testperson nach jeder Messung diejenige nennen soll, welche am besten rückblickend auf die elfminütige Messzeit zutrifft. Wir verwendeten die deutsche Übersetzung dieser Skala.

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.7 : Stanford Schläfrigkeits-Skala

2.3.3.3 Visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung der Schläfrigkeit

Bei der VAS 1 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 wurde schließlich die Strecke in Millimetern vom linken Ende der Linie bis zur Markierung des Probanden. Je geringer dieser Millimeterzahlenwert ausfiel, desto höher war das Vigilanzniveau (Moldofsky H., 1992) (s.Abb.8). Pro Messtag wurde jeweils ein Blatt mit drei Skalen pro Proband verwendet, so dass jeder Proband sein vorheriges Ergebnis zum Vergleich sehen konnte.

Visuelle Analogskala Schläfrigkeit (VAS 1)

hellwach _____ schläfrig

Abb.8: VAS 1

2.3.3.4 Visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung der Schlafqualität

Vor der jeweils ersten Messung des Tages wird dem Proband eine 10 cm lange, waagrechte Linie mit den beiden Endpunkten „schlecht“ und „gut“ vorgelegt und gebeten, die Schlafqualität der vorangegangenen Nacht mit einem senkrechten Strich zu markieren (s.Abb.9).

Die Auswertung verlief ähnlich wie bei der oben beschriebenen VAS *Müdigkeit*. Gemessen wurde jedoch die Strecke in Millimetern vom rechten Ende der Linie bis zur Markierung. Je kleiner der Wert in mm, desto besser wurde subjektiv die Schlafqualität der letzten Nacht empfunden.

Visuelle Analogskala Schlafqualität (VAS 2)

schlecht _____ gut

Abb.9: VAS 2

2.3.3.5 Pupillenuntersuchung, Swinging-flashlight-Test

In einem nach Möglichkeit stark abgedunkelten Raum fixiert der Proband einen Punkt in der Ferne. Zuerst prüft man, ob jede Pupille für sich auf das Licht mit Konstriktion reagiert. Mit einem indirekten Ophthalmoskop oder einer Halogentaschenlampe beleuchtet der Untersucher beide Augen gleichzeitig im 45° Winkel von unten und achtet darauf, ob die Pupillen isokor sind. Tritt eine deutliche Anisokorie und fehlende Lichtreaktion auf der Seite der weiteren Pupille auf, lässt dies auf eine Störung der efferenten Pupillenbahn schließen und bedarf weiterer ophthalmologischer Abklärung. In einem solchen Falle sollte der PST an der engeren Pupille durchgeführt werden. Eine nur im Dunkeln deutlich ausgeprägte Anisokorie mit intakter Lichtreaktion kann Ausdruck eines Defektes der sympathischen Efferenz sein und sollte ebenfalls weiter untersucht werden. In diesem Falle sollte die weitere Pupille gemessen werden.

Beim Swinging-flashlight-Test werden die Augen abwechselnd jeweils zwei bis drei Sekunden lang beleuchtet. Der Wechsel von einem zum anderen Auge sollte zügig erfolgen und mindestens acht Mal wiederholt werden, da die Pupillenlichtreaktion variiert. Beim Beleuchten eines Auges werden die Pupillen beider Augen eng. Während des Schwenken des Lichtes zum anderen Auge, weiten sich beide Pupillen wieder etwas. Zwei bis drei Sekunden sind ausreichend um den retinalen Adaptationszustand zu ändern, d.h. das nicht beleuchtete Auge wird gering dunkeladaptiert. Erreicht das Licht das Partnerauge, verengen sich beide Pupillen wieder. Der Untersucher vergleicht

die Reaktionen der beiden Pupillen abhängig von der beleuchteten Seite und achtet dabei auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Pupillenkonstriktion. Wenn bei Beleuchtung einer Seite die beiden Pupillen deutlich schwächer reagieren, handelt es sich um einen pathologischen Befund. Ist die Konstriktion schwächer, fehlt sie oder kommt es zu einer Pupillenerweiterung („pupillary escape“), liegt ein relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD) vor und somit besteht der Verdacht auf eine Erkrankung im Verlauf der Sehbahn.

2.3.4 Statistische Analyse

Die Auswertung dieser Studie wurde von der Firma DatInf GmbH Tübingen vorgenommen.

Zielgröße war der natürliche Logarithmus des PUI (lnPUI), da dieser, wie in der Normwertstudie (Wilhelm B. et al., 2001) gezeigt wurde, normalverteilt ist. Berechnet wurde der Unterschied des lnPUI zwischen Ausgangs – und Kontrollmessung für die jeweilige Bedingung. Als Sekundärzielgröße wurde das Amplitudenspektrum analysiert. Grund hierfür waren teilweise unterschiedliche Ergebnisse in früheren statistischen Auswertungen zwischen beiden Parametern (Pohl et al., 1998; Phillips et al., 2000b).

Primärkriterium war der Mittelwert des lnPUI über die drei Messzeitpunkte, als Sekundärkriterien wurden die Unterschiede der Werte zu den Messzeitpunkten 1, 2 und 3 herangezogen. Es wurde die Hypothese geprüft, ob es einen Überhangeffekt unter Einnahme von 30 mg Oxazepam gibt und ob ein Effekt durch 10 mg Oxazepam existiert. Die Tests wurden als gepaarter, zweiseitiger t-Test zwischen der Differenz von Oxazepam (30 bzw. 10 mg) zur zugehörigen Baseline-Messung und der Differenz von Placebo zur zugehörigen Baseline-Messung durchgeführt. Das Signifikanzniveau p wurde auf 0,05 festgelegt.

Ebenfalls wurden Unterschiede bezüglich der Schlafqualität sowie der subjektiv erlebten Schläfrigkeit untersucht und Korrelationen zwischen subjektiven und objektiven Parametern betrachtet.

2.3.5 Versicherung

Für die Teilnehmer der Studie wurde eine Probandenversicherung über den Jahresvertrag des UKT mit der Ecclesia-Versicherung (Klingenbergstr. 4, 32758 Detmold) abgeschlossen. Diese beinhaltete keine Wegeunfallversicherung.

3. Ergebnisse

3.1 Intent-To-Treat- (ITT) und Per-Protocol- (PP) Population

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Probanden, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben.

Zur PP-Population zählen die randomisierten Probanden, die alle drei Studienbedingungen und alle nach dem Protokoll vorgesehenen Messungen vollständig durchlaufen haben.

Die ITT-Population entsprach der PP-Population. Alle 24 Probanden wurden ausgewertet.

3.2 Compliance

Die Compliance war sehr gut. Es wurden in jeder der drei Phasen 24 Tabletten eingenommen. 79,2% davon wurden am Abend vor der Kontrollmessung in dem vorgegebenen Zeitraum zwischen 22:30 Uhr und 23:30 Uhr eingenommen. In 13,9 % der Fälle erfolgte die Einnahme zwischen 21:45 Uhr und 22:30 Uhr und in 6,9 % zwischen 23:30 Uhr und 24:00 Uhr.

3.3 Pupillen-Unruhe-Index (PUI)

3.3.1 Individuelle Verläufe

Bei Betrachtung der individuellen Verläufe der Probanden unter den verschiedenen Bedingungen im Überblick (Abb.10) fällt die große interindividuelle Streuung auf. Eine einheitliche Reaktion auf die Medikation ist für die objektiv gemessene Schläfrigkeit nicht zu erkennen.

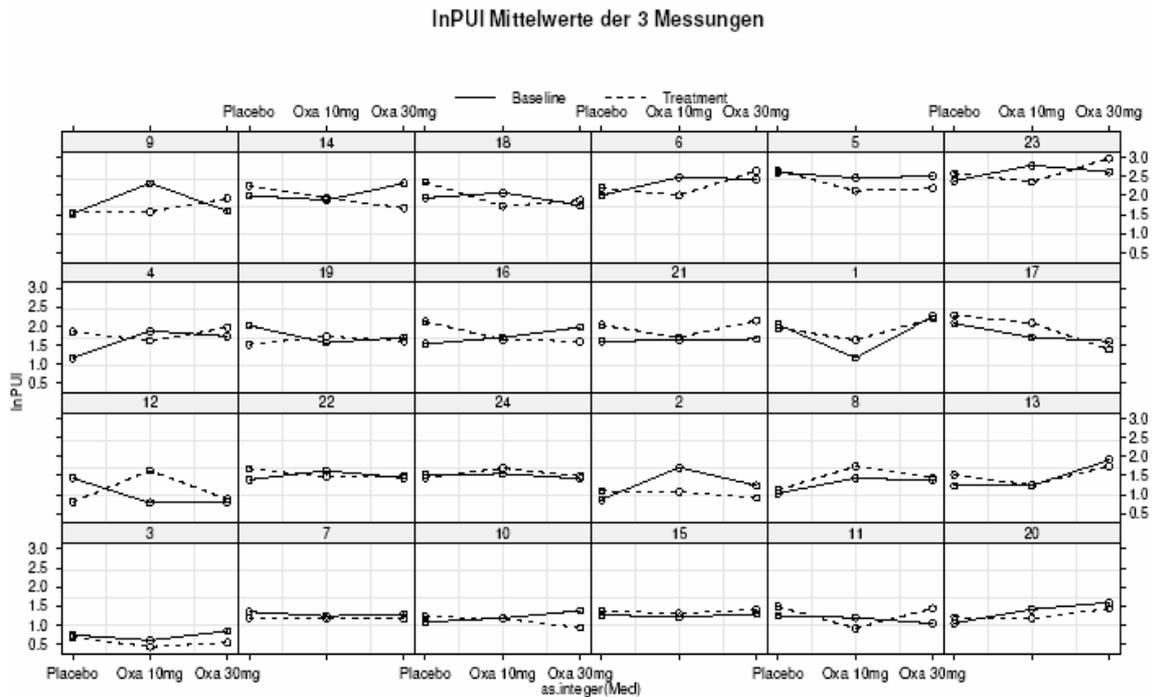


Abb.10: InPUI-Mittelwerte der jeweiligen drei Messungen (Placebo, Oxa 10 mg und Oxa 30 mg) von Medikationseffekt (Treatment) und Ausgangswert (Baseline) von allen 24 Probanden. Individuelle Werte.

3.3.2 Mittelwert über die drei Messzeitpunkte (Primärkriterium)

In der Analyse des InPUI zeigten sich nur geringe Unterschiede für die Differenzen von Medikations- und Ausgangsmessung (s.Tab.5 u. Abb.11) der Mittelwerte über die 3 Messzeitpunkte. Der größte Unterschied trat unter Placebo auf. Die Effekte, die durch die Einnahme der Medikation zustande kamen, waren generell sehr gering. Auch die Unterschiede zwischen Oxazepam (30 mg bzw. 10 mg) zur zugehörigen Ausgangsmessung und Placebo waren sehr gering (s.Tab.6). Die Ergebnisse des gepaarten, zweiseitigen t-Tests (Student's t-test) lieferten weder für Oxazepam 30 mg noch für Oxazepam 10 mg signifikante Unterschiede (s. Tab.7).

Tab.5: Differenzen Medikation – Ausgang der Mittelwerte über alle drei Zeitpunkte in dem InPUI(n=24)

	MW	SD
Oxa 10mg	-0,07	0,36
Oxa 30mg	-0,03	0,29
Placebo	0,13	0,3

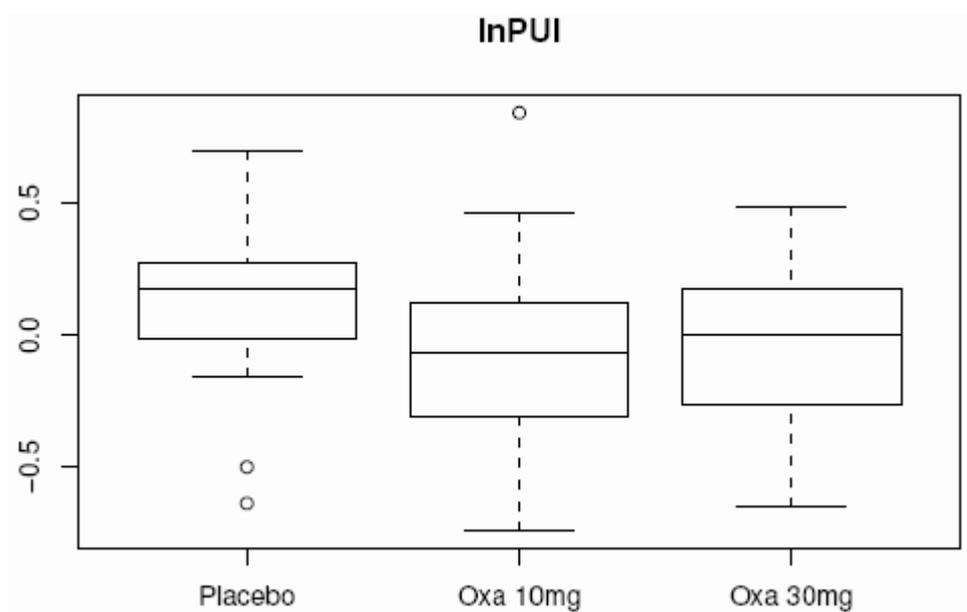


Abb.11: Mittelwerte der drei Messungen Medikation – Ausgang (n=24)

Tab.6: Differenz der Unterschiede Medikation – Ausgang der Mittelwerte über alle drei Zeitpunkte in dem InPUI (n=24)

	MW	SD
Oxa 30mg...Placebo	-0,16	0,4
Oxa 10mg...Placebo	-0,2	0,56
Oxa 30mg...Oxa 10mg	0,04	0,5

Tab.7: Dosisabhängiger Vergleich der Differenzen Medikation versus Placebo in dem InPUI (n=24)

	t	df	p-Wert	signifikant
Oxa 30mg vs Placebo	-1,94	23	0,06	Ø
Oxa 10mg vs Placebo	-1,73	23	0,1	Ø

3.3.3 Unterschiede der Werte zu den drei Messzeitpunkten

(Sekundärkriterium)

Die Differenzen des InPUI von Medikations- und Ausgangsmessungen zeigten nur geringe Unterschiede für die drei Messzeitpunkte. Unter der Einnahme von 10 mg Oxazepam stieg der Betrag der Differenz von der ersten bis zur dritten Messung an. Da es sich dabei um negative Differenzen handelt, bedeutet das, dass die Probanden bei der Ausgangsmessung schläfriger waren als bei der Medikationsmessung und der Unterschied im Laufe des Vormittags größer wurde. Unter 30 mg Oxazepam fiel er von der ersten bis zur dritten Messung ab, das heißt der Unterschied wurde geringer. Aber auch hier waren die Probanden bei der Ausgangsmessung schläfriger als bei der Medikationsmessung. Unter Placebo waren erst ein leichter Abfall des Betrages der Differenzen und anschließend ein Anstieg zu erkennen. In diesem Fall handelt es sich aber um Werte mit positiven Vorzeichen. Die Probanden waren folglich bei der Medikationsmessung schläfriger als bei der Ausgangsmessung und die Unterschiede waren bei der mittleren Messung am geringsten. In der Auswertung durch den Student's t-test ergab sich lediglich für den dritten Messzeitpunkt unter den Bedingungen Oxazepam 30 mg und Placebo ein signifikantes Ergebnis ($p=0,04$) (s.Tab.10). Die Probanden schienen im Mittel unter Einnahme von 30 mg Oxazepam zum dritten Messzeitpunkt entgegen der Erwartung wacher gewesen zu sein als unter Einnahme von Placebo. Für die Bedingungen Oxazepam 10 mg und Placebo war das Ergebnis um 11 Uhr knapp nicht signifikant.

Tab.8: Differenzen der Mittelwerte des InPUI von Medikations- und Ausgangsmessungen zu den drei verschiedenen Messzeitpunkten

	Oxa 10mg MW (SD)	Oxa 30mg MW (SD)	Placebo MW (SD)
8:00 Uhr	-0,05 (0,37)	-0,1 (0,37)	0,12 (0,4)
9:30 Uhr	-0,06 (0,5)	-0,06 (0,39)	0,09 (0,36)
11:00 Uhr	-0,1 (0,49)	-0,05 (0,35)	0,18 (0,41)

Tab.9: Vergleich der Differenzen der Mittelwerte des InPUI zu den drei verschiedenen Messzeitpunkten (n=24)

	Oxa 30mg - Placebo MW (SD)	Oxa 10mg - Placebo MW (SD)	Oxa 30mg - Oxa 10mg MW (SD)
8:00 Uhr	-0,21 (0,53)	-0,17 (0,66)	-0,05 (0,54)
9:30 Uhr	-0,03 (0,49)	-0,15 (0,69)	0,11 (0,67)
11:00 Uhr	-0,23 (0,51)	-0,29 (0,71)	0,05 (0,61)

Tab.10: Student's t-test für den InPUI zu den drei verschiedenen Messzeitpunkte (n=24)

	t	df	p-Wert	signifikant
Oxa 30mg u. Placebo				
8:00 Uhr	-1,98	23	0,06	Ø
9:30 Uhr	-0,3	23	0,76	Ø
11:00 Uhr	-2,21	23	0,04	√
Oxa 10mg u. Placebo				
8:00 Uhr	-1,24	23	0,23	Ø
9:30 Uhr	-1,03	23	0,31	Ø
11:00 Uhr	-1,98	23	0,06	Ø

3.4 Amplitudenspektrum

Bei Betrachtung der Differenzen der Mittelwerte von Medikations- zu Ausgangsmessung ist zu sehen, dass unter Oxazepam 30 mg die kleinste und unter Placebo die größte Differenz auftrat. Beide sind positiv, was bedeutet, dass bei der Medikationsmessung höhere Werte gemessen wurden. Die Probanden waren schläfriger. Die Differenz der Messungen der Bedingung Oxazepam 10mg liegt vom Betrag zwischen den beiden anderen, hat aber ein negatives Vorzeichen. Das sagt aus, dass die Probanden bei der Ausgangsmessung schläfriger waren (s.Tab.11). Im Vergleich der Differenzen wurde der kleinste Unterschied zwischen Oxazepam 30 mg und Oxazepam 10 mg und der größte zwischen Oxazepam 10mg und Placebo errechnet. Das Ausmaß des Effekts von Oxazepam 30 mg und das von Oxazepam 10 mg lag am nächsten beieinander und das von Oxazepam 10 mg und Placebo lag am weitesten auseinander (s.Tab.12). In der Auswertung durch den Student's t-test ergab sich für Oxazepam 10 mg eine signifikante Differenz zu Placebo ($p=0,03$) (s.Tab.13). Die Probanden waren unter der Bedingung Oxazepam 10 mg wacher als unter Placebo, allerdings ist bei diesem Ergebnis zu beachten, dass die Probanden unter 10 mg Oxazepam auch im Mittel etwa 0,5 h mehr geschlafen haben (s.3.8).

Tab.11: Differenzen Medikation – Ausgang der Mittelwerte über alle drei Messzeitpunkte in dem Amplitudenspektrum (n=24)

	MW	SD
Oxa 10mg	-109,5	574
Oxa 30mg	29,9	672
Placebo	241,2	486

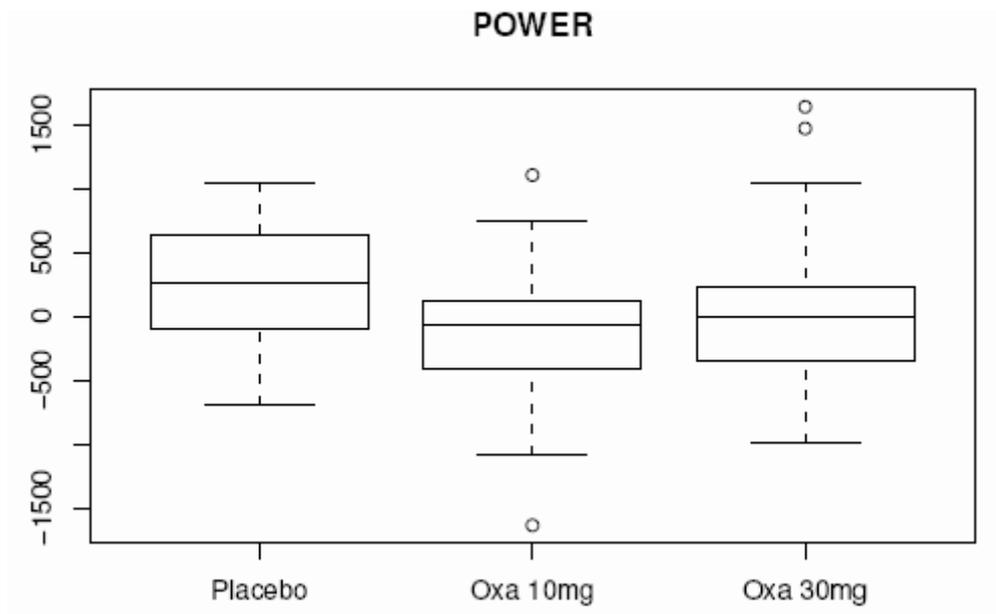


Abb.12: Mittelwerte der drei Messungen Medikation – Ausgang (n=24);
Power = Amplitudenspektrum

Tab.12: Differenz der Unterschiede Medikation – Ausgang der Mittelwerte über alle drei Messzeitpunkte in dem Amplitudenspektrum (n=24)

	MW	SD
Oxa 30mg...Placebo	-211,24	667
Oxa 10mg...Placebo	-351	765
Oxa 30mg...Oxa 10mg	139,4	975

Tab.13: Dosisabhängiger Vergleich der Differenzen Medikation versus Placebo in dem Amplitudenspektrum (n=24)

	t	df	p-Wert	signifikant
Oxa30mg vs Placebo	-1,55	23	0,13	∅
Oxa10mg vs Placebo	-2,25	23	0,03	√

3.5 VAS 1 (Schläfrigkeit)

Die Differenzen der VAS 1 von Medikations- und Ausgangsmessung waren für Oxazepam 10mg und für Placebo klein, für Oxazepam 30mg hingegen war die Differenz mit einem Mittelwert von 12,29 relativ groß (s.Tab.14). Es war ein deutlicher Effektunterschied zwischen Oxazepam 30mg und Placebo und auch zwischen Oxazepam 30mg und Oxazepam 10mg zu beobachten, zwischen Oxazepam 10mg und Placebo trat jedoch kein Unterschied auf (s.Tab.15).

Der Student's t-test lieferte ein signifikantes Ergebnis im Vergleich von Oxazepam 30mg und Placebo (s.Tab.16), d.h. im Mittel gaben die Probanden nach Einnahme von 30mg Oxazepam am Vorabend während der Messung eine vermehrte Müdigkeit an. Dieses ist auch in Abb.13 zu erkennen.

Dennoch traten auch hier starke interindividuelle Unterschiede auf, welche in der Abb.14 deutlich zu sehen sind. Das bedeutet, auch in Bezug auf die subjektiven Ergebnisse scheint keine einheitliche Reaktion auf die Medikation vorhanden zu sein.

Tab.14: Differenzen Medikation – Ausgang der Mittelwerte über alle drei Messzeitpunkte in der VAS 1 (n=24)

	MW	SD
Oxa 10mg	-0,31	16,4
Oxa 30mg	12,29	20,1
Placebo	0,51	18,6

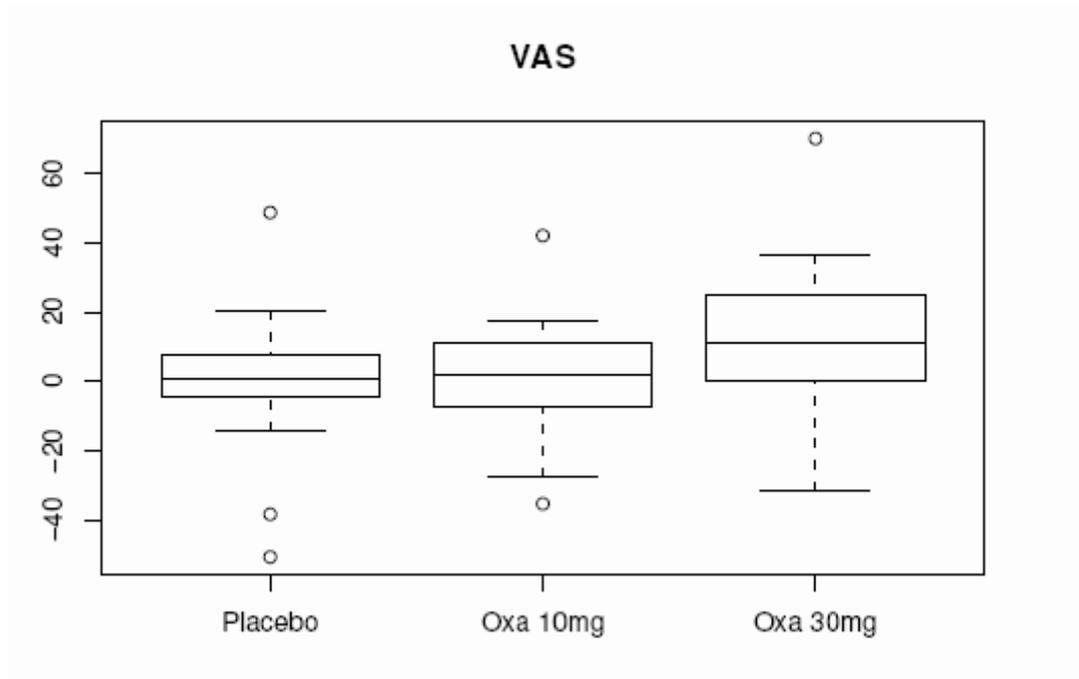


Abb.13: Mittelwerte der drei Messungen Medikation – Ausgang (n=24);
VAS subjektive Schläfrigkeit

Tab.15: Differenz der Unterschiede Medikation – Ausgang der Mittelwerte über
alle drei Messzeitpunkte in der VAS 1 (n=24)

	MW	SD
Oxa 30mg...Placebo	11,78	25,0
Oxa 10mg...Placebo	-0,82	23,0
Oxa 30mg...Oxa 10mg	12,60	28,1

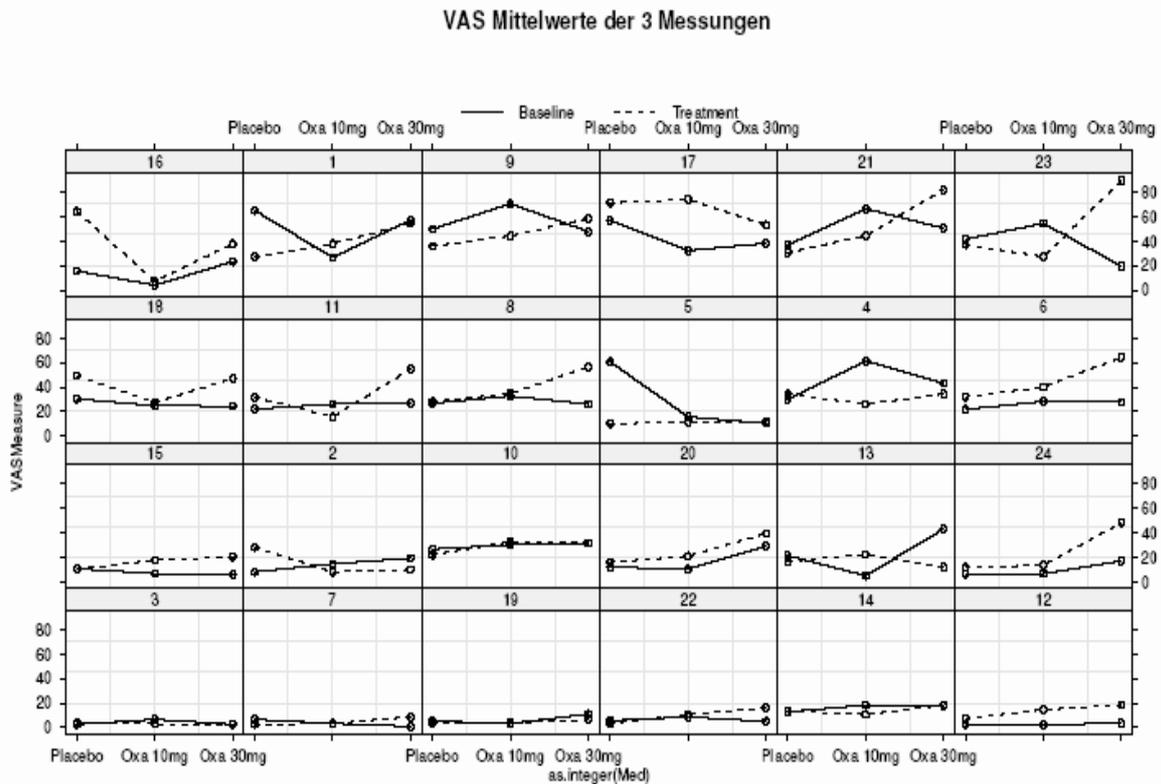


Abb.14: VAS 1-Mittelwerte der jeweiligen drei Messungen (Placebo, Oxa 10mg und Oxa 30mg) von Medikationseffekt (Treatment) und Ausgangswert (Baseline) von allen 24 Probanden. Individuelle Werte.

Tab.16: Dosisabhängiger Vergleich der Differenzen Medikation versus Placebo in der VAS 1 (n=24)

	t	df	p-Wert	signifikant
Oxa30mg vs Placebo	2,30	23	0,03	√
Oxa10mg vs Placebo	-0,17	23	0,86	∅

3.6 SSS

Die Analyse der SSS zeigte recht ähnliche Ergebnisse wie die der VAS 1, jedoch ist die Streuung der Werte bei der SSS größer, was bei dem Vergleich der Abb.15 mit der Abb.13 gut zu sehen ist.

Die größte Differenz zwischen Medikation und Ausgang wurde für die Bedingung Oxazepam 30mg errechnet; die Differenzen für Oxazepam 10mg und Placebo liegen nah beieinander (s.Tab.17). Unter allen drei Bedingungen drücken die Differenzen eine größere Wachheit bei der Ausgangsmessung als bei der Medikationsmessung aus. Im Vergleich der Unterschiede ergaben sich für Oxazepam 30 mg – Placebo und Oxazepam 30mg – Oxazepam 10mg ähnliche und erkennbare Unterschiede. Die Differenz der Unterschiede von Oxazepam 10mg–Placebo hingegen war sehr klein (s.Tab.18). Auch ist der p-Wert des Student's t-test für Oxazepam 30mg und Placebo nur knapp nicht signifikant im Gegensatz zum p-Wert für Oxazepam 10mg und Placebo (s.Tab.19). Die Werte der Tabellen 17, 18 und 19 zeigen, dass die Probanden unter Oxazepam 30 mg tendenziell schläfriger waren. Dies trifft sowohl im Vergleich zur Ausgangsmessung als auch im Vergleich zu den anderen Bedingungen zu.

Tab.17: Differenzen Medikation – Ausgang der Mittelwerte über alle drei Messzeitpunkte in der SSS (n=24)

	MW	SD
Oxa 10mg	0,15	0,82
Oxa 30mg	0,76	1,13
Placebo	0,21	0,88

Tab.18: Differenz der Unterschiede Medikation – Ausgang der Mittelwerte über alle drei Messzeitpunkte in der SSS (n=24)

	MW	SD
Oxa 30mg...Placebo	0,56	1,40
Oxa 10mg...Placebo	-0,06	1,16
Oxa 30mg...Oxa 10mg	0,61	1,43

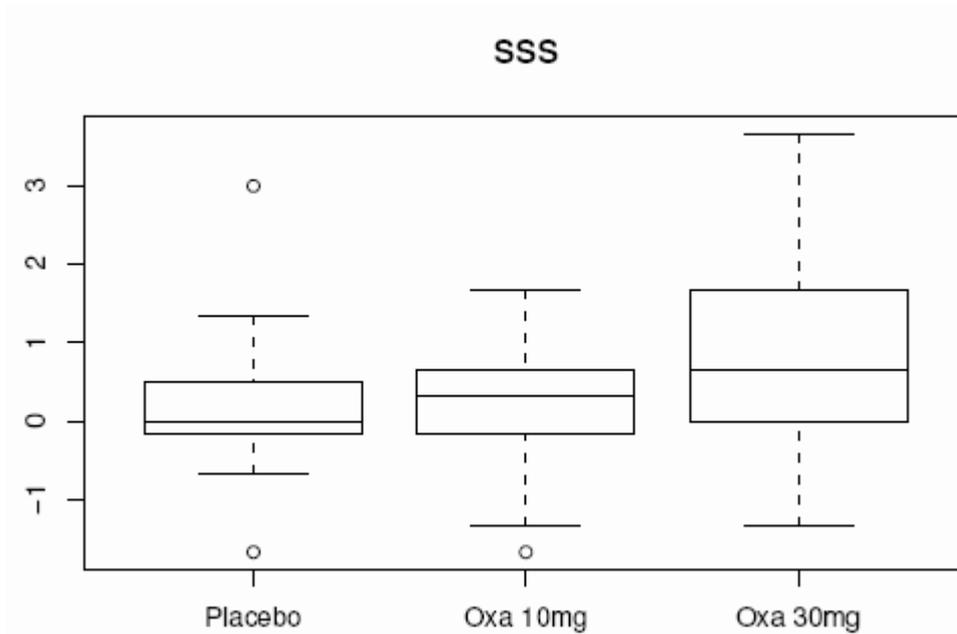


Abb.15: Mittelwerte der 3 Messungen Medikation – Ausgang (n=24);
Stanford-Schläfrigkeitsskala

Tab.19: Dosisabhängiger Vergleich der Differenzen Medikation versus Placebo
in der SSS (n=24)

	t	df	p-Wert	signifikant
Oxa30mg vs Placebo	1,95	23	0,06	∅
Oxa10mg vs Placebo	-0,24	23	0,82	∅

3.7 VAS 2 (subjektive Schlafqualität)

Bei Auswertung der VAS 2 ließ sich kein Effekt auf die subjektive Schlafqualität nachweisen, weder für 10 mg Oxazepam noch für 30 mg. Die mittleren Differenzen zwischen Medikation und Ausgang lagen für alle drei Bedingungen (Oxa 30 mg, Oxa 10 mg, Placebo) zwischen -9.17 und -10.79 (s.Tab.20). Das bedeutet, dass die Probanden im Mittel unter allen drei Medikationen einschließlich Placebo eine bessere Schlafqualität angaben als bei der jeweiligen Ausgangsmessung. Der Vergleich der Unterschiede untereinander

macht deutlich, dass die Auswirkungen der verschiedenen Medikationen auf die Schlafqualität ähnlich sind (s.Tab.21).

Tab.20: Differenzen Medikation – Ausgang der Mittelwerte in der VAS 2 (n=24)

	MW	SD
Oxa 10mg	-10,79	22,8
Oxa 30mg	-9,29	19,8
Placebo	-9,17	21,6

Tab.21: Differenz der Unterschiede Medikation – Ausgang der Mittelwerte in der VAS 2 (n=24)

	MW	SD
Oxa 30mg...Placebo	-0,13	17,9
Oxa 10mg...Placebo	-1,63	30,0
Oxa 30mg...Oxa 10mg	1,5	23,8

Tab.22: Dosisabhängiger Vergleich der Differenzen Medikation versus Placebo in der VAS 2 (n=24)

	t	df	p-Wert	signifikant
Oxa30mg und Placebo	-0,03	23	0,97	Ø
Oxa10mg und Placebo	-0,27	23	0,79	Ø

3.8 Schlafdauer

Für die Schlafdauer nach Einnahme von 10 mg Oxazepam am Abend stellte sich eine knapp signifikante Differenz zu Placebo heraus (s.Tab.25). Im Mittel wurde etwa 0,5 h länger geschlafen (s.Tab.24). Für 30 mg Oxazepam war kein Effekt nachzuweisen.

Tab.23: Differenzen Medikation – Ausgang der Mittelwerte in der Schlafdauer (n=24)

	MW	SD
Oxa 10mg	0,42	0,65
Oxa 30mg	0,21	0,72
Placebo	-0,04	0,86

Tab.24: Differenz der Unterschiede Medikation – Ausgang der Mittelwerte in der Schlafdauer (n=24)

	MW	SD
Oxa 30mg...Placebo	0,25	1,07
Oxa 10mg...Placebo	0,46	1,06
Oxa 30mg...Oxa 10mg	-0,21	0,98

Tab.25: Dosisabhängiger Vergleich der Differenzen Medikation versus Placebo in der Schlafdauer (n=24)

	t	df	p-Wert	signifikant
Oxa 30mg und Placebo	1,14	23	0,27	Ø
Oxa 10mg und Placebo	2,11	23	0,05	√

3.9 Interindividuelle Korrelationen der Differenzen

Die Korrelationen nach Spearman zwischen Differenzen in den objektiven Parametern InPUI und Power und Differenzen der subjektiven Skalen VAS 1 und SSS sind sowohl für die Mittelwerte der drei Messungen für Oxazepam 30mg–Placebo, als auch für Oxazepam 10mg–Placebo als gut zu bezeichnen (s.Tab.26 u. 27). Das heißt wenn Probanden physiologisch messbar müder oder wacher waren, fühlten sie sich in der Regel auch selbst müder bzw. wacher. Die Korrelationskoeffizienten innerhalb der objektiven und subjektiven Messverfahren fallen noch etwas größer aus (s.Tab.26 u. 27).

Tab.26: Interindividuelle Korrelationen der Differenzen der Mittelwerte der drei Messungen für Oxazepam 30mg – Placebo zwischen Parameter-Paaren (Korrelationskoeffizient nach Spearman)

	lnPUI	POWER	VAS 1	SSS
lnPUI	1,00	0,85	0,58	0,72
POWER	0,85	1,00	0,67	0,77
VAS 1	0,58	0,67	1,00	0,86
SSS	0,72	0,77	0,86	1,00

Tab.27: Interindividuelle Korrelationen der Differenzen der Mittelwerte der drei Messungen für Oxazepam 10mg – Placebo zwischen Parameter-Paaren (Korrelationskoeffizient nach Spearman)

	lnPUI	POWER	VAS 1	SSS
lnPUI	1,00	0,91	0,65	0,68
POWER	0,91	1,00	0,63	0,63
VAS 1	0,65	0,63	1,00	0,72
SSS	0,68	0,63	0,72	1,00

4. Diskussion

Das Ziel der Oxazepam-Dosisstudie war es herauszufinden, ob Oxazepam einen zentralen Hang-over-Effekt zur Folge hat und ob dieser dosisabhängig ist. Bei beiden Dosierungen war kein erhöhter PUI feststellbar; ebenfalls zeigte sich die subjektive Wachheit praktisch nicht beeinflusst.

4.1 Hintergrund der Studie

Es ist bekannt, dass Benzodiazepine akute Effekte wie vermindertes Reaktions- und Konzentrationsvermögen, Affektabflachung und Schläfrigkeit aufweisen. In verschiedenen Studien wurde von der Beobachtung eines Hang-overs nach abendlicher Einnahme eines Benzodiazepins berichtet (Dordain et al., 1981; Ziegler et al., 1983; Volkerts et al., 1992) während andere Autoren dies nicht fanden. Dordain et al. fanden unter 50 mg Oxazepam und Ziegler et al. unter 15 mg Oxazepam einen subjektiven Hang-over. Keine Änderung der SSS unter Einnahme von 30 mg Oxazepam konnten Bliwise et al. notieren. Huron et al. fanden nach Einnahme von Lorazepam eine Einschränkung einer bedeutenden Eigenschaft des episodischen Gedächtnisses (Huron et al., 2002). Eine andere Studie zeigte, dass nach Einnahme von 30 mg Oxazepam bei den Probanden mittels EEG zwar keine Leistungseinbußen (ERBs, event-related brain potentials als Indikator für Leistungsfähigkeit) auftraten, 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). In einer weiteren Studie untersuchten Volkerts et al. das Fahrverhalten auf einer realen Teststrecke und an einem computergesteuerten Fahrsimulator nach abendlicher Einnahme von 1 mg Lormetazepam, 50 mg Oxazepam sowie Placebo. Unter Oxazepam konnte ein eindeutig verschlechtertes Spurhalten auf der Teststrecke am Vormittag festgestellt werden, unter Lormetazepam war es leicht verschlechtert. Am Fahrsimulator, der von der geforderten Leistung eher dem Stadtverkehr entspricht, wurden diesbezüglich keine Effekte beobachtet

(Volkerts et al., 1992). Entscheidend für die hier gefundene Leistungseinschränkung könnte sowohl die höhere Dosierung als auch die Art des Leistungstests sein.

Keine Änderung in der SSS unter Einnahme von 30 mg Oxazepam konnten Bliwise et al. notieren.

Zwei Studien, die im Jahr 2003 in der AG Pupillenforschung der Universitätsaugenklinik Tübingen von Schnell et al. durchgeführt wurden, setzten sich mit der Problematik des Hang-over-Effekts nach Einnahme von Oxazepam 10 mg auseinander. Die Oxazepam-Pilotstudie ergab, dass Oxazepam 10 mg eine mit dem PST messbare Sedierung am folgenden späten Vormittag bewirkt (Schnell et al., 2003a). Aufgrund dieses Ergebnisses wurde in der darauf folgenden Songha[®] Night Studie Oxazepam 10 mg als Positivkontrolle zum Songha[®] Night verabreicht, welches aus 120 mg Baldrianextrakten sowie 80 mg Zitronenmelisse besteht. Der in der Pilotstudie festgestellte Hang-over-Effekt unter 10 mg Oxazepam bestätigte sich in der Songha[®] Night-Studie nicht mehr, weswegen Oxazepam als Positivkontrolle in der klinischen Studie 582.2 ausfiel (Schnell et al., 2003b).

Hintergrund der Oxazepam-Dosisstudie war unter anderem die Frage, ob die letztgenannten Widersprüche möglicherweise auf einer zu niedrigen Dosierung beruhten. Außer diesen beiden vorherigen Studien gab es keine unmittelbar vergleichbaren Untersuchungen hinsichtlich Methodik bzw. Fragestellung.

4.2 Methodik

Die Art der Rekrutierung der Probanden, als auch die Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen in der Songha[®] Night-Studie, so auch die zeitlichen und methodischen Abläufe an den einzelnen Messtagen, der Wirkstoff Oxazepam und das doppel-blinde, placebo-kontrollierte, randomisierte Studiendesign. Mit der Wahl dieses Designs beabsichtigte man die gleichen Bedingungen wie in der Songha[®] Night-Studie zu schaffen. Dadurch konnten deren Ergebnisse überprüft und mögliche

Ursachen von Fehlern, die eventuell durch das offene Design der Oxazepam-Pilotstudie verursacht wurden, ausgeschlossen werden.

Der PST wurde als Messverfahren verwendet, weil er günstige Voraussetzungen für die Erfassung von Sedierung mit sich bringt. Er kombiniert Objektivität, geringen Aufwand und kurze Messdauer. Seine Funktionalität kommt in mehreren Studien zum Ausdruck. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Pharmaka, sowohl Lorazepam 0,026 mg/kg KG und 0,038 mg/kg KG als auch Clonodin 0,2 mg und Amitriptylin 100 mg, einen Effekt auf den PUI haben (Huron et al., 2002; Phillips et al., 2000a; Phillips et al., 2000b); hierbei wurden akute Effekte zwei bis drei Stunden nach Applikation des Medikamentes gemessen.

Der PSQI wurde als Screeningmethode verwendet, um keine Probanden mit relevanten Schlafstörungen in die Oxazepam-Dosisstudie aufzunehmen. Zu überlegen wäre, in künftigen Studien den Cut-off-Wert von größer sieben auf fünf zu reduzieren, wie dies beispielsweise auch Buysse et al. und Wittchen et al. praktizierten (Buysse et al., 1989; Wittchen et al., 2001). Hierdurch könnte man ein „schlafgesunderes“ Probandenkollektiv gewinnen. Denn es ist zu bedenken, dass sich eventuell gerade Menschen, die sich müde fühlen bzw. ein Schlafproblem haben, für die Teilnahme an einer solchen Studie melden. Beim Vergleich des Mittelwerts der Baselinemessungen (lnPUI 1,61, SD 0,45) mit dem Mittelwert des Normkollektivs (lnPUI 1,5, SD 0,39) (Wilhelm B, 2001) ist allerdings zu sehen, dass die Ergebnisse der Baselinemessungen nur minimal über denen eines großen Normkollektivs liegen. Dies spricht gegen eine solche Selektion in der vorliegenden Studie.

Außerdem betrachteten wir im Nachhinein unsere Probanden mit einem PSQI-Wert von sechs oder sieben und solche mit häufig pathologischen PST-Messungen und fanden keine Überschneidungen. Des Weiteren ist zu hinterfragen, ob ein Kollektiv aus Teilnehmern mit einem PSQI Wert von fünf oder kleiner tatsächlich einen Querschnitt der Normalbevölkerung widerspiegeln würde.

SSS und VAS sind weit verbreitete Methoden, um subjektive Schläfrigkeit zu erfassen. Beide Skalen erfordern einen geringen Zeitaufwand, sind leicht

durchzuführen und im Allgemeinen gut verständlich. Sie bewährten sich auch in dieser Studie, was sich in Korrelationen zwischen subjektiven und objektiven Werten in erwarteter Richtung zeigte.

4.3 Kritische Reflexion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Oxazepam-Dosisstudie bestätigten die der Songha[®] Night-Studie mit 10 mg Oxazepam. Entgegen der Erwartung ließ sich auch unter einer erhöhten Dosis von 30 mg Oxazepam kein Hang-over in Form eines sedierenden Effekts mit dem PST nachweisen. Gemäß den vordefinierten primären Zielgrößen wurde dies anhand der Mittelwerte aller drei Messzeitpunkte geprüft. Betrachtet man die Frage zu den einzelnen Zeitpunkten, stellt man sogar fest, dass im dosisabhängigen Vergleich des InPUI von Oxazepam 30 mg und Placebo bei den Mittelwerten der 11:00-Uhr-Messung die Probanden unter der Bedingung Oxazepam 30 mg wacher waren als unter Placebo (s.3.3.2, Tab.10). Ebenfalls ein signifikantes Ergebnis in diesem Sinne zeigte das Sekundärkriterium Amplitudenspektrum für den dosisabhängigen Vergleich der Mittelwerte über alle drei Messzeitpunkte von Oxazepam 10 mg und Placebo. Auch hier wurden die Probanden unter der Bedingung Oxazepam 10 mg etwas wacher als unter Placebo (s.3.4, Tab.13). Letzterer Befund steht möglicherweise im direkten Zusammenhang mit der im Mittel längeren Schlafdauer der Probanden in der Nacht nach Einnahme von 10 mg Oxazepam (ca.0,5h; s. 3.8, Tab.25).

Die Auswertung der VAS 1 zeigt hingegen, dass sich die Probanden am Messtag nach der Einnahme von Oxazepam 30 mg knapp schläfriger fühlten als nach der Einnahme von Placebo (s.3.5, Tab.16). Bei der SSS ist die gleiche Tendenz zu erkennen, allerdings in diesem Falle nicht signifikant (s.3.6, Tab.19). Die Analysen der subjektiven Skalen deuten somit auf die Existenz einer Art leichten subjektiven Hang-overs, von dem bereits ein Teil anderer Autoren berichteten (s.1.2.8).

Die subjektive Schlafqualität, gemessen mit der VAS 2, ändert sich unter keiner Bedingung. Die positiven Korrelationen innerhalb der subjektiven und objektiven

Messverfahren bestätigen die Validität der verschiedenen Verfahren. Die positiven Korrelationen zwischen Veränderungen der subjektiven und objektiven Tests unter den verschiedenen Bedingungen unterstreichen die Qualität und Verlässlichkeit der Studienergebnisse; ähnliche Zusammenhänge zeigten sich in der zitierten Songha[®] Night-Studie.

Die Probandengruppe zeigte sich motiviert und die Compliance bezüglich zurückgegebener Medikation war gut. Jedoch bleibt in Studien wie der vorliegenden – ohne Plasmaspiegelbestimmung – stets ein Unsicherheitsfaktor mangels Kontrolle.

4.4 Schlussfolgerungen

Es ließ sich nachweisen, dass auch unter der höheren Dosierung von Oxazepam kein Hang-over im Sinne von Tagessedation auftritt. Damit sind die Widersprüche zwischen den beiden vorangegangenen Oxazepamstudien nicht auf eine zu niedrige Dosierung zurückzuführen. Eher dürfte das offene Design der Pilotstudie eine Rolle gespielt haben. Bemerkenswert ist das zwei Studien in doppel-blinden Design keine sedierenden Effekte von Oxazepam nach abendlicher Einnahme zeigten. Wenn ein „Hang-over“ in Gestalt von Sedierung auftreten sollte, hätte man dies mit der Methode des PST finden sollen, da sedierende Effekte von Pharmaka bereits in mehreren Studien mit dem PST gezeigt wurden (Huron et al., 2002; Phillips et al., 2000a; Phillips et al., 2000b). Dennoch legen die Ergebnisse einer subjektiven Skala eine Nachwirkung auf der Ebene der Befindlichkeit nahe. Es wäre möglich, dass Oxazepam selektiv nur Teilaspekte der Selbstwahrnehmung beeinflusst, die über die Motivation dann sekundär Einfluss auf Leistungsparameter nehmen. Eine eventuelle kognitive Einschränkung wurde von uns nicht untersucht, aber die Beobachtungen aus anderen Studien beschreiben solche (Huron et al., 2002; Johannes et al., 2001; Volkerts et al., 1992). Es wäre interessant durch weitere Untersuchungen herauszufinden, ob sich unsere Erkenntnisse für Oxazepam auch für andere Benzodiazepine zutreffen. Die Frage ist, ob es sich bei den in anderen Studien beschriebenen Hang-over-Effekten nach Einnahme von

Benzodiazepinen überhaupt um ausgesprochene Sedierung handelte. Inkonsistent wurden in der Literatur letztlich nur subjektive Müdigkeit und nur teilweise Leistungseinbußen beschrieben. Der Begriff des „Hang-overs“ bzw. seine Definition wird durch die vorliegenden Ergebnisse in Frage gestellt. Zumindest für Oxazepam tritt ein Hang-over offenbar nicht in Form einer zentralnervösen Sedierung auf.

5. Zusammenfassung

5.1 Einleitung

Benzodiazepine finden Verwendung als Tranquilizer, Hypnotika und Antikonvulsiva. Eine sedierende Wirkung ist folglich unter bestimmten Indikationen der erwünschte akute Effekt dieser Arzneimittelgruppe und wurde als Effekt mit dem Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST, AMTech, Weinheim) nachgewiesen (Huron et al, 2002). Eine im Jahr 2003 von Schnell et al. durchgeführte offene Pilotstudie und die Songha Night[®]-Studie zeigten Widersprüche bezüglich eines morgendlichen Hang-over-Effektes nach Einnahme zur Nacht von Oxazepam 10 mg.

Um zu klären, ob Oxazepam einen sedierenden Hang-over-Effekt aufweist und ob dieser dosisabhängig ist, wurden die Probanden in dieser Studie nach der Einnahme von Oxazepam 10 mg, Oxazepam 30 mg und Placebo am Vormittag jeweils im Vergleich zu einer Ausgangsmessung mit dem PST untersucht.

5.2 Methoden

5.2.1 Studiendesign

Bei der Oxazepam-Dosisstudie handelt es sich um eine doppel-blinde, placebo-kontrollierte, randomisierte Studie.

5.2.2 Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST)

Bei dem PST werden elf Minuten lang die spontanen Pupillenoszillationen im Dunkeln mit einer Infrarotkamera aufgezeichnet und mathematisch analysiert. Die wesentlichen Auswerteparameter sind der Pupillenunruheindex (PUI), das Amplitudenspektrum $\leq 0,8$ Hz und das Verhalten der durchschnittlichen Pupillenweite im Messverlauf.

5.2.3 Subjektive Skalen

In den Studien kamen zwei Skalen zur Erfassung der subjektiven Schläfrigkeit während der Messung zum Einsatz: Eine VAS (Visuelle Analogskala) sowie die deutsche Übersetzung der SSS (Stanford Schläfrigkeitsskala). Eine weitere VAS für die Schlafqualität der vorangegangenen Nacht wurde ebenfalls angewandt.

5.2.4 Probanden und Studienablauf

An der Oxazepam-Dosisstudie nahmen 24 gesunde Probanden, 6 Männer und 18 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren teil. Sie wurden in randomisierter Reihenfolge unter drei verschiedenen Medikationen (10 mg Oxazepam, 30 mg Oxazepam, Placebo) im Vergleich zu drei Ausgangswerten ohne Medikation gemessen, dazwischen lag jeweils eine Woche Einnahmepause (Washout). An jedem Messvormittag fanden drei Messungen statt (08:00 Uhr, 09:30 Uhr und 11:00 Uhr). Zu jedem Messzeitpunkt wurde eine PST-Messung von zwei subjektiven Skalen gefolgt, die erste Messung zusätzlich von der VAS für die Schlafqualität.

5.2.5 Analysen

Die statistischen Tests wurden am natürlichen Logarithmus des PUI ($\ln\text{PUI}$) durchgeführt, der sich in größeren Gruppen normal verteilt erwiesen hat. Die Fallzahl ($n=24$) basierte auf einer einseitigen Prüfung der Signifikanz, einer Power von 81%, einer Standardabweichung von 0,42 und einer nachzuweisenden Differenz von 0,22 $\ln\text{PUI}$. Die Differenzen der Parameter durch die Messbedingungen wurden mittels gepaarter t-Tests ausgewertet. Die Korrelationen zwischen $\ln\text{PUI}$, Amplitudenspektrum und den verwendeten subjektiven Skalen wurden mittels Spearman-Korrelations-Koeffizienten analysiert.

5.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Primäranalyse (Mittelwerte des Vormittags, InPUI) zeigten weder für Oxazepam 10 mg noch für Oxazepam 30 mg eine signifikante Differenz zu Placebo. Unter den Sekundärkriterien wurde für die Mittelwerte des Amplitudenspektrums eine signifikante Differenz von Oxazepam 10 mg gegenüber Placebo ($p=0,04561$) errechnet, wobei die Werte unter Oxazepam im Vergleich zu Placebo niedriger lagen und ein höheres Aktivierungsniveau ausdrückten. Als Nebeneffekt ergab sich, dass die Probanden nach Oxazepam 10 mg deutlich länger geschlafen hatten, als unter den anderen Bedingungen. Für Oxazepam 30 mg bestand ein solcher Unterschied nicht. Auch die Auswertung der subjektiven Schlafqualität zeigte keine Effekte der verschiedenen Bedingungen.

Die Differenzen zeigten sich der subjektiven Skala SSS und der VAS für die Bedingung Oxazepam 10 mg nicht verschieden von Placebo. Lediglich die VAS zeigte bei Oxazepam 30 mg mehr subjektive Müdigkeit an. Die Differenzen zur Ausgangsmessung zwischen den Parametern InPUI, Amplitudenspektrum und VAS/SSS korrelierten unter allen Bedingungen in sinnvoller Weise.

5.4 Diskussion

Die bisherige Verwendung des Begriffs „Hang-over“ bzw. seine Definition wird durch die vorliegenden Ergebnisse in Frage gestellt.

Die Resultate der Studie zeigen, dass auch unter der höheren Dosierung von Oxazepam kein Hang-over im Sinne von Tagessedation auftritt. Die Existenz eines Hang-overs auf der Ebene psychischer Befindlichkeit ist jedoch nicht ausgeschlossen. Die höheren Werte der subjektiven Skala VAS 1 nach 30 mg Oxazepam gegenüber Placebo könnten dies ausdrücken. Es wäre möglich, dass Oxazepam selektiv nur den Bereich der Befindlichkeit beeinflusst, der über die Motivation dann sekundär Einfluss auf Leistungsparameter nimmt.

6. Literaturverzeichnis

- 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
- 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
- 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 subjects.
Psychiatry Research 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 Pharmac 11, 43-49
- 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
- Fischer J, Mayer G, Peter JH, Riemann D, Sitter H (2001a)
Schlafmedizinische Klassifikationssysteme.
In: Nicht-erholsamer Schlaf. Leitlinie „S2“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin – Wien, 18-20
- Fischer J, Mayer G, Peter JH, Riemann D, Sitter H (2001b)
Schlafbezogene Atmungsstörungen.
In: Nicht-erholsamer Schlaf. Leitlinie „S2“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin – Wien, 45
- Gentili A, Weiner DK, Kuchibhatla M, Edinger JD (1995)
Test-retest reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index in nursing home residents (letter).
J Am Geriatr Soc 43, 1317-1318

- Heneka C, Lüdtke H, Wilhelm B (2003)
Effects of nicotine on the results of the pupillographic sleepiness test (PST) in normal healthy subjects.
Somnologie 7 (Suppl 1),69
- 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
- Hörmann K, Riedel F, Hirth K (1999)
Alkohol und Mundhöhle/Pharynx einschließlich schlafbezogener Atmungsstörungen.
In: Singer MV und Teysen S (Hrsg.): Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen-Diagnostik-Therapie.
1. Aufl., Springer, Berlin, 153
- Huron C, Giersch A, Danion J-M (2002)
Lorazepam, sedation, and conscious recollection: a dose-response study with healthy volunteers.
Int Clin Psychopharmacol 16, 1-9
- Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Dengler R, Münte TF (2001)
Oxazepam alters action monitoring.
Psychopharmacology 155, 100-106
- Körner A, Wilhelm B, Lüdtke H, Wilhelm H (1998)
Pupillographic sleepiness test in normals.
Sleep Suppl 21, 53
- Kozena L, Frantik E, Horvath M (1995)
Vigilance impairment after a single dose of benzodiazepines.
Psychopharmacol 119, 39-46
- Landwehr R, Weeß H-G, Steinberg R (1998)
Schlaf-Wach-Störungen durch Hypnotika und Sedativa, Barbiturate und Alkohol.
In: Schulz H. (Hrsg.): Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis.
2. Erg. Lfg. 6/98, 4-7
- Loewenfeld IE (1958)
Mechanisms of reflex dilation of the pupil.
Doc Ophthalmol 12, 185-448

- Loewenfeld I (1999)
The Pupil. Anatomy, Physiology and Clinical Applications.
Butterworth-Heinemann, Woburn
- Lowenstein O, Feinberg R, Loewenfeld IE (1963)
Pupillary movements during acute and chronic fatigue.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2, 138-157
- Lüdtke H, Wilhelm B, Adler M, Schaeffel F, Wilhelm H (1998)
Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary fatigue waves.
Vision Res 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.
Psychopharmacology 164, 262-267
- Mayer G und Kotterba S (2004)
Parasomnien im Erwachsenenalter.
Dtsch Ärztebl 101, 34-35, 1878-1884
- 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
- Merrit SL, Keegan AP, Mercer PW (1994)
Artifact management in pupillometry.
Nurs Res 43, 56-59
- Möller H-J, Laux G, Deister A (2001)
Schlafstörungen.
In: Duale Reihe: Psychiatrie und Psychotherapie.
2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 294-305
- Möller M, Schläfke ME, Schäfer T (2002)
On the influence of pretest conditions on the reproducibility of the Pupillographic Sleepiness Test.
Somnologie 6, 75-78

- Moldofsky H (1992)
Evaluation of daytime sleepiness.
Clin Chest Med 13, 417-425
- Phillips MA, Bitsios P, Szabadi E, Bradshaw CM (2000 a)
Comparison of the antidepressants reboxetine, fluvoxamine and amitriptyline upon spontaneous pupillary fluctuations in healthy human volunteers.
Psychopharmacology 149, 72-76
- Phillips MA, Szabadi E, Bradshaw CM (2000 b)
Comparison of the effects of clonidine and yohimbine on spontaneous pupillary fluctuations in healthy human volunteers.
Psychopharmacology 150, 85-89
- Pohl A, Cassel W, Dugnus D, Peter JH, Wilhelm B, Lüdtkke H (1998)
Tagesmüdigkeit - Vergleich von verschiedenen Testverfahren bei Patienten mit SBAS.
Somnologie 2 (Suppl 1), 43
- Pschyrembel (1998)
Medizinisches Wörterbuch.
258. Aufl., Verlag Walter de Gruyter, Berlin – New York, 1420
- Schmidt HS and Schrier SS (1983)
Comparison of MSLT and pupillometry in assessment of narcolepsy and idiopathic CNS hypersomnolence.
Sleep Res 12, 281
- Schnell R, Lüdtkke H, Wilhelm B (2003a)
Hang-over of Oxazepam in healthy normal volunteers quantified by the pupillographic sleepiness test (PST).
Somnologie 7 (Suppl 1), 50
- Schnell R, Lüdtkke H, Wilhelm B (2003b)
Still drowsy in the morning?
Objektive investigation of hang-over effects in Songha[®]Night tablets.
Int Pupil Colloquium, Kreta.
<http://www.jiscmail.ac.uk/files/PUPIL/25thcolloquium.htm>
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L (1981)
Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares.
Lancet 18, 862-865
- Szabadi E and Bradshaw CM (1996)
Autonomic pharmacology of α_2 -adrenoceptors.
J Psychopharmacol 10, 6-18

Stuiber G, Lüdtke H, Wilhelm B (2003)
Effects of caffeine on the results of the pupillographic sleepiness test in normal healthy subjects.
Somnologie 7 (Suppl 1), 54

Trepel M (1995)
Mittelhirn (Mesencephalon)
In: Neuroanatomie: Struktur und Funktion.
Urban & Schwarzenberg, München - Wien – Baltimore, 125

Volkerts ER, Van Laar MW, Van Willigenburgh APP, Plomp TA, Maes RAA (1992)
A comparative study of on-the-road and stimulated driving performance after nocturnal treatment with lormetazepam 1 mg and oxazepam 50 mg.
Hum Psychopharmacol 7, 297-309

Weeß HG, Lund R, Gresele C, Böhning W, Sauter C, Steinberg R und die 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

Wilhelm B und Wilhelm H (1994)
Die Pupille als Schlaf-Wach-Indikator. Diagnose der Einschlafgefährdung mittels Pupillographie.
Z Prakt Augenheilkd 15, 185-189

Wilhelm B, Wilhelm H, Lüdtke H, Adler M, Streicher P (1996 a)
Pupillographie zur objektiven Vigilanzprüfung. Methodische Probleme und Lösungsansätze.
Ophthalmologe 93, 446-450

Wilhelm B, Wilhelm H, Streicher P, Lüdtke H, Adler M (1996b)
Pupillographie als objektiver Vigilanztest.
Wien Med Wochenschr 146, 387-389

- Wilhelm B (1997)
Pupillographischer Schläfrigkeitstest.
In: Schulz H. (Hrsg.): Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis.
4. Erg. Lfg. 6/01, 1-3
- Wilhelm B, Wilhelm H, Lüdtke H, Streicher P, Adler M (1998a)
Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects.
Sleep 21, 258-265
- Wilhelm B, Lüdtke H, Widmaier D, Wilhelm H, Rühle KH (1998b)
Therapy control in sleep apnea patients by means of a pupillographic sleepiness test.
Sleep Suppl 21, 266
- Wilhelm B, Rühle KH, Widmaier D, Lüdtke H (1998c)
Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest.
Somnologie 2, 51-57
- Wilhelm B, Lüdtke H, Wilhelm H (1999)
Spontaneous pupillary oscillations- An objective measure for the level of tonic central nervous activations.
In: Kuhlmann J, Böttcher M (Hrsg.): Pupillography: Principles, Methods and Applications.
Vol. 18, W. Zuckerschwerdt Verlag, München-Bern-Wien-NewYork
- Wilhelm B, Körner A, Heldmaier K, Moll K, Wilhelm H, Lüdtke H (2001)
Normwerte des pupillographischen Schläfrigkeitstests für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren.
Somnologie 5, 115-120
- Wilhelm H, Lüdtke H, Wilhelm B (1998)
Pupillographic sleepiness testing in hypersomniacs and normals.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 236, 725-729
- Wilhelm H, Wilhelm B, Lüdtke H (1999)
Pupillography – principles and applications in basic and clinical research.
In: Kuhlmann J, Böttcher M (Hrsg.): Pupillography: Principles, Methods and Applications.
Vol. 18, W. Zuckerschwerdt Verlag, München-Bern-Wien-NewYork
- Yoss RE, Moyer NJ, Ogle KN (1969)
The pupillogram and narcolepsy. A method to measure decreased levels of wakefulness.
Neurology 19, 921-928

Ziegler G, Ludwig L, Klotz U (1983)
Effect of midazolam on sleep.
Br J Clin Pharmacol 16, 81-86

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD. Dr. Barbara Wilhelm für die Bereitstellung des Themas, für ihre Hilfe in allen Phasen der Durchführung dieser Dissertation und dafür, dass sie sich, wenn es irgendwie möglich war, immer die Zeit nahm bei aufgetretenen Problemen und Fragen mit nach Lösungen und Antworten zu suchen. Desweiteren bedanke ich mich bei Dr. sc. hum. Holger Lüdtkke für das Datenmanagement und die statistische Auswertung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie und bei Rainer Schnell für die Projektleitung. Auch danken möchte ich all den Ungenannten, die mich auf unterschiedlichste Weise unterstützten.

Vor allem Danke ich aber Jesus Christus, der mich in meinem Leben bis hierher begleitet und geführt hat und mit dem ich auch in Zukunft rechne.

Lebenslauf

Name: Renate Kellert
geboren am: 19.09.1978
Geburtsort: Osnabrück
Eltern: Bärbel Kellert, geb. Hützen
Joachim Kellert

1985 – 1989 Besuch der Grundschule Rückertschule in Osnabrück
1989 – 1991 Besuch der Orientierungsstufe Innenstadt in Osnabrück
1991 – 1998 Besuch des Ratsgymnasiums in Osnabrück mit Abschluss
des Abiturs

1998 – 1999 Freiwilliges soziales Jahr mit Youth With A Mission in
Edinburgh/Schottland

04/2000 Beginn des Studiums der Medizin an der Philipps-
Universität Marburg
10/2000 Wechsel an die Eberhard-Karls-Universität Tübingen
03/2002 Ärztliche Vorprüfung
03/2003 Erster Teil der Ärztlichen Prüfung
08/2005 Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung
24/11/2006 Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung