

**Schlaf bei Patienten mit schweren
Bewusstseinsstörungen**

Dissertation

**Der Mathematisch- Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

**vorgelegt von
Isabella Mertel
aus Prien am Chiemsee**

**Tübingen
2019**

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation

Dekan

1. Berichterstatter
2. Berichterstatter

04.07.19

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

Prof. Dr. Martin Hautzinger

apl. Prof. Dr. Boris Kotchoubey

Vorwort

Die Psychologie beschäftigt sich mit der Kognition, dem Erleben und Verhalten von Menschen.

(s.h. auch Gerring & Zimbardo, 2008)

Doch was ist wenn diese Komponenten nicht mehr ineinander greifen,
wenn das Verhalten nicht mehr zuverlässig messbar ist und
wenn das Erleben nicht mehr verbalisiert werden kann?

Dann brauchen wir neue und verbesserte Methoden um das Verhalten und Erleben von
Individuen zu erfassen.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Patientengruppe untersucht, über deren Erlebenswelt bisher
nur wenig bekannt ist. Es handelt sich um Patienten, die nach einem schweren Schädigungsereignis
im Koma waren und die Augen wieder geöffnet haben.

Diese Menschen reagieren zu einem gewissen Grad auf ihre Umgebung, aber sie sind nicht dazu
in der Lage zu kommunizieren oder Objekte ihrem Verwendungszweck entsprechend zu
gebrauchen, und sie befolgen Aufforderungen teils kaum oder gar nicht.

Für diese Patienten wird häufig angenommen, dass sie wenig bis kein Bewusstsein für ihre
Umgebung haben.

Aktuelle Studien legen jedoch nahe, dass ein Teil dieser Patienten durchaus Umgebungsreize
wahrnimmt und verarbeitet, obgleich es nicht zum Ausagieren des Verhaltens kommt. Es fällt
jedoch schwer, das Ausmaß dessen sich ein Patient seiner Umgebung bewusst ist zu bestimmen.

Es würde mich freuen, wenn unsere Studie zu einer Verbesserung der aktuellen methodischen
Standards in der Diagnosestellung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen beiträgt.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei den Patienten und ihren Angehörigen, bei meiner Klinik (v.a.
Friedemann Müller, Carmen Krewer, Barbara Schäpers, Anette Böttcher, Daniel Houamed,
Jeannine Bergmann, Kathrin Sapa und Hans Brunner), meiner Universität (v.a. Boris Kotchoubey,
Yuri Pavlov, Susanne Diekelmann, Christine Barner und Martin Hautzinger), meiner Familie und
meinem Ehemann Michael für ihre Unterstützung bedanken.

Die Struktur des Textes wurde unter Berücksichtigung der STROBE Statements (Elm et al., 2007)
erstellt.

Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

Im Textverlauf wurde das generische Maskulinum verwendet. Dieses soll sowohl das männliche, das weibliche und das * Geschlecht einschließen. Dieser Beschluss wurde gefasst, um eine bessere Lesbarkeit des Textes zu erzielen und um einer Separierung in Geschlechter entgegenzuwirken.

Zusammenfassung

Die Diagnosestellung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörung erfordert eine Einschätzung ihres Bewusstseinszustandes. Diese Einschätzung ist aber schwer zu treffen und sehr fehleranfällig. Gleichzeitig hat die diagnostische Einschätzung des Patientenzustandes weitreichende Folgen für den Patienten selbst und dessen Umfeld.

Ziel der vorliegenden Studie war es anhand von Auswertekriterien, die auf Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (Zustand der reaktionslosen Wachheit (UWS), Syndrom des minimalen Bewusstseins (MCS)) angepasst sind, die Schlafverteilung in dieser Patientenpopulation über den 24h- Zyklus zu untersuchen und mit einer klinischen Kontrollgruppe (CC) zu vergleichen. Zudem sollten Zusammenhänge zwischen dem Bewusstseinszustand der Patienten und ihrer Schlafaktivität untersucht werden.

Zur Erforschung der Fragestellung wurde in der Stichprobe (UWS = 16, MCS = 16, CC = 10) Schlaf auf behavioraler (i.e. Anzahl der Augen- zu Momente, Wechsel zwischen Augen-zu und Augen-auf) und auf elektrophysiologischer Ebene (i.e. Schlafstadien, Schlafspindeln) untersucht.

Es wurden dabei bei fast allen untersuchten Patienten Anzeichen von Schlaf gefunden und es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der behavioralen und der elektrophysiologischen Gesamtschlafmenge.

Zudem wurden Auffälligkeiten in der Verteilung von Schlafphasen bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen deutlich. So zeigten UWS Patienten keinen Unterschied zwischen Tag und Nacht in Bezug auf die Menge ihres behavioralen oder elektrophysiologischen Schlafes.

Über den gesamten Aufzeichnungszeitraum (24 h) betrachtet unterschieden sich UWS Patienten von den anderen beiden Patientengruppen, indem sie weniger Zeit im Schlafstadium S1 als MCS Patienten verbrachten und weniger Zeit im Schlafstadium REM verbrachten als CC Patienten.

Außerdem zeigten sich zwischen den Patientengruppen Unterschiede in Bezug auf Schlafspindelcharakteristika, indem weniger UWS Patienten Schlafspindeln zeigten und bei diesen eine niedrigere Schlafspindeldichte und eine niedrigere mittlere Amplitude zu beobachten war als dies bei CC Patienten der Fall war.

Es ist anzunehmen, dass über Schlafuntersuchungen die Diagnosestellung verbessert werden kann, indem zum einen die Verteilung von Schlaf- und Wachphasen über günstige Zeitfenster für aufgabengebundene Messungen informiert und zum anderen polysomnographische Aktivität als unabhängiger Marker für den Bewusstseinszustand dienen könnte.

Inhalt

1	Einleitung	8
1.1	Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen	8
1.1.1	Definition der Patientengruppe	9
1.1.2	Diagnosestellung in der klinischen Praxis	16
1.1.3	Risiken der aktuellen Messmethoden.....	25
1.1.4	Weiterentwicklung der Methoden zur Bewusstseinsbewertung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen	31
1.2	Grundlagenwissen Schlaf	38
1.2.1	Chronobiologie.....	39
1.2.2	Elektrophysiologie	47
1.2.3	Schlafspindeln	58
1.3	Bedeutsamkeit des Schlafes bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen.....	61
1.3.1	Chronobiologie.....	63
1.3.2	Elektrophysiologie	66
1.4	Warum ist weitere Forschung notwendig?.....	71
1.5	Wie können wir die Probleme lösen?.....	74
1.6	Zentrale Fragestellungen	76
2	Methode.....	77
2.1	Studiendesign	77
2.2	Rahmenbedingungen	78
2.3	Studienpatienten	80
2.3.1	Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen	80
2.3.2	Klinische Kontrollgruppe	86
2.4	Polysomnographische Messung	88
2.4.1	Messmethode.....	88
2.4.2	Messmaterial	90
2.4.3	Durchführung der Messung.....	92
2.4.4	Verarbeitung der videographischen Aufzeichnungen	93
2.4.5	Verarbeitung der polysomnographischen Aufzeichnungen	94
2.4.6	Bestimmung der Schlafstadien.....	95
2.4.7	Detektion von Schlafspindeln	99
2.5	Statistische Analyse.....	101
3	Ergebnisse	102
3.1	Zirkadiane Verteilung von Schlafphasen in den einzelnen Patientengruppen.....	102

Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

3.1.1	Verteilung der behavioralen Schlafphasen bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen.....	102
3.1.2	Verteilung der elektrophysiologischen Schlafphasen	108
3.1.3	Zusammenhang zwischen behavioralen und elektrophysiologischen Schlafphasen	112
3.2	Elektrophysiologische Unterschiede zwischen den Patientengruppen	114
3.2.1	Allgemeine Beschreibung des Schlafes in der Studienstichprobe	114
3.2.2	Unterschiede in Bezug auf die Schlafstadien	118
3.2.3	Unterschiede in Bezug auf Schlafspindeln.....	124
3.3	Zusammenhänge zwischen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten	127
3.3.1	Zusammenhang zwischen behavioralen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten	127
3.3.2	Zusammenhänge zwischen elektrophysiologischen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten	128
4	Diskussion	133
4.1	Zirkadiane Verteilung von Schlafphasen in den einzelnen Patientengruppen	135
4.2	Elektrophysiologische Unterschiede zwischen den Patientengruppen	139
4.3	Zusammenhänge zwischen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten	142
4.4	Methodische Aspekte und Limitationen	144
5	Ausblick	147
	Literaturverzeichnis.....	149
	Anhang	159

1 Einleitung

1.1 Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

Das folgende Kapitel geht auf die untersuchte Studienpopulation der Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ein. Zunächst wird im Abschnitt *Definition der Patientengruppe* die untersuchte Studienpopulation vorgestellt und ihre Abgrenzung zu anderen Bewusstseinszuständen illustriert. Anschließend werden im Abschnitt *Diagnosestellung in der klinischen Praxis* Verfahren vorgestellt, die üblicherweise im diagnostischen Prozess ihre Anwendung finden. Im Abschnitt *Risiken der aktuellen Messmethode* werden die Einschränkungen der aktuellen diagnostischen Verfahren thematisiert. Es wird dabei auf die Relevanz und die Auswirkungen der diagnostischen Einschätzung für den Patienten selbst und dessen Umgebung eingegangen. Zudem werden mögliche Störfaktoren, die im diagnostischen Prozess auftreten können, beschrieben. Im Abschnitt *Weiterentwicklung der Methode zur Bewusstseinsbewertung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen* wird verdeutlicht, dass die aktuell verwendeten Messverfahren für die Diagnose- und Prognosestellung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen unzureichend sind. Des Weiteren werden neuere Ansätze zur diagnostischen Einschätzung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen vorgestellt und die wichtige Rolle von Schlafmessungen in diesem Kontext beleuchtet. Das Kapitel dient also dazu, zum einen die Patientengruppe zu charakterisieren und zum anderen die zur Diagnosestellung verwendeten Verfahren und ihre Einschränkungen vorzustellen sowie die Bedeutsamkeit von Schlafmessungen im diagnostischen Prozess zu verdeutlichen.

1.1.1 Definition der Patientengruppe

Bewusstseinsdefinition

"The limits of consciousness are hard to define satisfactorily and we can only infer the selfawareness of others by their appearance and their acts", Jennett, B., & Plum, F. (1972). [Die Grenzen des Bewusstseins sind schwer zufriedenstellend zu definieren und wir können eine Eigenwahrnehmung bei anderen Menschen nur aus ihrem Auftreten und ihren Handlungen schließen.]

Obgleich häufig versucht wurde Bewusstsein zu definieren, existiert keine universal akzeptierte Definition. Eine Definition, die in Studien zu Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen häufig genutzt wird, sieht laut Giacino (2004) die Differenzierung in Bezug auf Arousal und Awareness als entscheidende Komponenten vor. Auf diesen beiden Komponenten basiert auch eine häufige zitierte Definition von Laureys (2005). Dabei beschreibt Erregung (Arousal) das Bewusstseinslevel (i.e. Vigilanz) und Wahrnehmung (Awareness) den Bewusstseinsinhalt (i.e. Bewusstseins des Selbst und der Umgebung). Die zwei Komponenten spannen zusammen die Bewusstseinssebene auf (s.h. Abbildung 1). Mit Hilfe dieses Modells lassen sich verschiedene Bewusstseinszustände einordnen. Die Extrema stellen das Koma und der bewusste Wachheitszustand dar. Im Koma wird eine geringe Ausprägung auf der Arousalsskala und eine geringe Ausprägung auf der Awarenessskala angenommen. Bei bewusster Wachheit hingegen sind eine hohe Ausprägung auf der Arousalsskala und auf der Awarenessskala vorhanden. Zwischen diesen beiden Extrema bewegen sich unterschiedliche Abstufungen des Schläfrigkeitsgrades (Tiefschlaf, leichter Schlaf, Müdigkeit). Mit einer steigenden Ausprägung auf der Arousalsskala geht dabei stets eine höhere Ausprägung auf der Awarenessskala einher (Ursprungsgerade). Eine Besonderheit bildet dabei der REM-Schlaf, der für seinen Wert auf der Arousalsskala einen überproportionalen Grad an Awareness hat. Eine Ausnahme bilden aber vor allem auch Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen. Diese haben teils einen hohen Grad an Arousal, aber dennoch eine geringe Awareness (der Umgebung und des Selbst).

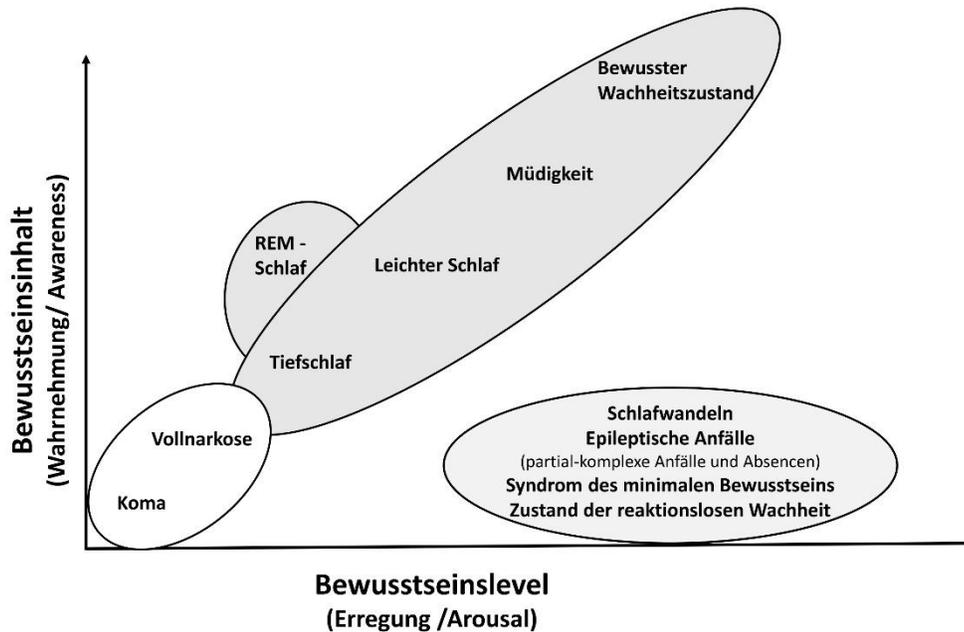


Abbildung 1. Dimensionen des Bewusstseins illustriert anhand der Ebenen Bewusstseinslevel und Bewusstseinsinhalt in Anlehnung an Laureys (2005) mit Erlaubnis des Elsevier Verlages.

Fortschritten in der Intensivmedizin ist es zu verdanken, dass die Anzahl der Personen, die eine schwere Hirnschädigung überleben, gestiegen ist. Diese Verbesserungen betreffen vor allem auch den Zustand der schweren Bewusstseinsstörung, der als Folge einer schweren Hirnschädigung auftreten kann. Er zählt jedoch zu den komplexesten und am wenigsten verstandenen Störungen (Di Perri et al., 2017).

Es gibt nur wenig deutschsprachige Fachliteratur, die die einzelnen Patientengruppen unterscheidet. Im Textverlauf wird daher die übliche englischsprachige Abkürzung zur Benennung der Patientengruppe verwendet. Für die Übersetzung der englischen Fachbegriffe in das Deutsche wurden die Begrifflichkeiten, wie sie auch in Bender (2016) verwendet wurden, genutzt. Der Zustand der schweren Bewusstseinsstörung (DOC) lässt sich unterteilen in den Zustand der reaktionslosen Wachheit (UWS) und das Syndrom der minimalen Bewusstheit (MCS), Giacino (2004). Die Kriterien zur Definition dieser beiden Zustände sowie ihre Abgrenzung zum Koma und zum Ende des minimalen Bewusstseinszustandes (EMCS) werden im folgenden Kapitel genauer beschrieben.

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien zur Abgrenzung des Zustandes der schweren Bewusstseinsstörung und zur Differenzierung innerhalb der Patientengruppe in Anlehnung an Giacino et al. (2009).

Bewusstseinslevel	Diagnostische Kriterien	Quelle
Hirntod	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Arousal bzw. Augenöffnen • Keine Verhaltensanzeichen von Bewusstsein • Atemstillstand • Verlust der Hirnfunktionen (Hirnstammreflexe) 	Medical Consultants on the Diagnosis of Death (1981)
Koma	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Arousal bzw. Augenöffnen • Keine Verhaltensanzeichen von Bewusstsein • Beeinträchtigte Spontanatmung • Beeinträchtigte Hirnstammreflexe • Keine Vokalisationen • > 1h 	Posner, Saper, Schiff und Plum (2008)
Zustand der reaktionslosen Wachheit (syn. Vegetative State)	<ul style="list-style-type: none"> • Arousal, spontanes oder stimulusinduziertes Augen-öffnen • Keine Verhaltensanzeichen von Bewusstsein • Erhaltene Spontanatmung • Erhaltene Hirnstammreflexe • Kein zielgerichtetes Verhalten • Kein Sprachverständnis oder –produktion 	The Multi-Society Task Force on PVS (1994)
Syndrom des minimalen Bewusstseins	<ul style="list-style-type: none"> • Arousal, spontanes Augen-öffnen • Fluktuierende, aber wiederholbare Anzeichen von Awareness • Reaktion auf Aufforderung • Umgebungskontingente emotionale/ motorische Antwort • Objektlokalisierung und -manipulation • Erhaltene Blickfixation und –folge • Verständliche Verbalisation • Intensionale, aber unzuverlässige Kommunikation 	Giacino (2004)
Ende des Syndroms des minimalen Bewusstseins	<ul style="list-style-type: none"> • Funktionale Kommunikation • Funktionaler Objektgebrauch 	

Koma

Koma ist definiert als der komplette Verlust von spontanem oder stimulusinduziertem Arousal. Die Augen des Patienten sind stets geschlossen und im Elektroenzephalogramm (EEG) ist kein Schlaf-Wach-Zyklus feststellbar. Auch nach Aufforderung oder sensorischer Stimulation des Patienten zeigt dieser keine zielgerichtete motorische Aktivität oder Sprachproduktion (Giacino, 2004). Patienten gehen in der Regel nach wenigen Wochen in den Zustand der schweren Bewusstseinsstörung über (Bernat, 2006).

Zustand der reaktionslosen Wachheit (Unresponsive Wakefulness Syndrom; UWS)

In früheren Publikationen wird auch der Begriff Vegetative State zur Beschreibung der Patientengruppe verwendet. Durch die European Taskforce on Disorders of Consciousness wurde die Bezeichnung „Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS)“ zur Benennung der Patientengruppe eingeführt. Diese Bezeichnung stellt, wie auch der Begriff Vegetativer Zustand, ebenfalls eine reine Beschreibung einer Verhaltensbeobachtung dar, die keine Schlussfolgerungen über die zugrunde liegenden Prozesse impliziert. Die Bezeichnung UWS wurde in der vorliegenden Arbeit bevorzugt, da der Begriff vegetativer Zustand (engl. Vegetative state) teils von Patientenangehörigen auf Grund seiner Ähnlichkeit zum engl. Begriff für Gemüse (engl. vegetable) als abwertend empfunden wird.

Unter UWS wird ein Zustand der Wachheit ohne beobachtbare Bewusstheit verstanden. Das UWS kann das Koma ablösen. In Abgrenzung zum Koma ist bei Patienten im UWS allerdings wieder ein spontanes Öffnen der Augen zu beobachten. Das Öffnen und Schließen der Augen wird dabei als das Vorhandensein eines Schlaf-Wach-Rhythmus interpretiert (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Entsprechend wird auch davon ausgegangen, dass die Patienten schlafen, wenn ihre Augen geschlossen sind und wach sind, wenn ihre Augen geöffnet sind (Bernat, 2006). Trotz des Wiederauftretens von Modulationen im Arousallevel scheint jedoch kein Bewusstsein vorhanden zu sein, weil die Awareness für das Selbst und die Umgebung zu fehlen scheint (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994).

Die Patientengruppe ist dabei in Bezug auf die Schädigungsätiologie sehr heterogen. Für eine genauere Beschreibung der Patientengruppe könnte es allerdings empfehlenswert sein, innerhalb der Gruppe der UWS Patienten zwischen Patienten mit zerstörten und solchen mit relativ intakten thalamokortikalen Verknüpfungen zu unterscheiden (Kotchoubey et al., 2005).

Der Patient kann innerhalb weniger Tage, nach vielen Monaten oder Jahren aus dem UWS in einen höheren Bewusstseinszustand übergehen oder aber auch dauerhaft im UWS bleiben (Di Perri et al., 2017). In Abhängigkeit von der Schädigungsätiologie und der im Zustand verbrachten Zeit werden teils die Begrifflichkeiten akuter, reversibler und chronischer Zustand verwendet (Bernat, 2006). Es wird aber von diesen drei Begrifflichkeiten abgeraten, da diese eine Prognose implizieren. Stattdessen sollte für die Patientenbeschreibung die Ätiologie und die Dauer des Zustandes genannt werden.

Syndrom des minimalen Bewusstseins (Minimally Conscious State; MCS)

MCS ist definiert als ein Zustand, in dem das Bewusstsein stark verändert ist. Er wird charakterisiert durch Verhaltenshinweise, die auf ein Awareness des Selbst und der Umgebung hindeuten. Hinweise auf Awareness treten nur inkonstant auf, sie können aber auf Grund ihrer Verhaltenseigenschaften klar von Verhaltensweisen im Koma oder UWS abgegrenzt werden. Als Hinweise werden zielgerichtetes Verhalten (z.B. Vokalisationen, Gesten, Greifen von Objekten, Blickfolgebewegungen) oder Emotionsausdruck (e.g. Lachen oder Weinen), das wiederholt in direkter Antwort auf Fragen, emotionalen Inhalt oder Aufforderungen auftritt, betrachtet.

Für die Patientengruppe sind zudem Schwankungen im Arousallevel charakteristisch (Abbildung 2). Diese können entsprechende Auswirkungen auf das Bewusstsein und den Verhaltensa Ausdruck der Patienten haben.

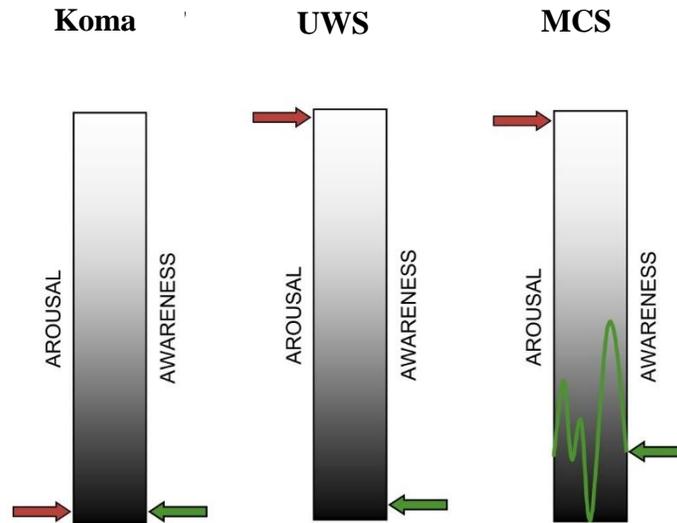


Abbildung 2. Ausmaß an Arousal und Awareness bei komatösen Patienten und Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (UWS, MCS). Zu beachten: Fluktuationen im Arousallevel bei MCS Patienten. Modifiziert nach Giacino et al. (2009) mit Erlaubnis des Elsevier Verlages.

Zur weiteren Beschreibung des Patientenzustandes kann zudem innerhalb der Gruppe der MCS Patienten eine Differenzierung zwischen einem niedrigen Bewusstseinsgrad (MCS-) und einem hohen Bewusstseinsgrad (MCS+) gemacht werden (Bruno, Vanhau denhuys e, Thibaut, Moonen & Laureys, 2011). Zeigt der Patient innerhalb der Subskalen auditive, verbale Funktionen oder in der Kommunikationsskala ein entsprechendes Verhalten (konstante Bewegung auf Aufforderung, verständliche Verbalisation, nicht funktionelle Kommunikation), dann wird die Bezeichnung MCS+ verwendet.

Die Abstufung der MCS Patienten in zwei Subgruppen (MCS-, MCS +) wurde in der vorliegenden Analyse nicht vorgenommen, da diese die Patientenanzahl in den einzelnen Patientengruppen reduziert und in der Folge deren Aussagekraft eingeschränkt hätte. Aus den angegebenen CRSr-Werten kann allerdings der Anteil an MCS- und MCS+ Patienten geschlussfolgert werden.

Der MCS ist meist vorübergehend, kann aber auch als ein dauerhaftes Patientenoutcome vorkommen (Giacino, 2004). Eine positive Prognose für die Wiedererlangung von Bewusstsein scheint für MCS Patienten dennoch häufiger zu sein als für UWS Patienten. So fanden Luaute. et al. (2010) in der Evaluation des Bewusstseinszustandes ein Jahr nach Beginn des Komats bei

deutlich mehr MCS Patienten eine Verbesserung als dies bei UWS Patienten der Fall war. Es wurde außerdem bei Patienten, die nach einem traumatischen Schädigungsereignis für längere Zeit (>1 Monat) im MCS waren, kein Zusammenhang zwischen der Zeit, die sie in diesem Zustand verbracht hatten und den erhaltenen kognitiven Funktionen in der Outcomeeinschätzung festgestellt (Lammi, Smith, Tate & Taylor, 2005).

Ende des Syndroms des minimalen Bewusstseins (emerged Minimally Conscious State; EMCS)

EMCS ist charakterisiert durch das wieder auftreten von funktioneller Kommunikation oder zugleich dem funktionellen Gebrauch (d.h. korrekt und angemessen) von Objekten (Giacino, 2004).

Es kann Zusammenfassend festgestellt werden, dass Bewusstsein ein komplexes Phänomen darstellt dem kaum eine einzige Definition gerecht wird. Definiert man Bewusstsein anhand der zwei Komponenten Arousal und Awareness, dann ist bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ein über den Tagesverlauf schwankender Grad von Wachheit (Arousalfluktuation; s.h. auch Abbildung 2) bei einem stets niedrigen Grad an Awareness zu erwarten. Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen lassen sich abhängig vom Bewusstseinsgrad differenzieren in UWS und MCS.

1.1.2 Diagnosestellung in der klinischen Praxis

Im klinischen Alltag werden zur Differenzierung der einzelnen Patientenzustände und zur Beschreibung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten vor allem die behaviorale Evaluation, die strukturelle Bildgebung und kurze EEG-Messungen genutzt.

Die genannten diagnostischen Instrumente werden im vorliegenden Kapitel kurz beschrieben, um den aktuellen Standard in der Diagnosestellung bei Patienten mit DOC aufzuzeigen.

Verhaltensevaluation

Laut Posner et al. (2008) ist es schwer die Grenzen des Bewusstseins zu definieren, weil Wahrnehmung des Selbst und Anderer nur aus dem Auftreten ihrer Handlungen geschlossen werden kann. Unter Handlungen kann motorische, verbale Aktivität oder bei einer weiteren Fassung des Begriffes auch aufgabengebundene und aufgabenungebundene Gehirnaktivität verstanden werden. Unter Verhaltensevaluation wird in der Regel aber ausschließlich Aktivität, die ohne technische Geräte (z.B. EEG) von außen betrachtet werden kann verstanden.

Trotz technischer Fortschritte stellt die Verhaltensevaluation nach wie vor den Goldstandard zur Bewusstseinsbewertung dar (Giacino et al., 2009). Es wurden einige Skalen entwickelt, um den Bewusstseinszustand der Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zu bestimmen. Bekannte Testverfahren zur Verhaltensevaluation bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen sind in einem systematischen Review (Seel, R. T., Sherer, M., Whyte, J., Katz, D. I., Giacino, J. T., Rosenbaum, A. M., ... & Biester, R. C., 2010) für den klinischen Gebrauch zusammengefasst und bewertet.

Die Coma Recovery Scale-revised (CRS_r) stellt die am meisten genutzte Skala zur Verhaltensevaluation bei DOC Patienten dar. Sie wurde vor allem zur Differentialdiagnostik zwischen MCS und UWS Patienten entwickelt und dient der strukturierten Verhaltensevaluation (Schnakers et al., 2009). Im Vergleich zwischen der diagnostischen Einschätzung, über die strukturierte Verhaltensevaluation mit der CRS_r und der konsensusbasierten Einschätzung des medizinischen Teams zeigte sich, dass in der konsensusbasierten Einschätzung der Patientenzustand häufig schlechter eingeschätzt wurde, als bei der strukturierten Verhaltensevaluation (Schnakers et al., 2009). Dies betraf die Differenzierung zwischen UWS und MCS, indem 41% der Patienten, die in der Konsensusevaluation als UWS Patienten eingeschätzt wurden, laut der strukturierten Verhaltensevaluation MCS Patienten waren. Ebenso zeigten sich

Unterschiede in der Abgrenzung der EMCS von den MCS Patienten. So wurden 10% der Patienten, die als MCS Patienten eingestuft worden waren in der strukturierten Verhaltensevaluation als EMCS Patienten eingestuft. Außerdem konnte in der strukturellen Evaluation bei dem Großteil der Patienten (89%), die in der Konsensusevaluation keine klare Diagnose erhalten hatten, die Diagnose MCS gestellt werden.

Über strukturierte Verfahren kann also die Trennschärfe zwischen UWS und MCS erhöht werden. Patienten im EMCS können früher erkannt werden und Unsicherheiten in der Diagnosestellung können reduziert werden.

Bei der Evaluation über die CRSr wird der Patientenzustand multidimensional, d.h. über verschiedene sensorische Kanäle geprüft. Für die Evaluation unterscheidet die CRSr dabei sechs Subskalen (Auditive Funktionen, Visuelle Funktionen, Motorische Funktionen, Oromotorische/verbale Funktion, Kommunikation, Arousal). In den einzelnen Subskalen schwankt die Anzahl der Items zwischen zwei und sechs. In der Evaluation wird beginnend mit dem leichtesten Item adaptiv getestet. Innerhalb der einzelnen Subskalen markieren Schlüsselitems (a) den Übergang von UWS zu MCS (Wiederholbare Bewegung auf Aufforderung, Blickfixierung, Lokalisation von schmerzhaften Stimuli, verständliche Verbalisationen, nonfunktionale intensionale Kommunikation, Aufmerksamkeit).

Ebenso markieren in den Schlüsselitems (b) in den Subskalen Motorische Funktionen und Kommunikation (funktioneller Objektgebrauch, funktionell akkurate Kommunikation) das Ende der schweren Bewusstseinsstörung (EMCS).

Erfüllt der Patient in einer der Subskalen das Schlüsselitem wird als Diagnose der dem Schlüsselitem entsprechende Zustand (MCS oder EMCS) vergeben.

Entsprechend muss ein niedriger Gesamtsummenwert CRSr nicht notwendigerweise heißen, dass der Patient als UWS Patient einzustufen ist, weil die diagnostische Einstufung anhand der Subskalenwerte erfolgt. Erfüllt also ein Patient in einer der Subskalen das Schlüsselkriterium, erreicht aber in den anderen Subskalen nur niedrige Werte, so wird er dennoch dem Schlüsselitem entsprechend eingestuft.

Die Items sind in absteigender Schwierigkeit und damit assoziierter Punktzahl hierarchisch sortiert.

Die CRSr kann bei DOC Patienten mit geringen Einschränkungen angewendet werden (Seel, Sherer, Whyte, Katz, D, Giacino, Rosenbaum, ... & Biester, 2010). Sie hat eine exzellente

Inhaltsvalidität, ist in ihrer Anwendung und Auswertung in einem akzeptabel standardisierten Ausmaß. Ihre Interraterreliabilität und innere Konsistenz sind gut.

Tabelle 2. *Subskalen der Coma Recovery Scale- revised mit den einzelnen Aufgaben. Die Aufgaben, die zwischen den einzelnen Diagnosen differenzieren sind gekennzeichnet. Syndrom des minimalen Bewusstseins (a= MCS⁻, b= MCS⁺) und Ende des Syndroms des minimalen Bewusstseins (c= EMCS).*

Subskalen	Anforderungen
Auditive Funktionen	(4) Konstante Bewegung auf Aufforderung ^b (3) Reproduzierbare Bewegung auf Aufforderung ^a (2) Orientierungsreaktion auf Geräusch (1) Schreckreaktion auf Geräusch (0) Keine
Visuelle Funktionen	(5) Objekterkennung ^a (4) Objektlokalisierung ^a (3) Blickfolge ^a (2) Fixieren ^a (1) Visuelle Schreckreaktion (0) Keine
Motorische Funktionen	(6) Funktioneller Objektgebrauch ^c (5) Automatisierte motorische Reaktion ^a (4) Objektmanipulation ^a (3) Lokalisation eines Schmerzreizes ^a (2) Flexorenrückzug (1) Pathologisches Muster (0) Keine
Oromotorische/ Verbale Funktionen	(3) Verständliche Verbalisation ^b (2) Vokalisation/ orale Bewegung (1) Orale Reflexe (0) Keine
Kommunikationsskala	(2) Funktionell korrekt ^c (1) Nicht funktionell ^b (0) Keine
Arousalskala	(3) Aufmerksamkeit ^a (2) Augenöffnen ohne Stimulation (1) Augenöffnen mit Stimulation (0) Nicht erweckbar
Gesamtwert	Summe der Subskalenwerte (Unter Ausschluss von Arousalskala)

Strukturelle Bildgebung

Die strukturelle Bildgebung (z.B. Anatomische Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT))

bildet die Größe und Form der weißen Substanz im Gehirn ab, Schädigungen in den Arterien werden dabei abbildbar.

Basierend auf den Ergebnissen der Bildgebung werden im Befund Veränderungen in der Struktur von Gehirnarealen (Läsionen oder Atrophie) und Schädigungen in den einzelnen Arterien beschrieben. Liegt eine Schädigung in einer der Arterien vor, können entsprechend Einschränkungen in Arealen, die von dieser versorgt werden, auftreten.

Bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen sind in der Regel große Teile des Kortex, sowie subkortikale Strukturen geschädigt.

Sensorisch evozierte Potentiale (SEPs)

Bei der Messung von SEPs wird die sensorische Leitfähigkeit in den entsprechenden Nervenfasern (u.a. Tibialis und Medianus) untersucht, indem ein elektrischer Impuls gegeben wird. Die Ausbreitung dieses Impulses durch die Nervenbahn wird dabei anhand der Nervenpotentiale erfasst. Es wird geprüft, ob die Potentiale bei den einzelnen Stimulationen auftreten, ob sie seitengleich auftreten und ob sie derselben zeitlichen Regelmäßigkeit wie beim Gesunden folgen. Bleibt auf einer der beiden Stimulationsseiten (oder auf beiden Seiten) das sensorisch evozierte Potential aus oder ist zeitlich verzögert, wird dies als schlechter prognostischer Marker für das Patientenoutcome betrachtet (Sleigh et al., 1999).

Elektroenzephalographische Ableitungen

Ein weiteres Maß zur Bestimmung des Schweregrades einer Hirnschädigung stellt das EEG dar. Im Rahmen der Ruhe-EEG Messung wird die elektrische Aktivität des Patienten an der Kopfoberfläche ohne Stimulation durch äußere Reize erfasst. Beobachtungen im EEG werden beschrieben. Zur Beschreibung von patientenspezifischen Charakteristika im folgenden Absatz wurde ein medizinisches Standardwerk (Wellach, 2014) genutzt.

Bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ist eine regional oder diffus verlangsamte Grundaktivität nicht ungewöhnlich (Abbildung 3). Bei regionalen Verlangsamungen in dem Deltabereich sind in der Regel Läsionen der weißen Substanz (lokalisierte Hirnfunktionsstörung) als ursächlich zu betrachten. Im Gegensatz zu regionalen Verlangsamungen wird bei einer diffusen Verlangsamung in dem Delta- oder Thetabereich ohne Modulation und ohne regionale Betonung eher eine globale Hirnfunktionsstörung vermutet. Kontinuierliche Verlangsamungen sind bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen häufig vorhanden. Der kontinuierlichen Verlangsamung liegt in der Regel eine strukturelle Läsion zu Grunde.

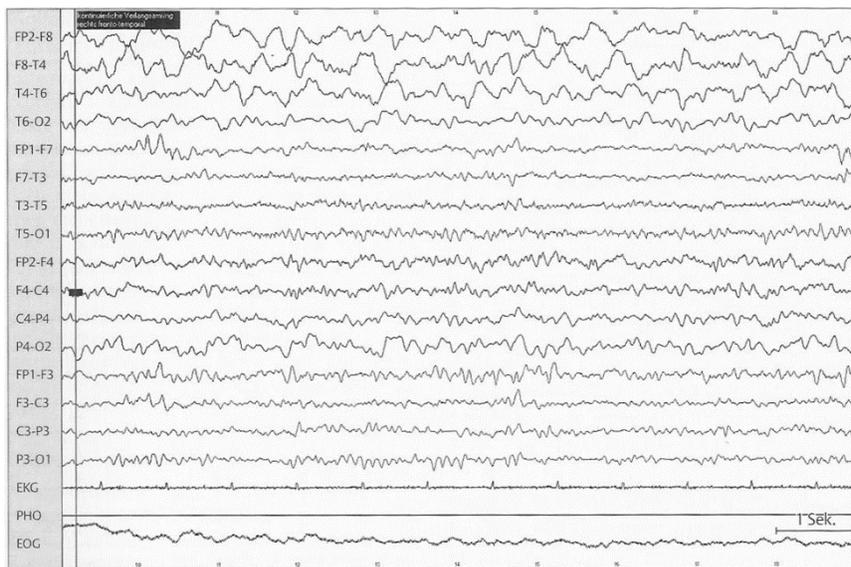


Abbildung 3. Regionale Verlangsamung der Grundaktivität (rechts fronto-temporal). Grafik mit Genehmigung des Thieme Verlages verwendet aus Wellach (2014).

Zudem kann im EEG bei manchen Patienten ein sogenanntes Alphakoma beobachtet werden (Abbildung 4). Für diesen Zustand ist eine diffuse, sehr regelmäßige, wenig modulierte, monomorphe Alphaaktivität kennzeichnend. Homogenität ist in den meisten Fällen auch in Bezug auf die Amplitude feststellbar. Im Gegensatz zu physiologischer Alphaaktivität ist keine Zunahme der Amplitude von frontalen zu okzipitalen Hirnregionen hin feststellbar. Tritt das Alphakoma auf, wird eine schlechte Prognose für die Patientengenesung erwartet. Nach einigen Tagen geht das beschriebene Muster in ein amplitudensupprimiertes EEG und schließlich in die elektrozerebrale Inaktivität über.

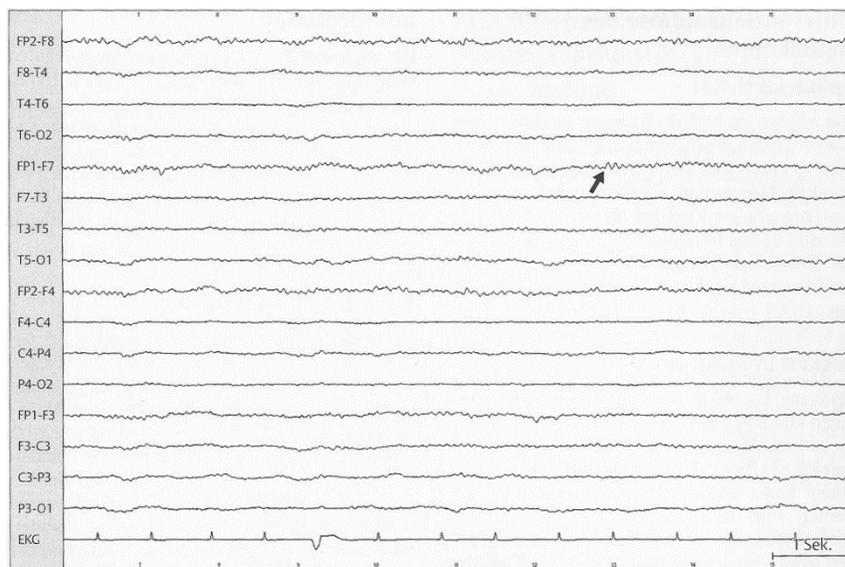


Abbildung 4. Charakteristische EEG Aktivität im Alphakoma mit Fokus der Alphaaktivität in den vorderen Ableitegebieten (s.h. Pfeil). Grafik mit Genehmigung des Thieme Verlages verwendet aus Wellach (2014).

Ein Muster, das auch im EEG von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen auftreten kann, ist intermittierende, rhythmische Deltaaktivität (IRDA) und generalisierte, singuläre oder periodisch-repetitive triphasische Wellen. Je stärker dabei die Verlangsamung und umso seitenkonstanter die Störung ist, umso wahrscheinlicher ist eine strukturelle Pathologie. Intermittierende rhythmische Deltaaktivität (Abbildung 5) ist gekennzeichnet durch gruppierte Formationen monomorpher und hochgespannter Deltawellen, die eine sägezahnähnliche Konfiguration zeigen. Lageabhängig wird differenziert zwischen frontal, temporal und okzipital intermittierender rhythmische Deltaaktivität (FIRDA, TIRDA, OIRDA).

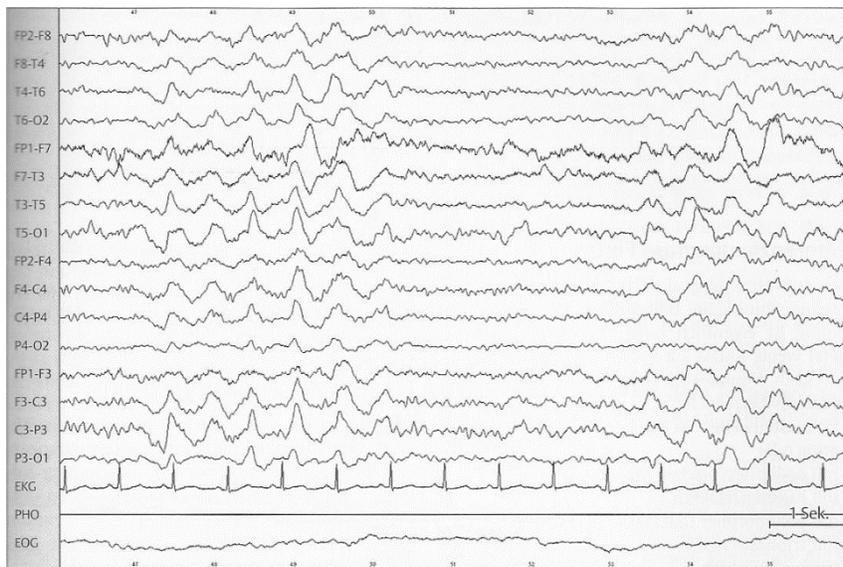


Abbildung 5. Intermittierende, generalisierte rhythmische Deltaaktivität. Grafik mit Genehmigung des Thieme Verlages verwendet aus Wellach (2014).

In Abgrenzung zur intermittierenden rhythmischen Deltaaktivität haben triphasische Wellen eine charakteristische polyphasische Konfiguration (Abbildung 6). Sie können generalisiert, singulär oder periodisch-repetitiv auftreten.

Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen



Abbildung 6. Triphasische Wellen (gekennzeichnet durch Pfeile) im EEG. Grafik mit Genehmigung des Thieme Verlages verwendet aus Wellach (2014).

Zudem sind epileptische Muster, wie zum Beispiel generalisierte epileptiforme Entladungen (Abbildung 7) bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen nicht ungewöhnlich. Bei deren Auftreten sind in der Regel Läsionen der grauen Substanz zu vermuten.



Abbildung 7. Generalisierte epileptiforme Entladung im EEG. Grafik mit Genehmigung des Thieme Verlages verwendet aus Wellach (2014).

1.1.3 Risiken der aktuellen Messmethoden

Auswirkung der Diagnose

Auf die allgemeinen Auswirkungen der Diagnose auf den Patienten und dessen Umgebung wird im vorliegenden Kapitel kurz hingewiesen um die Bedeutsamkeit einer korrekten Diagnose zu verdeutlichen.

Eine korrekte Diagnose ist von existenzieller Bedeutung für den Patienten.

Die Bewusstseins einschätzung des Patienten beeinflusst dessen klinische Versorgung und die Anwendung von therapeutischen Interventionen (Giacino, 2004). Schließlich wird bei MCS Patienten davon ausgegangen, dass sie sich in einem stärkeren Maß als UWS Patienten ihrer Umgebung bewusst sind. Zudem wird bei MCS Patienten eine positivere Prognose in Bezug auf das Wiedererlangen von Bewusstsein im Vergleich zu UWS Patienten gemacht (Luaute, J. M. D. P. et al., 2010).

Entsprechend ist eine korrekte Diagnose vor allem auch entscheidend, weil die Patientenbehandlung häufig von der diagnostischen Einschätzung abhängen (Giacino et al., 2009). Fehleinschätzungen bezüglich des Bewusstseinszustands können zum vorzeitigen Beenden lebenserhaltender Maßnahmen führen oder allgemein unangemessene medizinische Behandlung (e.g. Vernachlässigung der Behandlung von Schmerzen) nach sich ziehen (Giacino, 2004).

Aber die medizinische Diagnose hat nicht nur Auswirkungen auf den Patient selbst, sondern auch auf dessen soziale Umgebung.

Angehörige von Patienten, wie beispielsweise der Partner oder andere Familienmitglieder erleben eine schwerwiegende medizinische Diagnose (z.B. Krebsdiagnose) als ein sehr belastendes Ereignis. Dieses kann beim Angehörigen zu depressiven Symptomen oder Angsterleben führen (Edwards & Clarke, 2004). Häufige Gefühle bei Angehörigen von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen sind dabei Isolation, Verlassenheit, Zukunftsangst, Schuld und Unzulänglichkeit gegenüber der aktuellen Situation (Andrews, 1996).

Studien bei Patienten mit Krebserkrankung zeigen, dass die Charakteristika der Erkrankung nicht nur den Patienten selbst beeinflussen, sondern auch dessen Angehörige. Besonders Unklarheiten im Austausch von Informationen über den klinischen Zustand sind bei den Angehörigen mit einem hohen Level an Angst assoziiert (Edwards & Clarke, 2004). Entsprechend ist vor allem die Bedeutsamkeit von präzisen medizinischen Informationen in der diagnostischen

Einschätzungen und den frühen Stadien der Therapie zu betonen (Mills & Sullivan, 1999). Unsicherheit kann eine entscheidende Rolle im Krankheitserleben einnehmen, sie kann zudem die psychosoziale Adaptation und den Krankheitsausgang dramatisch beeinflussen (Mishel, 1988). Entsprechend sollten die Bedürfnisse der Angehörigen beachtet und von hoher Priorität sein. Dazu zählt das emotionale Unterstützen, Informieren, Beraten und Einbeziehen in die Patientenbehandlung. Ziel ist es eine realistische Einschätzung des klinischen Zustandes zu ermöglichen, ohne jedoch den Angehörigen die Hoffnung auf Besserung zu nehmen (Andrews, 1996).

Die Einschätzung des Patientenzustandes hat auch Auswirkungen auf das medizinische Personal (z.B. Arzt, Pflegemitarbeiter). Eine Studie von Gosseries et al. (2012) untersuchte die Prävalenz der Erschöpfungsdepression bei Mitarbeitern im Gesundheitswesen, die Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen versorgen. Es wird darin betont, dass die medizinische Versorgung von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen einen nicht zu vernachlässigen psychologischen Einfluss auf die Mitarbeiter hat. Die Patienten sind i.d.R. auf Grund ihrer motorischen (z.B. Spastizität), physiologischen (z.B. Tracheostomie) und kognitiven Einschränkungen (z.B. Fehlende adäquate Kommunikation) massiv pflegebedürftig und in einem entsprechenden Abhängigkeitsverhältnis. Die massive Pflegebedürftigkeit der Patienten konfrontiert den Mitarbeiter dabei mit praktischen und emotionalen Herausforderungen. Die Mitarbeiter versorgen den Patienten i.d.R. über einen langen Zeitraum. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient wieder volles Bewusstsein erreicht, ist dabei aber häufig gering. Das gilt vor allem auch bei Patienten, die lange Zeit im Zustand der schweren Bewusstseinsstörung verbracht haben. Lebensgefährliche Komplikationen sind bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen häufig (Bender, 2016) und der vorzeitige Tod des Patienten ist nicht ungewöhnlich. Das medizinische Personal arbeitet dabei in einer emotional aufgeladenen Situation, die zu Konflikten mit dem Patienten, Angehörigen oder anderen medizinischen Mitarbeitern führen können (Abrahamson, Jill Suitor & Pillemer, 2009). Das Verhältnis des medizinischen Mitarbeiters zu den Angehörigen hat allerdings einen wichtigen Einfluss auf dessen psychisches Wohlbefinden (Chiambretto, Rossi Ferrario & Zotti, 2001). Auch wird ein Zusammenhang zwischen der Diagnose des Patienten, sowie dem Schweregrades dessen Läsionen und dem Stresslevel der Pflegemitarbeiter angenommen (McLaughlin & Erdman, 1992).

Insgesamt sind also auch die praktischen Auswirkungen der diagnostischen Einschätzung des Patienten auf das medizinische Personal, sowie die Belastung, die mit einer solchen Diagnose einhergehen, zu beachten.

Trotz der schwerwiegenden Auswirkungen der Diagnose sind keine reliablen, objektiven Marker für Bewusstsein bekannt und der Bewusstseinszustand wird vor allem auf Basis von Verhaltensevaluation am Patientenbett eingeschätzt. Die Verhaltensevaluation bietet jedoch nur eine groben Näherungswert für den Bewusstseinsgrad des Patienten (Giacino et al., 2004). Vor allem auch in Anbetracht der Auswirkungen, die von einer falschen Einschätzung des Patientenzustandes ausgehen, ist es also dringend notwendig, die diagnostische Präzision zu erhöhen, indem verdeckte kognitive Verarbeitung (d.h. kognitive Verarbeitung ohne von außen beobachtbaren Verhaltensausdruck) bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen mit einbezogen werden.

Die Diskrepanz, die zwischen der reinen Verhaltensevaluation und der Patientenevaluation auf Basis der kortikaler Ebene entstehen kann, verdeutlichen Giacino et al. (2009) an einem Patientenbeispiel. Die Verarbeitung von Stimuli auf Gehirnebene unterschied sich bei diesem Patienten stark von dem äußerlich beobachtbaren Verhalten.

Auf Störfaktoren, die den diagnostischen Prozess beeinflussen können und somit einen Teil der Unterschiede erklären könnten wird im nachfolgenden Abschnitt eingegangen.

Störfaktoren im diagnostischen Prozess

Faktoren, die einen entscheidenden Einfluss auf die Verhaltensevaluation der Patienten haben werden in den folgenden Absätzen erläutert und in Abbildung 8 dargestellt. Wissensgrundlage hierfür bilden Publikationen (Andrews, 1996; Giacino et al., 2009) und eigene Überlegungen.

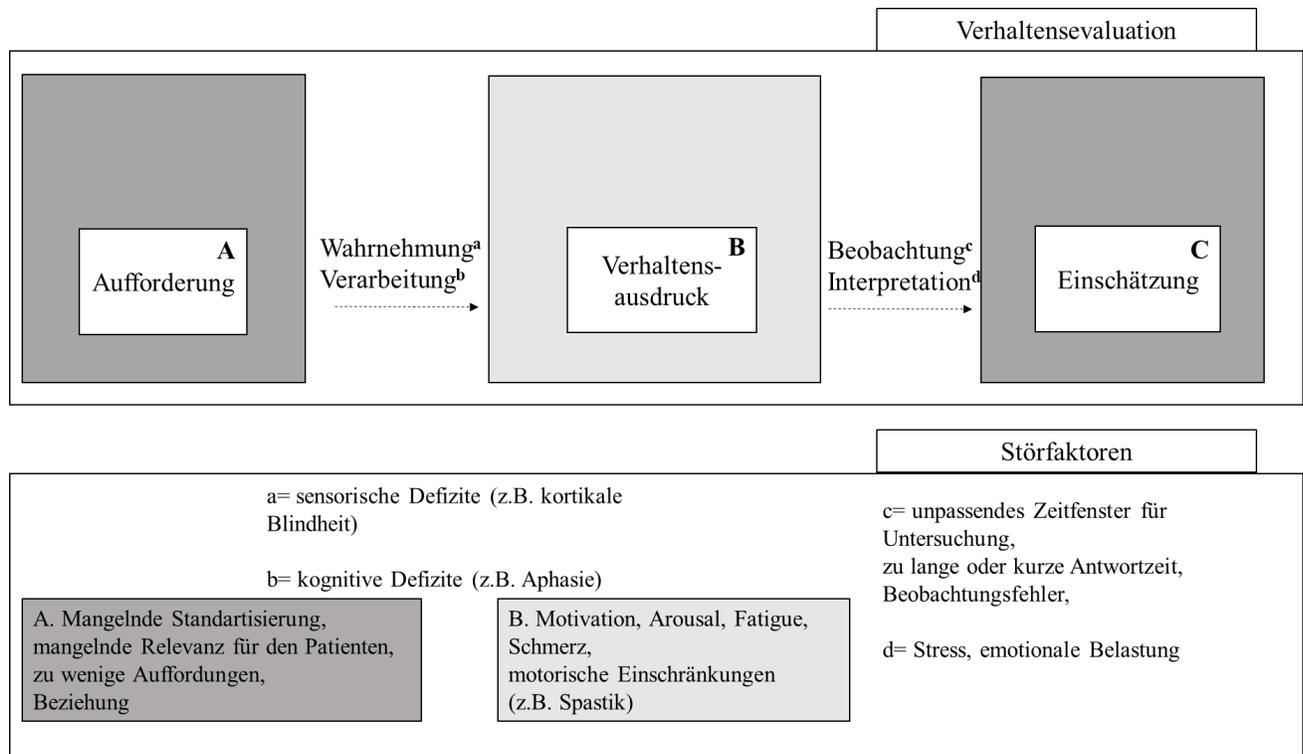


Abbildung 8. Modell zur Verhaltensevaluation bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen und mögliche Störfaktoren in der Verhaltensevaluation. Die Verhaltensevaluation lässt sich in die Aufgabenabschnitte Aufforderung (A), Verhaltensausdruck (B) und Einschätzung (C) unterteilen. Als Handlungsprozesse zwischen den Aufgabenabschnitten sind Wahrnehmung (a), Verarbeitung (b), Beobachtung (c) und Interpretation (d) entscheidend. In den einzelnen Aufgabenabschnitten und bei den einzelnen Handlungsprozessen können Störfaktoren auftreten. Diese Störfaktoren werden entsprechend aufgeschlüsselt in der unteren Grafik dargestellt.

Beim Zusammenspiel zwischen Patienten und Untersucher können eine Reihe von Faktoren die Patienteneinschätzung verzerren (Abbildung 8). Die Anzahl an Aufforderungen kann zu niedrig sein und die gemachten Aussagen können mangelnd standardisiert sein. Zudem können die Aufforderungen von mangelnder Relevanz für den Patienten sein oder die Beziehung zwischen Patienten und Untersucher könnten nicht ausreichend sein um den Patienten zum

Verhaltensausdruck zu motivieren. Die Wahrnehmung der Aufforderung kann durch sensorische Defizite (z.B. kortikale Blindheit) oder kognitive Defizite (z.B. Aphasie) erschwert sein. Der Verhaltensausdruck kann durch motorische Einschränkungen (z.B. Spastik) verzerrt sein oder ausbleiben. Die Beobachtung und Interpretation des Verhaltens können durch Umgebungsfaktoren (z.B. Auswahl des Zeitfensters für die Verhaltensevaluation) beeinflusst werden.

Im Rahmen der Verhaltensevaluation wird der Patient aufgefordert (A) ein Verhalten zu zeigen. Nimmt der Patient die Aufforderung wahr und verarbeitet sie kognitiv (a, b) kann es zum Verhaltensausdruck kommen (B). Das Verhalten des Patienten wird vom Untersucher beobachtet, interpretiert (c, d) und es wird eine Einschätzung des Patientenzustandes getroffen (C). Zudem ist es in der Verhaltensevaluation häufig schwer zwischen zielgerichteten und reflexhaften Verhalten zu unterscheiden.

MCS Patienten sind charakterisiert durch das inkonsistente Auftreten von zielgerichteten Verhalten (Giacino, 2004). Aufgrund dieser Schwankungen im Verhaltensausdruck kann vermutet werden, dass wiederholte Verhaltensevaluation zu einer Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit führt. Diese Aussage wurde von einer neueren Studie (Wannez, Heine, Thonnard, Gosseries & Laureys, 2017) bestätigt. Dabei wurden die Ergebnisse von 1-5 Verhaltensevaluation mit dem Ergebnis nach sechs Evaluationen verglichen. Es wurde stets die beste Diagnose, die in den Verhaltensevaluationen gefunden wurde, in der Analyse verwendet. Nach nur einer Messung unterschied sich die Diagnose bei 36%. Der Patienten im Vergleich zum Ergebnis nach sechs Messungen. Bis zur vierten Messung waren Unterschiede zwischen der daraus resultierenden diagnostischen Einschätzung und der Einschätzung nach der sechsten Messung feststellbar. Es wird betont, dass sogar die sensitivste Skala den Grad an Bewusstheit bei DOC Patienten unterschätzt und dass die Verhaltensevaluation mit zusätzlichen Bildgebungsverfahren verbunden werden sollte.

Eine Erklärung für Unterschiede im Ergebnis der Verhaltensevaluation könnten unter anderem Schwankungen im Arousallevel darstellen (Kotchoubey et al., 2005). Die zirkadianen Schwankungen im Verhaltensausdruck bei DOC Patienten sind jedoch kaum untersucht. In einer Studie wurden die Schwankungen in der Blickfolgebewegung untersucht. Die Arbeit von Candelieri, Cortese., Dolce, Riganello, & Sannita (2011) deutet darauf hin, dass eine systematische Variation im Verhalten über den Tagesverlauf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

zu beobachten sind. Das Auftreten von Blickfolgebewegungen auf Aufforderung war am höchsten am Vormittag (09.30-11.00 Uhr) und am Nachmittag (15.00-16.00 Uhr). Diese zwei Zeitfenster wurden über wiederholte Anwendung der CRSr genauer untersucht (Cortese et al., 2015). Sowohl bei UWS, als auch bei MCS Patienten zeigten sich Variationen im Ergebnis der Verhaltensevaluation über den Tagesverlauf. Dabei waren die CRSr Werte in den Subskalen visuelle und auditive Funktionen, sowie der CRSr Gesamtwert am Vormittag höher, als am Nachmittag.

Zusammenfassend wird festgestellt. Obwohl die Verhaltensevaluation auf einem hohen methodischen Standard durchgeführt wird sind Schwankungen im Verhalten bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen festzustellen (u.a. höheren CRSr Werten am Vormittag, als am Nachmittag). Die Schwankungen deuten auf eine zirkadiane Variation im Verhaltensa Ausdruck der Patienten hin. Die Variationen in der Einschätzung sind dabei als so massiv einzustufen, dass sie das Ergebnis der Patientenevaluation beeinflussen können.

1.1.4 Weiterentwicklung der Methoden zur Bewusstseinsbewertung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

Howell, Grill, Klein, Straube und Bender (2013) untersuchten in einer retrospektiven Studie den Zustand von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen sechs Jahre nach Herzstillstand sowie unterschiedliche prognostische Faktoren. Die Analysen ergaben, dass höheres Alter, ein niedriger Eingangswert CRSr und ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation Prädiktoren für ein schlechtes funktionelles Outcome darstellen. Ein malignes SEP stand in keinem Zusammenhang mit dem Patientenoutcome. Eine longitudinale Studie hat ebenfalls den Zustand von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen einige Jahre nach dem Schädigungsereignis untersucht (Steppacher, Kaps & Kissler, 2014). Es zeigte sich, dass keiner der üblicherweise für UWS Patienten genutzten prognostischen Faktoren (Ätiologie, Alter zum Zeitpunkt des Schädigungsereignisses, bereits im Zustand verbrachte Zeit und Geschlecht) für MCS Patienten Vorhersagekraft besitzen. Prognostische Faktoren, die auf Gruppenebene signifikant waren, hatten auf Einzelfallebene teils eine geringe Wertigkeit. So hatte die bereits im Zustand der schweren Bewusstseinsstörung verbrachte Zeit weder bei UWS, noch bei MCS Patienten eine Vorhersagekraft für eine Besserung oder Verschlechterung des Bewusstseinszustandes. In der Studie wurde sogar eine Subgruppe von Patienten gefunden, die nach über 12 Monaten im Zustand der schweren Bewusstseinsstörung noch das Bewusstsein erlangte.

Eine Erklärung für die mangelnde Aussagekraft der prognostischen Faktoren könnte in einer Reihe von Störfaktoren liegen. Zur Reduktion von Störfaktoren schlugen bereits Jennett, & Plum (1972) vor, Bewusstseinskomponenten (i.e. Awareness) von der Verhaltensantwort loszulösen, indem reizgebundene Reaktionen direkt auf Gehirnebene gemessen werden. Als Verfahren zum Messen von Gehirnaktivität bieten sich vor allem die funktionelle MRI (fMRI) und das EEG an. Auch aktuellere Studien legen diesen Ansatz nahe, indem sie anhand von Bildgebungsdaten zeigen, dass bei einigen Patienten kognitive residuale Fähigkeiten vorhanden sind, die allerdings ihren Ausdruck nicht im Verhalten finden. In diesen Studien wurden in der Verhaltensevaluation (CRSr) keine Anzeichen von Bewusstsein gefunden, in fMRI Messungen bei diesen Patienten wurden allerdings Anzeichen von vorhandenem Bewusstsein gefunden (u.a. Monti et al., 2010; Owen et al., 2006).

Boly et al. (2007) konnten vor allem für die Aufgaben zur mentalen Vorstellung (Tennis spielen, durch das eigene Haus gehen) ein robustes Auftreten der Aktivierung und eine deutlich

abgrenzbare Aktivierung der Aufgaben zeigen. Owen et al. (2006) wendeten diese Aufgaben in fMRI Messungen auf eine Patientin mit schwerer Bewusstseinsstörung an. Es zeigte sich dabei, dass bei den einzelnen Aufgaben die Aktivierung in denselben Hirnarealen wie auch in der gesunden Kontrollgruppe auftrat. Vogel et al. (2013) verwendeten die beschriebene Aufgabe zur Untersuchung einer Gruppe von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (10 UWS; 12 MCS). Während der Aufgabe zeigten fünf UWS Patienten (50%) eine Aktivierung in relevanten Hirnarealen. Diese Patienten zeigten, im Gegensatz zu Patienten ohne diese Aktivierung, noch im Laufe der Forschungsphase eine Verbesserung ihres Zustandes zu MCS oder besser. Eine Aktivierung relevanter Gehirnareale wurde bei neun MCS Patienten (75%) deutlich. Von diesen erlangten sechs Patienten wieder funktionelle Kommunikation oder funktionellen Objektgebrauch.

Auch Monti et al., 2010 fanden in einer Subgruppe von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (5; 9%) willentliche Modulation von Gehirnaktivität. Einer dieser Patienten konnte sogar in fMRI Messungen seine Gehirnaktivität so modulieren, dass er Ja-Nein-Fragen beantworten konnte.

Aus den Bildgebungsdaten kann geschlussfolgert werden, dass die Verhaltensevaluation einer Teilmenge an Patienten nicht gerecht wird, da sie erhaltene Gehirnfunktionen der Patienten nicht erkennt.

Neben dem fMRI stellt auch das EEG ein geeignetes Mittel dar, um aufgabengebundene und aufgabenungebundene kortikale Aktivität zu untersuchen.

Für die Analyse des EEGs werden häufig Ereigniskorrelierte Potentiale (ERPs) ermittelt. ERPs spiegeln die gemittelte elektrophysiologische Antwort auf bestimmte sensorische, kognitive und motorische Ereignisse wieder. Eine der am häufigsten verwendeten ERPs stellt die P300 dar. Diese ist definiert als eine positive Auslenkung im EEG circa 300ms nach einem Stimulus. In einem narrativen (Kotchoubey, 2015) und in einem quantitativen (Kotchoubey, 2017) Review wurde allerdings deutlich, dass im Großteil der Veröffentlichungen zu ERPs bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zu kleine Stichprobengrößen erhoben wurden. Die daraus resultierende niedrige Power schränkt die Aussagekraft der statistischen Analysen ein und erlaubt keine Aussage über die Relevanz von P300 Messungen bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (Kotchoubey, 2017). Entgegen weit verbreiteter Überzeugungen wurde in einer Metanalyse zudem deutlich, dass ERPs (v.a. P300) und fMRI Aktivierung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen in Antwort auf Stimulation die schlechteste prognostische Aussagekraft für die Wiedererlangung von Bewusstsein haben (Kotchoubey & Pavlov, 2018c).. Oszillatorische EEG Aktivität (v.a. auch Schlafmuster) hingegen stellt laut dieser Metaanalyse den besten Prädiktor für eine Besserung des Bewusstseinszustandes beim Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (Wiedererlangung von Bewusstsein, Besserung von UWS zu MCS) dar.

Die oszillatorische EEG Aktivität kann an Hand von Zeit-Frequenz-Analysen und Signalkomplexitätsanalysen untersucht werden. In einer Analyse wurde deutlich, dass sich UWS und MCS Patienten unter anderem in den Eigenschaften ihrer Spektraldaten unterscheiden, indem UWS Patienten eine höhere Spektralpower im niedrigen Frequenzbereich und MCS eine höhere Spektralpower im hohen Frequenzbereich zeigen (Sitt et al., 2014). Diese Aussage wird von Piarulli et al. (2016) bestärkt, die zeigen, dass MCS Patienten auf Spektralebene eine höhere Power im Theta- und Alpha-Bereich und eine niedrigere Power im Delta-Bereich als UWS Patienten haben. Zudem wurde in dieser Studie eine höhere Signalkomplexität bei MCS Patienten als bei UWS Patienten deutlich. Das überwiegende Vorherrschen von langsamen Oszillationen deutet auf ein synchrones Feuern der kortikalen Neuronen hin und ist in der Regel mit einer niedrigeren Signalkomplexität assoziiert. Bagnato et al. (2017) fanden zudem Korrelate zwischen dem Bewusstseinszustand der Patienten und ihrer kortikalen Aktivität. So fanden sie heraus, dass die meisten Patienten, die wieder Bewusstsein erlangen, im zeitlichen Verlauf Verbesserungen im Grund- EEG zeigten. Bei einem Großteil der Patienten (87,5%) ging dabei eine Verbesserung des Patientenzustandes mit einer Verbesserung der EEG-Aktivität einher (wie zum Beispiel eine Zunahme in den schnelleren Frequenzbändern (i.e. Alphaband und Thetaband)). Auf Gruppenebene unterschied eine Verbesserung im EEG also zwischen Patienten, die das Bewusstsein wieder erlangten und Patienten, die es nicht wieder erlangten. Bei zwei Patienten, die das Bewusstsein nicht wieder erlangten, wurden allerdings auch Verbesserungen im EEG gefunden.

Fellinger et al. (2011) verwendeten das Own – name – Paradigma, bei dem die kortikale Antwort auf den eigenen Namen des Patienten mit der auf unbekannte Namen verglichen wird. Die Messung wurde zum einen ohne Instruktion (passives Paradigma) und zum anderen mit der Instruktion, abweichende Stimuli zu zählen (aktives Paradigma), durchgeführt. Das aktive und das passive Paradigma wurden über Zeitfrequenzbandanalysen miteinander verglichen. Es zeigte sich eine starke Theta-Synchronisation bei MCS Patienten und bei gesunden Probanden im aktiven Paradigma. Bei UWS Patienten war dies allerdings nicht der Fall. Wenn die Patienten instruiert wurden, jedes Auftreten ihres Namens im Kopf mitzuzählen, dann war die Thetaantwort bei UWS Patienten stärker verzögert als bei MCS Patienten und als bei gesunden Probanden.

Es ist davon auszugehen, dass die diagnostische Sensitivität für die Analyse des Ruhe-EEGs bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen erhöht werden kann, indem verschiedene EEG Marker kombiniert werden. Darauf deuten auch die Ergebnisse von Sergent et al. (2017) hin. In deren Studie konnte durch Verwendung verschiedener Paradigmen sowohl ein allgemeines als auch ein differenziertes Profil der residualen kognitiven Kapazitäten eines jeden Patienten erstellt werden. Das Vorhandensein eines hohen Niveaus in einer der drei Testdomains ermöglicht dabei die Unterscheidung zwischen UWS und MCS. Durch die Anwendung unterschiedlicher kognitiver Dimensionen konnte dabei zugleich das methodische Problem, dass in ERP Aufgaben häufig nur Effekte auf Gruppenebene auftreten, adressiert werden. Erhaltene niedrig ausgeprägte Funktionen (z.B. Erkennen des eigenen Namens oder von lokaler Inkongruenz) könnten zudem entdeckt werden und so weiter stimuliert werden.

Eine Möglichkeit, die neueren Verfahren in die klinische Patientenevaluation zu etablieren, könnte ein branched testing darstellen, das der Beschreibung von Kotchoubey, Veser et al. (2013) folgt und diese drei Elemente beinhaltet:

- a) Aktivität im Ruhezustand (EEG)
- b) aufgabengebundene Aktivität (ERP)
- c) funktionelle Bildgebung (fMRI)

Durch die Implementierung von verschiedenen Messverfahren können Einschränkungen in der Interpretation, durch Komorbiditäten oder andere Störvariablen reduziert werden. So kann unter anderem die Bestimmung von Schlaf-Wachphasen an Hand des EEGs dazu beitragen, günstige Zeitfenster für aufgabengebundene Messungen zu ermitteln. Chancen und Einschränkungen, die in den einzelnen Verfahren liegen, werden im nachfolgenden Abschnitt genauer beschrieben.

Ein Nachteil von fMRI Studien ist, dass in der Regel aufgabengebundene Untersuchungen unter Einschluss eines relativ kurzen Zeitfensters durchgeführt werden. Entsprechend können eine Reihe von Störvariablen (z.B. Arousallevel) das Messergebnis beeinflussen. Zudem sind fMRI Geräte teuer und können nicht zum Patienten bewegt werden. Ein Vorteil von fMRI Studien ist, dass sie eine präzise räumliche Auflösung der Aktivität in den einzelnen Gehirnarealen liefern.

ERP Messungen sind aufgabengebunden und schließen nur ein kurzes Zeitfenster ein. Entsprechend können auch hier eine Reihe von möglichen Störvariablen nicht ausgeschlossen werden. Vorteile des für die Untersuchung genutzten EEG-Gerätes sind seine hohe zeitliche Auflösung, seine niedrigen Anschaffungskosten und seine flexible Anwendbarkeit am Patientenbett. Durch die Anwendbarkeit des Messinstruments am Patientenbett entfallen Umlagerungs- und Transportmaßnahmen und die Messung kann in der gewohnten Umgebung des Patienten durchgeführt werden.

Ruhe-EEG Messungen sind aufgabenungebunden und können längere Zeitfenster einschließen. Eine Reihe von Störvariablen (z.B. Vigilanzschwankungen) können dadurch ausgeschlossen werden. Ein Nachteil des Verfahrens ist, dass es durch die lange Messdauer zu einer Abnahme der Datenqualität durch sinkende Impedanzwerte oder Schwitzartefakte kommen kann. Zudem ist über die Messung keine Interaktion mit dem Patienten möglich. Eine generelle Schwierigkeit bei EEG Messungen ist, dass Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen teils unruhig sind. Das EEG ist in diesen Fällen stark überlagert von Artefakten und schwer

auswertbar. Schläft der Patient allerdings, verhält sich dieser relativ ruhig und das EEG wird auswertbar.

Ein systematischer Vergleich (Kotchoubey & Pavlov, 2018c) verschiedener Verfahren auf ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft hat ergeben, dass v.a. auch Schlafmarker einen starken Prädiktor für das Patientenoutcome darstellen.

Eine weitere Erforschung von Schlafcharakteristika bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ist also durchaus sinnvoll.

1.2 Grundlagenwissen Schlaf

Das folgende Kapitel vermittelt schlafbezogenes Grundlagenwissen, um eine Interpretation der Studiendaten zu ermöglichen. Entscheidende Komponenten zur Schlaf- Wach-Regulation im Menschen selbst und in dessen Umgebung werden im Abschnitt Chronobiologie dargestellt. Zudem wird das Zwei-Prozess-Modell nach Borbély (1982) beschrieben und das Krankenhaussetting als veränderte Schlafumgebung wird charakterisiert. Der Abschnitt Chronobiologie soll damit primär die Basis zur Interpretation der Schlaf-Wach-Verteilung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen darstellen. Im Abschnitt Elektrophysiologie wird nach einem kurzen Exkurs über die Geschichte der Schlafforschung die Rolle von Schlaf im Kontext von Neuroplastizitätsprozessen beschrieben und die Kriterien zur Einteilung der elektrophysiologischen Aktivität in Schlafstadien werden genannt. Der Abschnitt Elektrophysiologie dient vor allem als Grundlage für die Interpretation der elektrophysiologischen Daten bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen. Anschließend wird ein spezifisches elektrophysiologisches Graphoelement, die Schlafspindel, im Abschnitt Schlafspindeln vorgestellt. Die Charakteristika der Schlafspindel und die ihr zu Grunde liegenden neurophysiologische Mechanismen werden beschrieben. Zudem wird auf die Rolle, die ihr bei Lernprozessen zukommt, eingegangen. Der Abschnitt Schlafspindel bildet die Grundlage für die Interpretation der Daten in Bezug auf Schlafspindeleigenschaften bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen.

1.2.1 Chronobiologie

Alle biologischen Systeme besitzen eine zeitliche Organisation (Knauth & Rutenfranz, 1992). Die Chronobiologie (gr. χρόνος chrónos = Zeit; Biologie = Lehre von der belebten Natur) beschäftigt sich mit dieser zeitlichen Organisation von rhythmischen Prozessen im Lebewesen. Dabei werden Rhythmen, die ihren Ursprung im Menschen selbst haben, als endogene Rhythmen bezeichnet.

Eine der am besten untersuchten Rhythmen stellt die Tagesrhythmik dar.

Für die Beschreibung der Tagesrhythmik wird in der Regel der Begriff Zirkadianrhythmik (circa = ungefähr, umher; diem = Tag) verwendet (Hallberg, 1959).

In der Erforschung der Pfade zwischen den endogenen zirkadianen Uhren wurden in den letzten Jahren starke Fortschritte erzielt. Der Nucleus Suprachiasmaticus (SCN) befindet sich im ventralen Hypothalamus und wurde als entscheidender Taktgeber in der Schlaf-Wach-Regulation entdeckt (Bargiello, Jackson & Young 1984). Anders als ursprünglich vermutet, scheint es dabei wohl nicht so zu sein, dass der zirkadiane Rhythmus unter der alleinigen Steuerung eines Gehirnareals abläuft, sondern periphere zirkadiane Oszillatoren scheinen mitzuwirken. Hinweise für diese Aussage liefert unter anderem eine Studie von Stephan, Swann und Sisk (1979), in der Ratten im SCN geschädigt wurden. Die Ratten zeigten trotz ihrer Schädigung bei einem zeitlich kontrollierten Futterprotokoll einen zirkadianen Rhythmus. Es wird also bei der Regulation von zirkadianen Rhythmen eher davon ausgegangen, dass eine globale Regulation vorliegt, die durch eine lokale Regulation ergänzt wird (Asher & Schibler, 2011).

Die endogene zirkadiane Rhythmik umfasst beim gesunden Menschen etwas mehr als 24 Stunden (Czeisler, 1999) und wird über Zeitgeber (periodische Umweltfaktoren, z.B. Licht, Geräusch) auf eine 24-h-Periodik synchronisiert (Aschoff, 1978).

Im Gegensatz zum Tier, bei dem meist der Hell-Dunkel-Wechsel als primärer Zeitgeber agiert (Aschoff, 1981), sind beim Menschen vor allem auch soziale Hinweisreize (z.B. Verhalten der Mitmenschen), Kenntnis über die Uhrzeit und die Tagesroutine entscheidend (Aschoff et al., 1971). Die Tagesroutine (z.B. Arbeit, Schule, Freizeitbeschäftigung) bestimmt in der Regel die Zubettgehens- und Aufstehzeit und beeinflusst entsprechend die Schlaf- Wach Regulation des Menschen (Monk, Flaherty, Frank, Hoskinson & Kupfer, 1990; Monk, Reynolds III, Buysse, DeGrazia & Kupfer, 2003). Auch in der klinischen Population konnte gezeigt werden, dass durch das Implementieren einer Tagesroutine (z.B. regelhafte Zubettgeh- und Aufstehzeit) eine Verbesserung der Schlafqualität erzielt werden konnte (Monk et al., 2003). In einigen Studien

wurde zudem gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Aktivitätslevel am Tag und der Schlafqualität besteht und dass vor allem Inaktivität mit einer verminderten Schlafqualität einhergeht (Ohayon, Zulley, Guilleminault, Smirne & Priest, 2001; Sherrill, Kotchou & Quan, 1998). Bei intensiver körperlicher Aktivität über einen längeren Zeitraum kommt es hingegen zu einer Zunahme der Slow Wave Schlafmenge und der Gesamtschlafmenge (Kubitz, Landers, Petruzzello & Han, 1996).

Aschoff, Goetz und Honma (1983) gingen zunächst davon aus, dass die Nahrungsaufnahme kaum einen Einfluss auf die zirkadiane Rhythmik hat, da diese auch bei kontinuierlicher Ernährung mit minimalen Abweichungen erhalten blieb. Allerdings fanden spätere Studien, dass der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme einen Einfluss auf die Beschaffenheit des Schlafes hat (u.a. Goetz et al., 1976). Die Mahlzeiten in diesen Studien waren jedoch nicht von sozialen Faktoren entkoppelt. Auch neuere Studien, die den Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und Schlafstruktur untersuchen, deuten zudem darauf hin, dass metabolischer Aktivität im Kontext der zirkadianen Regulation eine wichtige Rolle zukommt (Borbély, Daan, Wirz-Justice & Deboer, 2016).

1.2.1.1 Modelle zur zirkadianen Rhythmik

Ein gängiges Modell, zur Erklärung der Schlaf-Wach-Regulation, stellt das Zwei-Prozessmodell (Borbély, 1982) dar (Abbildung 9). Das Modell beschreibt den zirkadianen Rhythmus, indem es diesen in zwei endogene, konstituierende Prozesse (Prozess S und Prozess C) unterteilt. Das Zusammenspiel dieser beiden Prozesse bestimmt die Schlafwahrscheinlichkeit und die Schlafdauer.

Prozess S wird als schlafabhängiger oder homöostatischer Prozess bezeichnet. Es zeigt sich für diesen Prozess ein exponentieller Anstieg des Levels bei Wachheit und Absinken im Schlaf. Der zeitliche Verlauf von Prozess S kann aus der spektralanalytischen Analyse der Slow Wave Aktivität (SWA) geschlossen werden.

Prozess C beschreibt den schlafunabhängigen zirkadianen Prozess. Es wird ein sinusförmiger Verlauf, der vor allem von einem zirkadianen Oszillator (SCN) gesteuert wird, angenommen. Die rhythmische Variation von Prozess C wurde anhand von Schlafdeprivationsstudien aus dem Verlauf der Schlafneigung geschlossen.

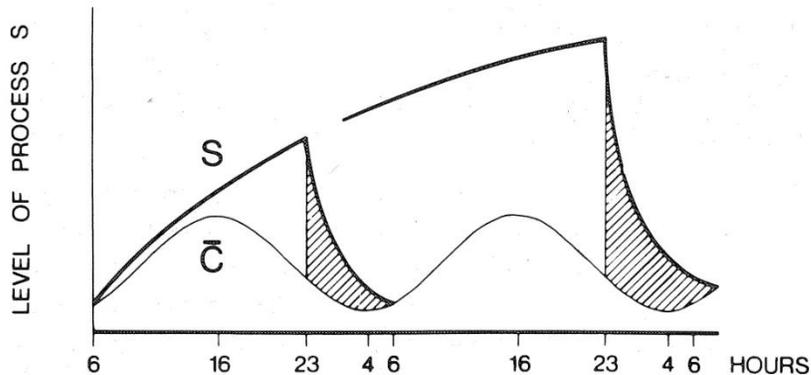


Abbildung 9. Zwei-Prozessmodell nach Borbély (1982). Zeitlicher Verlauf des zirkadianen Prozesses (Prozess C) und des schlafabhängigen Prozesses (Prozess S). Prozess S steigt bis zum Einsetzen des Schlafes an und sinkt dann ab. Prozess C oszilliert weitgehend schlafunabhängig.

Zur besseren Veranschaulichung der beiden Prozesse wurde im Modell anstatt Prozess C dessen Spiegelung entlang der x-Achse angetragen (Prozess). Mit zunehmender Lücke zwischen den beiden abgebildeten Prozessen steigt die Schlafwahrscheinlichkeit. Während des Schlafens sinkt das Level von Prozess S wieder exponentiell ab (Abbildung 9, links) und die Schlafwahrscheinlichkeit sinkt. Prozess C wird hingegen von vorangehenden Schlaf- oder

Wachabschnitten kaum beeinflusst. Ergebnisse aus Schlafdeprivationsstudien deuten darauf hin, dass es bei weiterem Wachbleiben trotz hoher Schlafwahrscheinlichkeit zu einem weiterem Anstieg des Levels von Prozess S kommt (Abbildung 9, rechts). Dieses sinkt erst im später stattfindenden Schlaf wieder exponentiell ab.

Die Schlafwahrscheinlichkeit wurde im ursprünglichen Modell als die Summe aus Prozess S und Prozess C verstanden (Borbély, 1982). Tatsächlich scheint es aber so zu sein, dass diese beiden Prozesse nicht vollständig unabhängig voneinander ablaufen, sondern im ständigen Austausch sind (Borbély et al., 2016). So wurden in Studien am Tier (Vansteensel, Michel & Meijer, 2008) und am Menschen (Schmidt et al., 2009) schlafabhängige Veränderungen im zirkadianen Rhythmus gefunden, die mit dem Level von Prozess S in Zusammenhang standen.

Die neuronale Aktivität im zirkadianen „Steuerungssystem“ (SCN) zeigte zusätzlich zu den bekannten zirkadianen Schwankungen, im Wachzustand und REM (Rapid Eye Movement) - Schlaf einen Anstieg und im NREM-Schlaf einen Abstieg (Vansteensel et al., 2008). Schmidt et al. (2009) fanden in einer Vigilanzstudie im fMRI-Gerät heraus, dass die Aktivität im SCN mit steigendem Schlafdruck absank. Es scheint also so zu sein, dass Prozess C mit Prozess S im Austausch ist und abhängig von dessen Level seine Aktivität verändert. Es wird in neueren Studien außerdem davon ausgegangen, dass steigender Schlafdruck (Prozess S), die Sensitivität für Zeitgeber, wie z.B. Licht verändern kann und in der Folge auch die Antwort der zirkadianen Uhr verändern kann (van Diepen et al., 2014). Prozess S und Prozess C stellen also keine vollständig voneinander unabhängigen Prozesse dar, sondern modulieren sich gegenseitig direkt oder indirekt.

Ein Aspekt, der im ursprünglichen Modell nicht berücksichtigt wurde, sind topographische Unterschiede in der Ausprägung der Slow Wave Aktivität (Prozess S; Borbély et al. (2016)). Durch technische Fortschritte bei den Messinstrumenten konnte in neueren Studien eine hohe Anzahl an Elektroden befestigt werden (high density EEG, z.B. 120 Elektroden). Durch diese hohe Anzahl an Elektroden können relationale Unterschiede in den einzelnen Gehirnarealen erforscht werden. Es zeigte sich dabei, dass Prozess S auf Gehirnebene keinen globalen Prozess darstellt, sondern bedarfsabhängige Unterschiede in den einzelnen Gehirnarealen in Bezug auf die Spektraleigenschaft feststellbar sind (Huber et al., 2004)

Gehirnarealspezifische Unterschiede sind auch in der Verteilung der Slow Wave Aktivität (SWA) und in ihrer Amplitude zu beobachten (Rusterholz & Achermann, 2011). Es wird davon ausgegangen, dass gehirnarealspezifische Unterschiede im Schlaf Neuroplastizitätsprozesse

wiederspiegeln, die sich in einem veränderten elektrophysiologischen Signal widerspiegeln (Active-System-Consolidation Model; Tononi und Cirelli (2014)). Im Rahmen dieser Neuroplastizitätsprozesse ist davon auszugehen, dass sowohl homöostatische (Prozess S), als auch zirkadiane Prozesse (Prozess C) von Bedeutung sind (Borbély et al., 2016).

1.2.1.2 Einfluss von Klinikumgebung auf den zirkadianen Rhythmus

Im vorangehenden Kapitel wurde auf die entscheidende Rolle des SCN als Taktgeber für den endogenen Rhythmus des Menschen und dessen enges Zusammenspiel mit exogenen Faktoren eingegangen. Intensivstationen stellen im Vergleich zum Alltagsschlafumfeld eine Umgebung mit stark veränderten exogenen Faktoren dar. Der natürliche Tag-Nachtrhythmus des Lichtes wird durch künstliches Licht überstrahlt, Umgebungslärm tritt bei Tag und Nacht auf, Nahrung wird teils kontinuierlich über künstliche Ernährung eingenommen und Krankheitscharakteristika beeinflussen den Schlaf.

Auch die Patienten selbst, die sich auf Intensivstationen befinden, beschreiben dort eine schlechtere Schlafqualität zu haben, als in der häuslichen Umgebung (Kamdar, Needham & Collop, 2012).

Korompeli et al. (2017) haben in einem systematischen Review Faktoren untersucht, die zu einer Störung des zirkadianen Rhythmus führen können, und diese Faktoren bezüglich ihrer Ausprägung auf Intensivstationen untersucht. Veränderte Lichtverhältnisse stellen dabei einen entscheidenden Faktor dar. Die Zimmer von Patienten auf Intensivstationen werden in der Regel über den gesamten 24h- Zyklus hinweg künstlich beleuchtet um eine schnelle Patientenversorgung bei Tag und Nacht zu gewährleisten. Die stets vorherrschende künstliche Beleuchtung ist allerdings bezüglich ihrer Auswirkungen auf den zirkadianen Rhythmus der Patienten nicht zu unterschätzen. Diese können je nach Stärke der Beleuchtung von Veränderungen in der Melatonin Ausschüttung bis hin zur Stimulation des SCN reichen (Stevens et al., 2007). Häufig wird das Patientenzimmer sogar in der Nacht stärker beleuchtet, als am Tag (Engwall, Fridh, Johansson, Bergbom & Lindahl, 2015). Zum mangelnden Tageslicht kommt eine Störung des Nachtschlafes durch Lärm hinzu. Auf Intensivstationen ist, sowohl bei Tag als auch bei Nacht ein deutlich erhöhter Lärmpegel zu beobachten (Falk & Woods, 1973). Störgeräusche durch medizinische Geräte (z.B. künstliches Beatmungsgerät, Monitoralarm) und das soziale Umfeld (z.B. schnarchender Zimmernachbar, Schritte im Gang von medizinischen Mitarbeitern) stellen eine stetige Lärmkulisse dar. Studien, die den Zusammenhang zwischen erhöhtem Lärmpegel und Schlafeigenschaften bei Gesunden untersucht haben, fanden eine reduzierte Gesamt- und REM-Schlafzeit sowie häufige Arousal (u.a. Topf & Davis, 1993). Auch bei Patienten, die sich auf der Intensivstation befinden, kann ein Teil

der Schlafunterbrechungen durch Umgebungslärm erklärt werden (Freedman, Gazendam, Levan, Pack & Schwab, 2001).

Neben ihrer Lärmbelastung kann künstliche Beatmung durch eine Reihe von Atmungsspezifischen Faktoren (z.B. gesteigerte Atemanstrengung, Patienten-Ventilator Asynchronität) und Befestigungsspezifischen Faktoren (z.B. Unbehagen durch Absaugen des endotrachealen Tubus) zu einer Störung des Schlafes führen (Weinhouse & Schwab, 2006). Vor allem Therapie mit Luftdruckunterstützung scheint dabei mit einer größeren Fragmentierung des Schlafes einher zu gehen (Boyko, Ørding & Jennum, 2012). Es ist schwer, das Ausmaß indem Medikamente den Patientenschlaf beeinflussen, zu bestimmen (Oldham, Lee & Desan, 2016). Schwerstkranke Patienten erhalten in der Regel eine Reihe von Medikamenten. Die Schlafanteil steigernde und senkende Wirkung von einzelnen Medikamenten ist zwar bekannt, allerdings sind die wechselseitigen Interaktionen zwischen den Medikamenten und deren Folgen schwer einschätzbar. Auch Pflegemaßnahmen (z.B. Messung der Vitalparameter, Wundversorgung, Umlagerungen) stellen einen entscheidenden Umgebungsfaktor dar. Patienten auf Intensivstationen erleben teils 40-60 nächtliche Störungen aufgrund von pflegerischen Maßnahmen (Tamburri, DiBrienza, Zozula & Redeker, 2004). Die Zeiten der Nahrungsaufnahme sind entscheidende Zeitgeber für die periphere zirkadiane Uhr eines Organismus (Schibler, Ripperger & Brown, 2003). Sie kontrollieren Ruhephasen und in der Folge den Metabolismus (Sunderram, Sofou, Kamisoglu, Karantza & Androulakis, 2014). Bei non-oraler künstlicher Ernährung kann es zu einer Störung der rhythmischen Zeitgeber kommen (Sunderram et al., 2014). Kontinuierliche künstliche Ernährung kann die Veränderungen des zirkadianen Rhythmus weiter verschärfen (Stokkan, Yamazaki, Tei, Sakaki & Mes enaker, 2001).

Durch die stark veränderten Umgebungsfaktoren kann es zu Diskrepanzen zwischen dem inneren Zustand des Patienten und dem äußerlichen Zyklus kommen (Pisani et al., 2015). Es ist davon auszugehen, dass diese negative Implikationen für die Physiologie der Patienten (u.a. Kardiovaskuläres- und Immunsystem (Kamdar et al. 2012) mit sich bringen.

In der vorliegenden Studie wurden keine Patientenmessungen auf Intensivstationen durchgeführt. Es ist allerdings zu betonen, dass auch auf regulären Krankenhausstationen teils die beschriebenen Störfaktoren, wenn auch in niedriger Ausprägung, auftreten können. Es wird allgemein deutlich, dass die Krankenhausumgebung ein Umfeld darstellt, das stark von der

Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

gewohnten häuslichen Umgebung abweicht und entsprechend in klinischen Studien dringend eine klinische Kontrollgruppe, die ähnlichen Umgebungsbedingungen ausgesetzt ist wie die zu untersuchende Patientengruppe, mit einbezogen werden sollte.

1.2.2 Elektrophysiologie

Der Psychiater Hans Berger führte als Erster EEG Messungen durch. Für die beobachtbaren Frequenzvariationen im EEG verwendete er die Bezeichnungen Alpha- und Betawellen. Seine Beobachtungen verknüpfte er mit Theorien über die zu Grunde liegende mentale Aktivität des Menschen (Berger, 1929).

Es dauerte weitere 28 Jahre bis 1952 Kleitman und Kollegen Veränderungen der elektrophysiologischen Aktivität im Schlaf entdeckten. Kleitman und Kollegen und ihrer Entdeckung des REM Schlafes ist es zu verdanken, dass in der heutigen Schlafforschung und Schlafmedizin eine Unterscheidung in unterschiedliche Schlafstadien gemacht wird. Entscheidenden Aufschluss über die zyklische Abfolge der einzelnen Schlafstadien lieferte das reziproke Interaktions- Modell (Hobson, Lydic & Baghdoyan, 1986). Es wird dabei davon ausgegangen, dass im menschlichen Hirnstamm inhibitorische cholinerge Zellen vorliegen, die ihre Feuerrate im Rem-Schlaf steigern (REM-ON) und exzitatorische, aminerge Zellen, die ihre Feuerrate reduzieren (REM-OFF). Das Zusammenspiel zwischen diesen Zellgruppen führt schließlich zu einer zyklischen Abfolge von REM und NonREM Schlaf. Die beiden Zellgruppen können dabei nicht immer klar abgrenzbaren Hirnarealen zugeordnet werden, sondern können auch neurochemisch vermischt vorhanden sein.

In den Anfangsphasen der Schlafforschung wurde davon ausgegangen, dass Schlaf ein Zustand der reduzierten Gehirnaktivität darstelle (Loomis, Harvey & Hobart, 1935). Neuere Forschungsergebnisse deuten allerdings darauf hin, dass unser Gehirn gerade auch im Schlaf aktiv Informationen verarbeitet und dabei auch eine entscheidende Rolle in Neuroplastizitätsprozessen einnimmt. Während dem Slow Wave Sleep (SWS) wird die Reaktivierung und Neuverteilung von hippocampusabhängigen Erinnerungen in den Neokortex koordiniert. Im REM Schlaf tragen anschließend lokale Plastizitätszunahmen zu einer synaptischen Konsolidierung von Erinnerungen im Kortex bei (Diekelmann & Born, 2010). Entsprechend besteht ein Zusammenhang zwischen einer Reihe von Lernprozessen und Schlaf (Diekelmann, Wilhelm & Born, 2009).

Es wird davon ausgegangen, dass zwei Prozesse im Schlaf ablaufen, die zu einer anschließenden Leistungssteigerung führen (Genzel, Kroes, Dresler & Battaglia, 2014). Einer der beiden Prozesse führt zu einer Stabilisierung von neuerworbenen Informationen (Active System

Consolidation Theory, Born und Wilhelm (2012)), der andere Prozess führt zu einem synaptischen Herunterskalieren von neuronalen Verbindungen, die weniger genutzt wurden und verbessert damit die Signalverarbeitung (Theory of Homeostatic Balance, Nere, Hashmi, Cirelli und Tononi (2013)).

Die einzelnen Schlafstadien unterscheiden sich in Bezug auf ihren Einfluss auf die Leistungssteigerung in der Lernaufgabe. So führt vor allem auch SWS zu einer Verbesserung bei deklarativen Lernaufgaben, wohingegen REM Schlaf bevorzugt zu einer Stabilisierung von prozeduralen und emotionalen Erinnerungsaspekten beiträgt. Verbesserungen im deklarativen Gedächtnis sind schon nach relativ kurzen Schlafzeiten (1–2 h) feststellbar. Prozedurale Erinnerungsaspekte scheinen hingegen stärker abhängig von der auf die Lernaufgabe folgenden Schlafmenge zu sein. Auf Charakteristika der einzelnen Schlafstadien (einschließlich der Genannten) wird im Laufe dieses Kapitels eingegangen.

Im Kontext von Neuroplastizitätsprozessen scheinen auch Schlafspindeln, auf die im weiteren Kapitelverlauf ebenfalls genauer eingegangen wird, von entscheidender Bedeutung zu sein (Diekelmann & Born, 2010; Lüthi, 2014).

1.2.2.1 Schlafstadien im gesunden Menschen

Im Rahmen der Schlafdatenauswertung werden elektrophysiologische Muster Schlafstadien zugeordnet. Es gibt zwei gängige Auswertesysteme, nach denen Schlafstadien eingeteilt werden. Die Hauptcharakteristika dieser sowie ihre Unterschiede werden nachfolgend kurz beschrieben und grafisch dargestellt.

Regeln der Auswertung nach Rechtschaffen und Kales (1968)

Im Rahmen des Auswertesystems nach Rechtschaffen und Kales (1968) werden zur Einschätzung aller Schlafstadien die EEG-Kanäle C3 und C4 referenziert zu den gegenseitigen Masteroide (A1 und A2), mindestens ein EMG (Elektromyographie) Kanal (mental-submental), sowie zwei EOG (Elektrookulogramm) Kanäle (1 cm leicht lateral ober und unterhalb des Auges) genutzt.

Die aufgezeichneten Daten werden epochenweise (30s) eingeteilt in Wach sowie in die Schlafstadien S1 (Stadium 1), S2 (Stadium 2), S3 (Stadium 3), S4 (Stadium 4) und REM. Ist in einer Epoche keine Aussage über die elektrophysiologische Aktivität der Person aufgrund von motorischen Artefakten möglich, erfolgt die Einteilung in Bewegungsabschnitt/ Movement Time (MT). Die Schlafstadien S1, S2, S3 und S4 werden zusammenfassend auch als Non-REM Schlaf bezeichnet. Charakteristika der einzelnen Schlafstadien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Im Schlafstadium S1 (Abbildung 10) ist im Vergleich zum Wachzustand eine Verlangsamung der EEG Aktivität festzustellen. In der Regel können langsame, rollende Augenbewegungen beobachtet werden. Zudem sind Vertex-Entladungen ein typisches Muster für das Schlafstadium S1. Vertex-Wellen sind biphasische Wellen mit niedriger Frequenz und relativ hoher Amplitude (teils 200 μ V), bei denen auf eine scharfe negative Auslenkung eine symmetrische Abnahme auf das Ausgangsniveau erfolgt. Das Stadium S1 wird vergeben, wenn eine Verlangsamung der EEG Aktivität auf einen α -Epochenanteil < 50% gegeben ist.

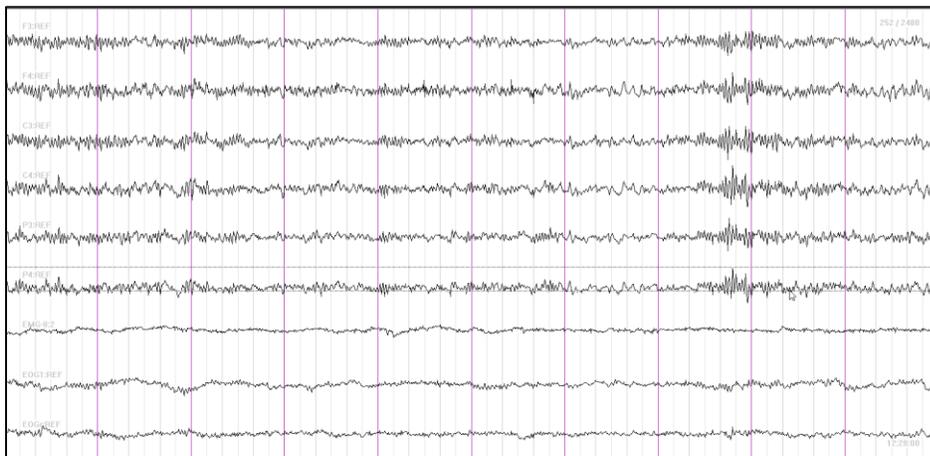


Abbildung 10. Schlafstadium S1. Der Bildausschnitt stellt eine Schlafepoche (30s) dar. Zeitliche Unterteilung durch vertikale Linien (dicke, rosa Linien= 3s Abstand; dünne, schwarze Linien = 0,5 s Abstand). Kanäle wurden in der folgenden Reihenfolge abgebildet: F3, F4, C3, C4, P3, P4, EMG, EOG1, EOG2.

Im Schlafstadium S2 treten zwei charakteristische elektrophysiologische Muster auf: Schlafspindeln und/ oder K-Komplexe (*Abbildung 11*). Schlafspindeln werden im nachfolgenden Kapitel genauer beschrieben. K-Komplexe sind biphasische Wellen, die durch eine zunächst steile, negative Auslenkung und unmittelbar nachfolgende langsame Komponente in die Gegenrichtung gekennzeichnet sind. Neben Schlafspindeln und K-Komplexen lässt sich eine Zunahme von Slow Waves beobachten, die jedoch einen Epochenanteil von 20% nicht überschreiten. Unter Slow Waves werden Oszillationen mit einer Amplitude $>75 \mu\text{V}$ und einer Dauer $>0,5$ Sekunden bei einer Frequenz von 0,5 – 2 Hz verstanden.

Das Schlafstadium S2 wird vergeben, wenn in der ersten Epochenhälfte eine Schlafspindel oder ein K-Komplex auftritt und/oder die vorangehenden Epochen dem Schlafstadium S2 zugeordnet wurde. Tritt eine Schlafspindel oder ein K-Komplex in der zweiten Epochenhälfte auf, wird das Ereignis auf die nachfolgende Epoche bezogen. Die Vergabe des Schlafstadiums S2 wird beendet, wenn der Slow Wave Anteil in einer Epoche den Schwellenwert von 20 % überschreitet. Tritt in der ersten Epochenhälfte ein Arousal ohne nachfolgende Schlafspindel auf, wird die Epoche ebenfalls nicht dem Schlafstadium S2 zugeordnet. Tritt ein Arousal in der zweiten Epochenhälfte auf, wird dieses zur Einschätzung der nachfolgenden Epoche verwendet. In letzterem Fall wird das erneute Auftreten von Schlafspindeln oder K-Komplexen in der ersten Epochenhälfte zur Vergabe des Schlafstadiums S2 notwendig. Treten über einige Epochen ($n > 5$) hinweg keine Schlafspindel oder K-Komplexe auf, wird die Vergabe des Schlafstadiums S2 ab der sechsten Epoche ohne Schlafspindel oder K-Komplexe beendet (3 Minutenregel).

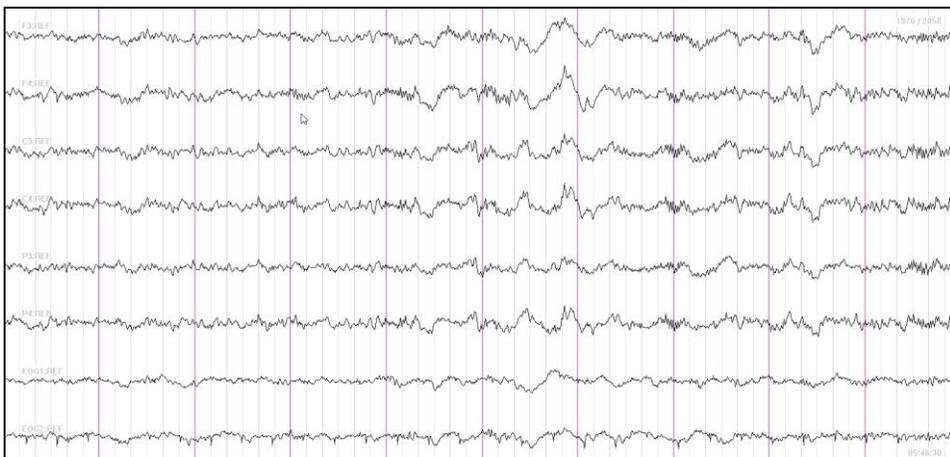


Abbildung 11. Schlafstadium S2. Der Bildausschnitt stellt eine Schlafepoche (30s) dar. Zeitliche Unterteilung durch vertikale Linien (dicke, rosa Linien= 3s Abstand; dünne, schwarze Linien = 0,5 s Abstand). Kanäle wurden in der folgenden Reihenfolge abgebildet: F3, F4, C3, C4, P3, P4, EOG1, EOG2.

Im Schlafstadium S3 (*Abbildung 12*) nimmt der Epochenanteil von Slow Waves im Vergleich zum Schlafstadium S2 zu. Schlafspindeln und K-Komplexe können auftreten. Das Schlafstadium S3 wird vergeben, wenn ein Slow Wave Anteil zwischen 20% und 50% in der entsprechenden Epoche feststellbar ist.

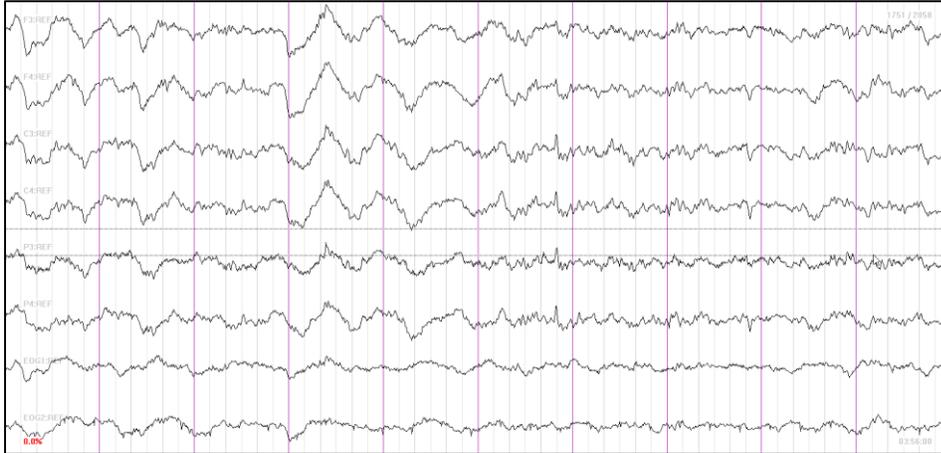


Abbildung 12. Schlafstadium S3. Der Bildausschnitt stellt eine Schlafepoche (30s) dar. Zeitliche Unterteilung durch vertikale Linien (dicke, rosa Linien= 3s Abstand; dünne, schwarze Linien = 0,5 s Abstand). Kanäle wurden in der folgenden Reihenfolge abgebildet: F3, F4, C3, C4, P3, P4, EMG, EOG1, EOG2.

Im Schlafstadium S4 nimmt der Epochenanteil von Slow Waves im Vergleich zum Schlafstadium S3 weiter zu. Schlafspindeln und K-Komplexe können auch hier auftreten. Das Schlafstadium S4 wird vergeben, wenn ein Slow Wave Anteil über 50 % feststellbar ist.

Im Schlafstadium REM (*Abbildung 13*) ist ein relativ flaches und unregelmäßiges EEG zu beobachten, das dem Wachzustand und dem Schlafstadium S1 ähnelt. In Abgrenzung zum Wachzustand ist allerdings die EMG Amplitude niedrig. Zudem sind im Schlafstadium REM charakteristische schnelle Augenbewegungen (engl. rapid eye movements) zu beobachten. Teils treten im EEG für das Schlafstadium REM typische Sägezahnwellen auf. Sägezahnwellen (Berger, 1992) sind durch ihre charakteristische, zackige Form und ihren typischen Verlauf mit langsamem Anstieg und steilem Abfallen zu erkennen. Schlafspindeln oder K-Komplexe treten nicht auf. Zur Vergabe des Schlafstadium REM sind ein niedriger Muskeltonus und schnelle Augenbewegungen unter Abwesenheit von Schlafspindeln und K-Komplexen notwendige Kriterien. Die Kriterien in den einzelnen Kanälen können dabei jedoch gleichzeitig oder auch nicht-gleichzeitig gegeben sein. Es wird begonnen das Schlafstadium REM zu vergeben, wenn ein niedriger Muskeltonus unter Abwesenheit von Schlafspindeln und K-Komplexen vorhanden ist unter der Bedingung, dass nachfolgend schnelle Augenbewegungen auftreten. Kommt es zu einem Anstieg des Muskeltonus wird das Schlafstadium S1 vergeben. Für Epochen zwischen Movement Times ohne schnelle Augenbewegungen wird ebenfalls das Schlafstadium S1 vergeben. Treten Schlafspindeln, mit einem Abstand zwischen zwei Spindeln oder K-Komplexe von unter 3 min unter Abwesenheit von schnellen Augenbewegungen auf, wird das Schlafstadium S2 vergeben.



Abbildung 13. Schlafstadium REM. Der Bildausschnitt stellt eine Schlafepoche (30s) dar. Zeitliche Unterteilung durch vertikale Linien (dicke, rosa Linien= 3s Abstand; dünne, schwarze Linien = 0,5 s Abstand). Kanäle wurden in der folgenden Reihenfolge abgebildet: F3, F4, C3, C4, P3, P4, EMG, EOG1, EOG2.

Regeln der Auswertung entsprechend der American Academy of Sleep Medicine (AASM):

Bei der Auswertung nach den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) werden zusätzlich zu den Elektrodenpositionen, die bei der Auswertung nach Rechtschaffen und Kales (1968) verwendet werden noch die Elektrodenpositionen F3, F4, Fz, Cz, O3, O4, Oz abgeleitet. Für die Einschätzung der Schlafstadien werden in Abhängigkeit des zu entscheidenden Schlafstadiums die frontalen (F3, F4, Fz), zentralen (C3, C4, Cz) oder die okzipitalen (O3, O4, Oz) EEG-Kanäle genutzt. Es werden epochenweise (30s) der Wachzustand und die Schlafstadien N1 (NonREM 1), N2 (NonREM 2), N3 (NonREM 3) und REM differenziert.

Die Kriterien zur Vergabe des Schlafstadiums N1 sind analog zu denen zur Vergabe des Schlafstadiums S1. Bei der Schlafstadieneinschätzung werden vor allem die frontalen Kanäle (F3, Fz, F4) genutzt.

Die Kriterien zur Vergabe des Schlafstadiums N2 weichen leicht von den Kriterien zur Vergabe des Schlafstadiums S2 ab. Auf die 3 Minuten Regel wird verzichtet und das Schlafstadium S2 wird bis zum Auftreten eines Arousals oder bis zum Übergang in das Schlafstadium N1, N3 oder REM Schlaf vergeben. Bei der Schlafstadieneinschätzung werden vor allem die zentralen Kanäle (C3, Cz, C4) genutzt.

Das Schlafstadium N3 folgt den Kriterien zur Klassifikation von Slow Wave Sleep nach Rechtschaffen und Kales (1968). Für den maximalen Slow Wave Anteil pro Epoche ist kein Schwellenwert festgelegt. Es erfolgt keine Differenzierung zwischen S3 und S4. Bei der Schlafstadieneinschätzung werden vor allem die okzipitalen Kanäle (O3, O4, Oz) genutzt.

Die Klassifikation des Schlafstadiums REM erfolgt analog zu Rechtschaffen und Kales (1968).

Die beiden Klassifikationssysteme unterscheiden sich folglich in Bezug auf die EEG Kanäle, die zur Schlafstadieneinschätzung verwendet werden. Bei der Auswertung nach AASM (Iber, Ancoli-Israel, Chesson & Quan, 2007) werden im Vergleich zur Auswertung nach Rechtschaffen und Kales (1968) auch Kanäle in frontalen und okzipitalen Regionen abgeleitet und schlafstadienspezifisch wird eine Auswahl der Kanäle getroffen, die für die Analyse verwendet werden.

Zudem unterscheiden sich die beiden Systeme in Bezug auf die Schlafstadien zwischen denen differenziert wird. Bei der Klassifikation nach Rechtschaffen und Kales (1968) wird der Tiefschlaf in Abhängigkeit des Anteils von Slow Waves differenziert in S3 und S4 ausgewertet. Für den Zusammenschluss der beiden Schlafstadien wird auch der Begriff Slow Wave Sleep (SWS)

verwendet. Bei der Klassifikation nach AASM wird zur Einteilung des Tiefschlafes ausschließlich das Schlafstadium N3 vergeben.

Die Kriterien zur Schlafstadieneinteilung sind in den beiden Auswertesystemen zum Großteil äquivalent. Bei der Einteilung des Schlafstadiums S2 unterscheiden sich die beiden Systeme allerdings in Bezug auf die Aufrechterhaltung des Stadiums S2. Bei der Auswertung nach Rechtschaffen und Kales (1968) findet die 3 Minuten-Regel ihre Anwendung. Diese Regel sieht vor, dass ab der sechsten Epoche mit ausbleibenden Schlafspindeln oder K-Komplexen das Schlafstadium S2 beendet wird. Die 3 Minuten Regel entfällt hingegen bei der Auswertung nach AASM (Iber et al., 2007).

Tabelle 3. *Beschreibung der elektrophysiologischen Aktivität in den einzelnen Schlafstadien und Kriterien zur Schlafstadieneinteilung nach Rechtschaffen und Kales (1968).*

Stadium	Beschreibung der elektrophysiologischen Aktivität laut Rechtschaffen und Kales (1968)¹:	Kriterien zur Einteilung der Schlafstadien
Wach	„ α -Aktivität und/oder flache Aktivität einer gemischten Aktivität“	-
S1	„Relativ flache Aktivität ohne REM“	<ul style="list-style-type: none"> - α-Aktivität < 50% - „Verlangsamung“ der EEG Aktivität - Langsame, rollende Augenbewegungen - Optional: Auftreten von Vertex-Entladungen - Keine Spindeln oder K-Komplexe
S2	„12-14/Sek. Schlafspindeln und K-Komplexe auf dem Hintergrund einer relativ flachen, unregelmäßigen EEG- Aktivität“	<ul style="list-style-type: none"> - Spindeln und/ oder K-Komplexe - Slow Waves \leq 20% der Epoche
S3	„Mittlere Menge einer hohen, langsamen Aktivität“	<ul style="list-style-type: none"> - Slow Waves zwischen 20% und 50 % der Epoche - Spindeln und/ oder K-Komplexe können auftreten
S4	„Große Menge einer hohen, langsamen Aktivität“	<ul style="list-style-type: none"> - Slow Waves > 50% der Epoche - Spindeln und/ oder K-Komplexe können auftreten
REM	„Eine relativ flache, unregelmäßige EEG-Frequenz in Verbindung mit REM-Perioden und flachem Elektromyogramm“	<ul style="list-style-type: none"> - Niedrige EMG- Aktivität - Schnelle, charakteristische Augenbewegungen (rapid eyemovements) - Keine Slow Waves - Optional: Sägezahnwellen

Slow Waves: Frequenz: 0,5 – 2 Hz, Amplitude: >75 μ V; Dauer: mind. 0,5 s; Schlafspindeln: zu- und abnehmende Form, Frequenz: 10- 14 Hz Dauer: mind. 0,5 s; K-Komplexe: steil negative Komponente gefolgt von steil positiver Komponente, Amplitude: >75 μ V; Dauer: mind. 0,5 s; Vertex: steiler An- und Abstieg der Amplitude, Dauer: max. 0,5 s.

Die Dauer und das Aufeinanderfolgen der einzelnen Schlafstadien werden in Form eines Hypnogramms dargestellt (Iber et al., 2007; Rechtschaffen & Kales, 1968). Ein Hypnogramm eines gesunden Menschen ist exemplarisch in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

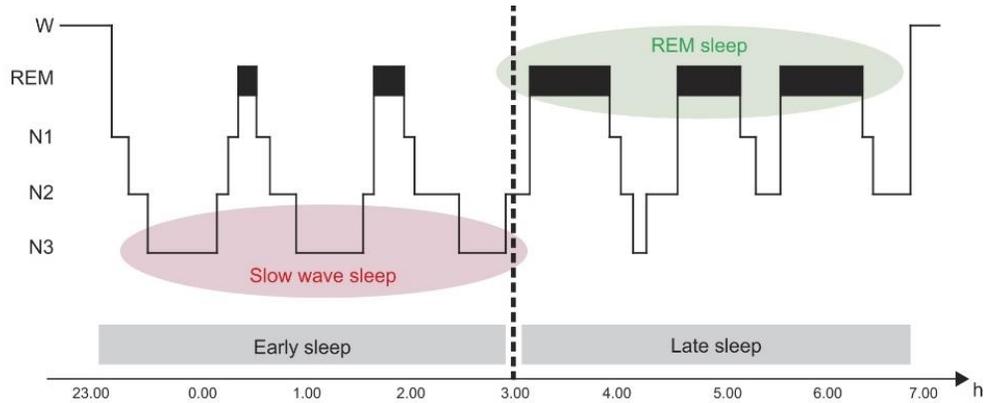


Abbildung 14. Exemplarisches Hypnogramm für eine typische Abfolge von Schlafstadien im gesunden Menschen. (Rasch & Born, 2013).

Das dargestellte Beispiel (Abbildung 14) bildet die Ergebnisse einer polysomnographischen Nacht ab.

Der zyklische Wechsel der einzelnen Schlafstadien ist darin gut zu erkennen. Beim gesunden Erwachsenen treten in der Regel vier bis fünf Schlafzyklen im Laufe der Nacht auf. Diese variieren in ihrer Länge (u.a. McCarley, 2007).

1.2.3 Schlafspindeln

Ein entscheidendes elektrophysiologisches Muster zur Klassifikation des Schlafstadiums 2 (S2) stellen Schlafspindeln dar (Rechtschaffen & Kales, 1968). Im folgenden Abschnitt wird die Beschaffenheit von Schlafspindeln genauer beschrieben und die zu Grunde liegenden neurophysiologischen Mechanismen werden erläutert.

Der Begriff „Schlafspindel“ wurde erstmals von Loomis et al. (1935) verwendet. Die Bezeichnung wurde dabei aufgrund der charakteristischen Form der Schlafspindel gewählt, die zunächst eine regelhafte Zunahme (waxing) zeigt bis die Schlafspindel ihre maximale Amplitude erreicht und anschließend regelhaft abnimmt (waning).

Schlafspindeln treten im Frequenzbereich 10 - 15 Hz auf. Sie haben eine Dauer zwischen 0,5 und 3 s und in der Regel eine Amplitude über 75 μV .

Schlafspindeln können als einzelne klar abgrenzbare Ereignisse (Abbildung 15) im EEG deutlich werden oder aber auch eingebettet in andere elektrophysiologische Muster (i.e. K-Komplexe) auftreten.

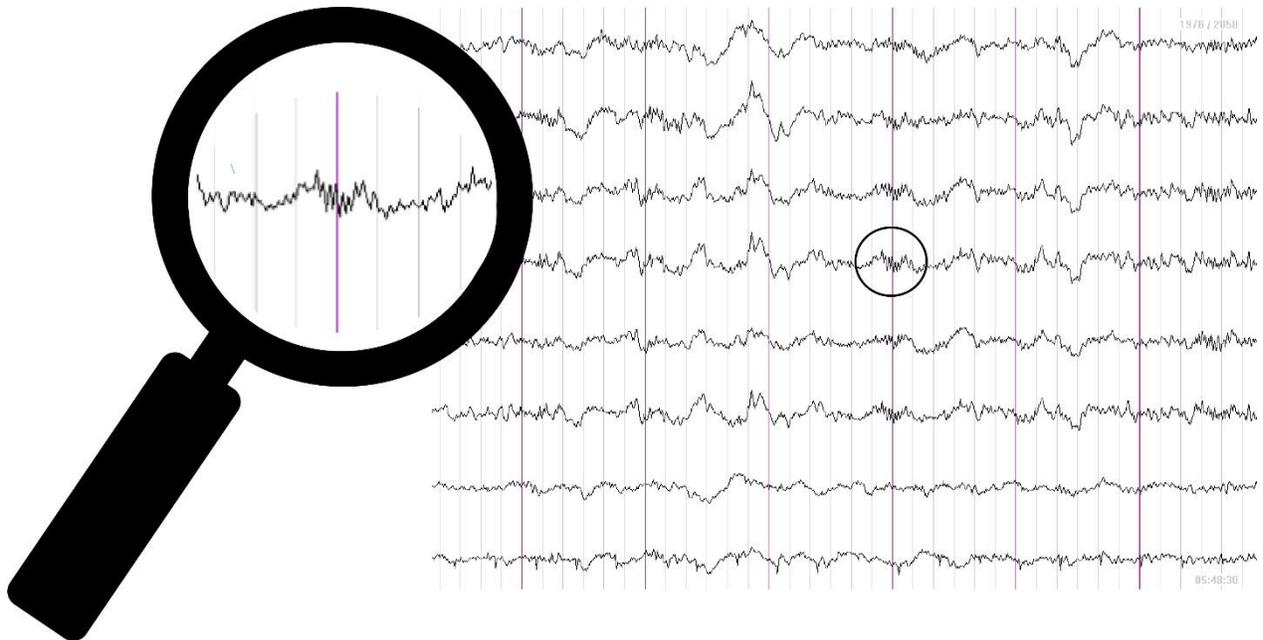


Abbildung 15. Schlafspindelaktivität im Schlafstadium S2. Schlafspindel markiert im kontinuierlichen EEG und vergrößert dargestellt.

Es kann zwischen schnellen (13 - 15 Hz) und langsamen (10 - 12 Hz) Spindeln differenziert werden (Rasch & Born, 2013). Diese unterscheiden sich neben ihrem Frequenzbereich auch in ihrer kortikalen Verteilung mit einer stärkeren Prävalenz von schnellen Spindeln in zentralen und parietalen Arealen und langsamen Spindeln in frontalen Arealen (Jobert, Poiseau, Jähnig, Schulz & Kubicki, 1992). Auch unterscheiden sich schnelle und langsame Spindeln darin, wo sie in Slow Waves in der Regel verschaltet sind und in der Bedeutung, die ihnen in Rahmen von Lernprozessen zukommen (Mölle, Bergmann, Marshall & Born, 2011). So wird davon ausgegangen, dass vor allem schnelle Spindeln eine entscheidende Rolle in der Gedächtnisverarbeitung einnehmen, da sie von der Depolarisationsphase der Slow Wave angetrieben werden und rückkoppeln, um die Wahrscheinlichkeit von nachfolgenden Slow Waves und langsamen Spindeln zu erhöhen.

Der Artikel von DeGennaro und Ferrara (2003) bietet einen genaueren Überblick über die neurophysiologischen Mechanismen, die der Generierung von Schlafspindeln zu Grunde liegen. Variationen in Membranpotentialen in thalamischen und thalamokortikalen Netzwerken zeigen einen engen Zusammenhang mit der EEG Aktivität. Haben Membranpotentiale ein mittleres Level an Hyperpolarisierung wird Aktivität im Frequenzbereich Sigma im EEG deutlich. Bei einem höheren Level von Hyperpolarisierung wird Aktivität im Frequenzbereich Delta deutlich. Es zeigt sich dabei eine wechselseitige Beziehung zwischen Aktivität im Frequenzbereich Sigma und Delta (Steriade, Mc Cormick & Sejnowski, 1993).

Die Wechselwirkung zwischen Aktivität im Frequenzbereich Sigma und im Frequenzbereich Delta wurde auch in Schlafdeprivationsstudien deutlich (u.a. Finelli, Borbély & Achermann, 2001). Bei Schlaf, der nach einer längeren Phase der Schlafdeprivation stattfand, kam es zu einer Zunahme der Aktivität im Frequenzbereich Delta und gleichzeitig aber auch zu einer Abnahme der Aktivität im Frequenzbereich Sigma. In der Aktivität im Frequenzbereich Sigma zeigte sich ein deutlicher zirkadianer Rhythmus. Aktivität im Frequenzbereich Sigma hatte eine hohe Auftrittswahrscheinlichkeit in der Schlafanfangsphase. Im weiteren Schlafverlauf kam es zu einem progressiven Anstieg von Aktivität im Frequenzbereich Sigma. Dieser Anstieg wurde vor allem deutlich, wenn Schlaf auf den ansteigenden Arm des zirkadianen Rhythmus initiiert wurde. Die entgegengesetzte Beziehung zwischen Delta und Sigma Aktivität blieb dabei in allen zirkadianen Phasen erhalten (Dijk & Czeisler, 1995).

Im folgenden Abschnitt werden die neurophysiologischen Prozesse, die dem EEG-Graphoelement Schlafspindel zugrunde liegen, beschrieben. Eine grundlegende Veröffentlichung, die sich mit den relevanten Hirnarealen und ihrer Interaktion auf Netzwerk, Einzelneuronen und Molekülebene beschäftigt, stellt die Arbeit von Steriade et al. (1993) dar. Die Übersichtsarbeit von Lüthi (2014) baut auf diesem Wissen auf und ergänzt es durch neuere Erkenntnisse. Lüthi (2014) beschreibt Schlafspindeln als Reflexionen von synaptischen Stromfluss an der Kopfoberfläche, der durch kortikale Neuronen generiert wird.

Rhythmische inhibitorische synaptische Potentiale in den Thalamokortikalen (TC) Neuronen (Neuronen im Thalamus, die in den Kortex projizieren) spielen dabei eine entscheidende Rolle, indem sie stets phasengleich mit der Spindelwellengeneration auftreten. Der Thalamoretikuläre Nukleus (TRN) agiert in diesem Inhibitionsprozess als Taktgeber, indem TRN Zellen den Neurotransmitter GABA und teils auch das Ca^{2+} -bindende Protein Parvalbumin ausbilden.

Zellen im TRN projizieren vor allem zu den thalamischen Nuclei und über Synapsen zu den erregenden TC Zellen. Der TRN kontrolliert die Kommunikation zwischen den thalamischen Nuclei und den TC Schleifen dadurch, dass er inhibitorisches Feedback über den Neurotransmitter GABA im Thalamus bereitstellt. Der TRN projiziert zwar nicht direkt in den Kortex, wird allerdings stark durch absteigende, kortikale Inputsignale erregt. Durch die beschriebene Struktur kann der TRN sensitiv gegenüber einem kortikalen Feedback (von sensorischen und höheren kortikalen Arealen) reagieren und Aspekte der sensorischen Reizweiterleitung (u.a. sensorische Wahrnehmung) modulieren.

1.3 Bedeutsamkeit des Schlafes bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

Im vorangehenden Kapitel wurden grundlegende Kenntnisse über die Chronobiologie, die Elektrophysiologie, sowie die Neurophysiologie des Schlafes vermittelt. Dieses Wissen soll das Verständnis des folgenden Kapitels erleichtern.

Es wurden bereits neuronale Strukturen und Verknüpfungen beschrieben, denen in den einzelnen Schlafstadien eine entscheidende Bedeutung zukommt. Tritt bei einem Patienten ein Schlafstadium oder ein spezifischer Schlafmarker nicht auf, kann vermutet werden, dass in einem hierfür relevanten Areal eine Schädigung vorliegt (Cologan, Schabus et al., 2010; Wislowska & Schabus, 2018).

Über die Untersuchung des Schlafes können folglich Aussagen in Bezug auf die Funktionalität neuronaler Strukturen und Verknüpfungen abgeleitet werden. Cologan und Schabus et al. (2010) verweisen darauf, dass Auffälligkeiten im REM Schlaf auf eine Hirnstammschädigung, der cholinergen und non-cholinergen Zellen, hindeuten können.

Wislowska und Schabus (2018) leiten aus diesem Zusammenhang die Empfehlung der klinischen Anwendung von Polysomnographie bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ab, um Läsionen im neuronalen Gewebe zu identifizieren und so die Einschätzung des Patientenzustandes zu verbessern.

Eine Erforschung des Schlafes bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ist zudem für eine bessere Beschreibung der Patientengruppe von Bedeutung. Das Auftreten von behavioralem Schlaf gilt als ein diagnostisches Merkmal, um Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen von komatösen Patienten abzugrenzen (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Umso mehr überrascht es, dass bis vor einigen Jahren nur wenig über den Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen bekannt war.

Ältere Studien, die Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen untersucht haben, deuten darauf hin, dass elektrophysiologische Schlafmuster in dieser Patientenpopulation einen guten prognostischen Marker darstellen (u.a. Bricolo, Turazzi & Faccioli, 1979; Giubilei et al., 1995). Als Ansatz zur Analyse der polysomnographischen Daten wurde unter anderem eine qualitative Einschätzung anhand einer fünfstufigen Skala gemacht. Es zeigte sich dabei ein Zusammenhang zwischen der Einschätzung und dem Schweregrad der Hirnschädigung sowie dem Überleben des Patienten (Evans & Bartlett, 1995).

Wie bereits im vorangehenden Kapitel beschrieben, werden im klinischen Alltag aktuell nur unzureichende Methoden verwendet, um den Bewusstseinszustand der Patienten zu charakterisieren und ihren weiteren Verlauf vorherzusagen. Polysomnographische Aufzeichnungen könnten in diesem Kontext einen wertvollen Beitrag leisten, indem anhand von ihnen aufgabengebundene Messungen abgestimmt werden und sie als eigenständiger Marker für den Bewusstseinszustand der Patienten dienen können (Bekinschtein, Cologan, Dahmen und Golombek, 2009). Der aktuelle Kenntnisstand über die Schlafbeschaffenheit bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen wird im nachfolgenden Kapitel zusammengefasst.

Differentialdiagnostisch wird zwischen UWS und MCS erst seit 2004 unterschieden (Giacino, 2004). Arbeiten, die vor dieser Zeit veröffentlicht wurden, verwenden zwar als Beschreibung der Patientengruppe die Bezeichnung Vegetativer Zustand (syn. UWS), können aber zum Teil auch MCS Patienten enthalten, ohne diese jedoch genauer zu differenzieren. Auch gab es seither Verbesserungen in der Diagnosestellung durch die Verwendung von strukturierten Testverfahren in der Verhaltensevaluationen (Schnakers et al., 2009). Im folgenden Kapitel werden deshalb nur Veröffentlichungen ab 2002 berücksichtigt. Diese werden, unterteilt in die Aspekte Chronobiologie und Elektrophysiologie, zusammengefasst.

1.3.1 Chronobiologie

In der Definition des Zustandes der schweren Bewusstseinsstörung wird das Auftreten von Zeitabschnitten mit geöffneten Augen als Kriterium zur Abgrenzung vom Koma verwendet, indem impliziert wird, dass beim wechselnden Auftreten von geöffneten und geschlossenen Augen ein Schlaf-Wach-Rhythmus vorhanden sei (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Auf Intensivstationen und in klinischen Studien wird zum Teil in regelmäßigen Abständen durch Mitarbeiter der Pflege geprüft, ob Patienten behaviorale Schlafanzeichen zeigen und entsprechend werden Rückschlüsse über den Schlaf-Wach Rhythmus der Patienten gezogen (Ritmala-Castren, Virtanen, Vahlberg, Leivo, Kaukonen & Leino-Kilpi, 2016). Anhand der bisherigen Forschungsergebnisse kann jedoch nicht aus dem Vorhandensein von Perioden mit geöffneten Augen geschlussfolgert werden, dass ein Schlaf-Wach-Zyklus bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen vorhanden ist (Bekinschtein et al., 2009).

Es gibt kaum Studien, in denen die Chronobiologie bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen gemessen wurde.

Einige wenige Studien haben Schwankungen in der Körpertemperatur bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen untersucht, um eine Aussage über deren endogenen Rhythmus zu treffen. Schwankungen in der Körpertemperatur spiegeln dabei den zirkadianen Prozess C (Borbély et al., 2016; s.h. auch Abbildung 9) wieder. Bekinschtein, Golombek, Simonetta, Coleman und Manes (2009) fanden anhand von Temperaturmessungen in einer kleinen Stichprobe von UWS Patienten (n = 5) Unterschiede in deren zirkadianer Rhythmik im Vergleich zu gesunden Menschen und auch innerhalb der Patientengruppe. Bei Patienten, deren Hirnschädigung eine anoxische Ätiologie hatte und weitreichende Schädigungen des Kortex mit sich brachte, wurde im Gegensatz zu Patienten mit traumatischer Hirnschädigung kein zirkadianer Temperaturrehythmus gefunden. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde vermutet, dass zirkadiane Unterschiede in Bezug auf den Temperaturrehythmus das Ausmaß der Hirnschädigung widerspiegeln. Blume et al. (2017) untersuchten ebenfalls Körpertemperaturschwankungen bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (n = 16) und fanden bei allen untersuchten Patienten einen zirkadianen Rhythmus. Dennoch fand sich auch hier ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Patientenzustand (CRSr) und den Charakteristika des zirkadianen Temperaturrehythmus. So war der zirkadiane Rhythmus und die Anpassung an den Tag-Nachtzyklus bei Patienten mit einem

höheren CRSr Wert besser erhalten. Eine weitere Studie hat den zirkadianen Rhythmus bei Patienten im Krankenhaus anhand einer kleiner Stichprobe (n=10) untersucht. Der Großteil der Patienten (n=7) zeigte dabei eine Periodenlänge, die dem gesunden Normbereich entsprach (Matsumoto et al., 2013). Methodische Einschränkungen der Körpertemperaturmessungen (z.B. Störung durch thermische Dysregulationen der Patienten) stellen jedoch die Interpretation der Ergebnisse und die ableitbaren Aussagen in Frage.

Als weiteres Hilfsmittel zur Bestimmung der Schlaf- Wachverteilung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen wurden in bisherigen Studien Aktigraphiemessungen genutzt. Cruse et al. (2013) untersuchte das Schlaf - Wachverhalten bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (n = 55) mittels Aktigraphen über einen Zeitraum von vier Tagen hinweg. Bei einigen Patienten (n = 9) wurde mit dieser Methode kein Schlaf-Wach - Rhythmus über den 24h- Stunden Zyklus festgestellt. Auffälligkeiten in der Schlaf-Wachverteilung wurden dabei vor allem bei UWS Patienten deutlich. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den Resultaten von Cologan et al. (2013), die ebenfalls vor allem bei UWS Patienten eine Störung in der Schlaf-Wach Verteilung gefunden haben. Da aber viele Patienten auch im Wachzustand regungslos im Bett liegen, ist die Aktimetrie teils zu unspezifisch, um zuverlässig Schlafphasen zu detektieren.

Es gibt nur sehr wenige Studien, in denen die zirkadiane Verteilung elektrophysiologischer Gehirnaktivität untersucht wurde. Wislowska et al. (2017) verglichen Tag (08.00- 20.00 Uhr) und Nacht (23.00- 05.00 Uhr) in Bezug auf die Spektraleigenschaften, die Signalkomplexität und auf die Häufigkeit von spezifischen Schlafmarkern (i.e. Schlafspindeln und Slow Waves) hin. Sie fanden Tag-Nacht-Unterschiede zwischen Spektraleigenschaften und Signalkomplexität bei MCS Patienten, nicht aber bei UWS Patienten. Die SWS - Aktivität bildet im gesunden Menschen den schlafabhängigen/ homöostatischen Prozess (Prozess S) ab (Borbély, 2009). Die geringen Unterschiede im SWS- Anteil bei UWS Patienten zwischen Tag und Nacht deuten darauf hin, dass kein systematischer Fokus auf Schlaf in der Nacht vorliegt.

Isono, Wakabayashi, Fujiki M, Kamida und Kobayashi (2002) untersuchten die polysomnographische Aktivität von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (n =12) auf Schlafstadien hin. Acht von den 12 Patienten zeigten in dieser Studie einen deutlichen Schlaf-Wach Rhythmus mit überwiegendem Schlafanteil in der Nacht und Wachanteil unter Tags. Ein paar Patienten (n = 4) mit schwerer Hirnstammschädigung zeigten keinen normalen Schlaf-Wach Rhythmus. Patienten mit (n = 8) und Patienten ohne (n = 4) intakten Schlaf-Wach Rhythmus

unterschieden sich jedoch nicht in ihrem klinischen Status. Dennoch könnten Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus als Indiz für Schädigung im Hirnstamm genutzt werden.

Zusammenfassend kann aus den Studien zur Chronobiologie bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen geschlussfolgert werden, dass mit patientenspezifischen Einschränkungen verschiedene Messinstrumente (z.B. Temperaturmessungen, Aktimetrie) verwendet werden können, um die Schlaf-Wachverteilung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zu untersuchen. Über die Messungen wird deutlich, dass bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen teils Auffälligkeiten in der Schlafverteilung über Tag und Nacht auftreten. Diese Auffälligkeiten sind vor allem bei UWS Patienten betont und sind mit der Art und dem Schweregrad der Schädigung assoziiert.

1.3.2 Elektrophysiologie

Eine der ersten Veröffentlichungen, die Schlaf auf elektrophysiologischer Ebene untersucht hat und dabei zwischen UWS und MCS Patienten differenzierte, stellt die Arbeit von Landsness et al. (2011) dar. In dieser Studie wurde Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen auf behavioraler Ebene (Augen öffnen-schließen, Muskelaktivität) und auf elektrophysiologischer Ebene (high-density EEG) in der Nacht untersucht. Es zeigten sich Unterschiede zwischen UWS und MCS Patienten bezüglich dem gemeinsamen Auftreten von behavioralen und elektrophysiologischen Schlafanzeichen. Kennzeichnend war, dass bei allen MCS Patienten ein Zusammenhang zwischen Schlafanzeichen auf behavioraler und elektrophysiologischer Ebene, Wechsel zwischen Non-REM und REM-Schlaf sowie eine homöostatische Abnahme der SWA in der Nacht auftrat. Bei UWS Patienten hingegen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem behavioralen und dem elektrophysiologischen Schlaf. Ebenso waren keine Schlafstadien und keine homöostatische Regulation der SWA in der Nacht vorhanden. Folglich wurde geschlussfolgert, dass Perioden mit geschlossenen Augen in der Nacht nicht zwingend Schlaf implizieren und zugleich, dass gerade UWS Patienten teils kaum bis gar nicht schlafen.

Die Relevanz von Schlafstadien wurde bereits in anderen Patientengruppen gezeigt (Valente et al., 2002). Ähnlich zu dieser Studie, die bei komatösen Patienten durchgeführt wurde, gibt es auch Studien, die eine qualitative Einschätzung, gestuft nach dem Vorhandensein von spezifischen Schlafstadien oder Schlafmarkern bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen durchgeführt haben. In diesen Studien wurden Schlafmuster ebenso bezüglich ihrer diagnostischen und ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht.

In diesen Studien bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zeigte sich, dass auch hier die Schlafstruktur der Patienten von Relevanz ist. Das Vorhandensein von Schlafstadien war dabei ein Indikator für den Schweregrad der Bewusstseins Einschränkung (Arnaldi et al., 2016; Rossi Sebastiano et al., 2015). Zudem wurde auf EEG-Spektraldatenebene eine erhaltene räumlich verteilte Alphaaktivität häufiger bei MCS Patienten als bei UWS Patienten gefunden (Rossi Sebastiano et al., 2015). Arnaldi et al. (2016) stellte nach einer qualitativen Einschätzung der polysomnographischen Daten fest, dass das Vorhandensein und die Menge von REM Schlaf und NonRem Schlafmarkern, ähnlich wie bei komatösen Patienten, auch bei DOC Patienten ein starker Prädiktor für das klinische Outcome der Patienten ist. Auch die Ergebnisse von Isono et al. (2002) unterstützen diese Aussage. Denn in ihrer Studie hatten allen untersuchten Patienten Schlafauffälligkeiten, indem sie keine REM-Schlafaktivität und keine Schlafspindeln zeigten und

in der Follow-up Einschätzung der Patienten wurde erwartungskonform keine Besserung ihres Bewusstseinszustandes festgestellt. Sie stellten im Rahmen dieser Studie auch fest, dass ein paar Patienten SWA zeigten, die allerdings nicht das Amplitudenkriterium erfüllten.

Einige Studien haben die einzelnen Schlafstadien und polysomnographischen Graphoelemente (z.B. Schlafspindeln) bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen genauer untersucht.

Die Beschaffenheit der REM Schlafaktivität bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen wurde spezifischer in einer Studie von Oksenberg, Gordon, Arons und Sazbon (2001) betrachtet, allerdings wurde in dieser Studie nicht zwischen UWS und MCS Patienten differenziert. Bei allen Patienten wurde REM-Schlaf gefunden. Die Menge des nächtlichen REM-Schlafes war bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen allerdings geringer als bei Gesunden. Die Gesamtmenge des REM Schlafes unter Einschluss von Tag und Nacht unterschied sich nicht zwischen Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen und Gesunden.

Aricò et al. (2015) fanden, dass MCS Patienten in der Regel eine besser erhaltene Schlafstruktur zeigen als UWS Patienten. Es wurde zudem deutlich, dass UWS Patienten mehr Zeit im Schlafstadium N1 als MCS Patienten verbrachten. Erstere zeigten außerdem Auffälligkeiten im Auftreten von K-Komplexen und Schlafspindeln. Nur zwei von 8 UWS Patienten zeigten außerdem REM-Schlafmuster, wohingegen fünf von sechs MCS Patienten REM-Schlafmuster hatten. Es zeigte sich zudem eine Korrelation zwischen REM-Schlaf und dem CRSr- Wert. Außerdem wurde eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Schlaf-Wach- Zyklus und den elektrophysiologischen Schlafmarkern (K-Komplexe, Schlafspindeln, REM-Schlaf) gefunden. Die Leistung in einer ERP- Messung war in dieser Studie weitestgehend unabhängig von Schlafcharakteristika. Auch die Studie von De Biase et al. (2014) hat den Zusammenhang zwischen dem Bewusstseinszustand der Patienten und Ergebnissen aus polysomnographischen und ERP Messungen untersucht. In dieser Studie wurde ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Zustand und Schlafeigenschaften, jedoch keiner zwischen dem klinischen Zustand und der Beschaffenheit von ERPs gefunden. Entscheidende Schlafmuster im Zusammenhang mit dem Bewusstseinszustand der Patienten scheinen dabei das Vorhandensein von Schlafspindeln und REM-Schlaf zu sein.

Dennoch legt die Studie von Rossi Sebastiano et al. (2015) nahe, dass es sinnhaft ist sowohl polysomnographische Aufzeichnungen, als auch ERP Aufzeichnungen durchzuführen, da diese

gemeinsam die beste Vorhersagekraft für den Bewusstseinszustand der Patienten hatten. Das Bestimmen von Spektraleigenschaften in Ergänzung zu den Schlafstadien und ERP Ergebnissen hingegen lieferte keinen weiteren Beitrag zur Vorhersage des klinischen Zustandes.

Forgacs et al. (2014) führten aufgabengebundene fMRI Untersuchungen kombiniert mit aufgabenungebundenen EEG Untersuchungen durch. Sie fanden dabei, dass alle Patienten, die in der fMRI Untersuchung Hinweise auf verdecktes Befolgen von Aufforderungen gezeigt haben (n = 4) auch gut strukturierte EEG Grundaktivität im Wachzustand, Spindelaktivität im Schlaf und relativ intakte kortikale, metabolische Aktivität hatten.

Kang et al. (2014) haben mögliche prognostische Marker, die bei Messungen am Patientenbett erhoben werden können, untersucht. Es zeigte sich, dass die Art der Schädigung, Charakteristika des EEG (i.e. Schlafspindeln, EEG Reaktivität, N20) und die Verhaltensevaluation relevante prognostische Marker für das klinische Outcome der Patienten ein Jahr später sind.

Gerade auch REM-Schlaf und Schlafspindeln scheinen also für die Diagnostik von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen von Bedeutung zu sein. Das Auftreten von Schlafspindeln könnte zudem über das Intaktsein zugrundeliegender neuronaler Schleifen und Strukturen informieren, sowie Auskunft über das Vorhandensein von Mechanismen zur Wissenskonsolidierung liefern.

Ein paar wenige Studien haben sich mit dem Schlaf bei Kindern mit schweren Bewusstseinsstörungen beschäftigt (Avantaggiato et al., 2015; Mouthon et al., 2016).

Mouton et al., 2016 haben vor allem die SWA- Charakteristika in dieser Patientengruppe untersucht. Es wurde festgestellt, dass es bei Kindern im DOC zu einer globalen Reduktion des SWA Aufbau kommt. Diese Reduktion ist vor allem in parietalen Regionen betont. Der parietale SWA Aufbau war vor allem niedrig bei Patienten, die in der Follow-up Messung ein negatives Outcome zeigten. In longitudinalen Messungen wurde während des Genesungsprozesses eine Zunahme des SWA Aufbaus vor allem in parietalen Regionen festgestellt. Im Vergleich zwischen Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen und gesunden Menschen wurden Unterschiede in der SWA-Verteilung über dem Kortex deutlich. Bei gesunden Menschen tritt SWA in der Regel in Clustern mit frontozentralem Fokus auf, die untersuchten Patienten zeigten hingegen eine weite Verstreuung der SWA ohne deutliche Hauptareale.

In der Studie von Avantaggiato et al., 2015 waren Schlafcharakteristika (i.e. organisiertes Schlafmuster, REM-Schlaf, Schlafspindeln) hoch prädiktiv für ein positives Outcome in der Follow-up Messung. Bei sechs PSG Mustern wurde eine hohe neuroelektrische Komplexität

gefunden und ein Zusammenhang mit der Genesung angenommen. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit des Schlafes und der Bewusstseins einschätzung zum Zeitpunkt der PSG-Messung gefunden, jedoch wurde ein Zusammenhang zwischen Schlafeigenschaften und der Bewusstseins einschätzung in der Follow-up Messung festgestellt. Dabei stellen Schlafspindeln und REM- Schlaf auch bei Kindern mit schweren Bewusstseinsstörungen einen prognostischen Marker dar.

Trotz der zunehmenden Anzahl von Publikationen, die den Aspekt des Schlafes bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen untersuchen, gibt es kaum Studien, die eine Einteilung in Schlafstadien für die gesamten polysomnographischen Aufzeichnungen der Patienten gemacht haben. Ausnahmen bilden die Arbeiten von Pavlov et al. (2017) und Rossi Sebastiano et al. (2018). In der Studie von Pavlov et al. (2017) konnte in allen, außer in einem Patienten, eine Einschätzung der Schlafstadien vorgenommen werden. Im Vergleich zu Daten von gesunden Menschen zeigte sich aber, dass der Schlaf in seiner Struktur und Architektur schwer geschädigt war und lange Wachphasen in der Nacht auftraten. Pavlov et al. (2017); und Rossi Sebastiano et al., (2018) betonen, dass Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ein stark fragmentiertes Schlafmuster mit häufigen Arousals zeigen, aber sogar bei schwerst betroffenen Patienten erhaltene Schlafmuster vorhanden sind. Die beiden Patientengruppen (i.e. UWS, MCS) unterschieden sich in der Anzahl von Patienten, die erhaltene Schlafmuster für die einzelnen Schlafstadien zeigten. Das Schlafstadium N2 und der SWS waren häufiger bei MCS Patienten als bei UWS Patienten erhalten. Die REM-Schlafmenge unterschied sich jedoch nicht zwischen den beiden Gruppen. Das Vorhandensein von SWS korreliert zudem mit einem hohen CRSr Wert.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl UWS Patienten, als auch MCS Patienten elektrophysiologische Schlafparameter zeigen und diese von diagnostischer und prognostischer Relevanz sind. Der Schlaf in beiden Patientengruppen weicht deutlich von dem bei gesunden Menschen ab, indem er teils eine stark veränderte Verteilung sowie Auffälligkeiten auf elektrophysiologischer Ebene zeigt.

Es ist davon auszugehen, dass durch die Erforschung des Schlafes Verbesserungen der behavioralen Patientenevaluation zu erzielen sind, indem Schwankungen im Bewusstseinszustand berücksichtigt werden können. Wie bereits beschrieben sind Schlafperioden und Perioden mit verminderten Arousallevel untermittelt bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen nicht ungewöhnlich. Durch ein Kenntnis über die zeitliche Verteilung dieser Perioden kann das Risiko von diagnostischen Fehleinschätzungen reduziert werden.

Zudem könnten elektrophysiologische Aufzeichnungen der Schlafaktivität eine Lösung für das Problem der mangelnden objektiven Marker, für die Beschreibung des Patientenzustandes bieten. Im Rahmen von polysomnographischen Aufzeichnungen kann nicht nur die Struktur des Gehirns erfasst werden, sondern sogar die Funktionalität von neuronalen Verknüpfungen. Das PSG stellt dabei ein kostengünstiges Instrument (vers. fMRI) ohne Aufgabenanforderung dar. Polysomnographische Aufzeichnungen haben gegenüber ERP Aufgaben den Vorteil, dass hier keine unmittelbar zeitliche Reaktion auf einen Stimulus nötig ist. Sie sind folglich weniger stör anfällig als ERP-Aufgaben, da Komorbiditäten der Patienten (z.B. auditorische Einschränkungen) und Verlangsamung in der Reaktion auf einen Stimulus das Ergebnis nicht beeinflussen. Auch die aktuelle Studienlage legt eine Überlegenheit der Polysomnographie als prognostischer Faktor gegenüber ERP- Untersuchungen nahe (Kotchoubey & Pavlov, 2018c). Bei der Interpretation der polysomnographischen Daten könnten sogar Rückschlüsse über die Funktionalität subkortikaler Systeme gezogen werden. Da Schlafspindeln von neuronalen Netzwerken im Thalamokortikalsystem erzeugt werden, kann bei deren Auftreten abgeleitet werden, dass dieses Netzwerk intakt ist.

Es kann geschlussfolgert werden, dass die Erforschung des Schlafes bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zu einer Verbesserung der Diagnosestellung in dieser Patientengruppe beitragen kann. Dabei kann zum einen die Kenntnis von Schlaf-Wachphasen als Hilfsmittel in der behavioralen Evaluation genutzt werden, zum anderen könnten Schlafcharakteristika als unabhängiger Marker für die Diagnosestellung fungieren.

1.4 Warum ist weitere Forschung notwendig?

Die im vorangehenden Abschnitt beschriebenen Studien zeigen das diagnostische und prognostische Potential, dass die Evaluation von Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen besitzt. Dennoch sind noch einige Fragen offen. Diese setzen vor allem auch eine Verbesserung der Methodik voraus (Kotchoubey & Pavlov, 2018a).

Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen leiden häufig unter thermischen Dysregulationen und Unruhezuständen, die die Datenaufzeichnung erschweren und in der Folge zu einer schlechten Datenqualität führen können (Cologan & Schabus et al., 2010).

In Bezug auf die Datenauswertung wurde anhand der PSG- Aufzeichnungen meist nur geprüft, ob die einzelnen Schlafstadien vorhanden waren oder nicht. Anschließend wurde der Patient in einer Skala (Valente et al., 2002) entsprechend eingestuft. In keiner der mir bekannten Studien wurde über die Verteilung der Schlafstadien und Schlafmarker (z.B. Schlafspindeln) über den 24-h Zyklus berichtet. Ein Grund hierfür ist vermutlich, dass sich die Auswertung der Schlafdaten äußerst schwierig gestaltet. Einzelne Forscher behaupten sogar, sie sei nicht möglich (Wisłowska et al., 2017). Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zeigen teils als Folge ihrer Hirnschädigung eine stark veränderte Gehirnaktivität im Vergleich zum gesunden Menschen. Die allgemein in der Schlafforschung und Schlafmedizin verwendeten Schlafkriterien nach Rechtschaffen und Kales (1968) oder nach der American Academy of Sleep Medicine (Iber et al., 2007) können folglich nicht direkt angewendet werden. Das Einordnen in Skalen spezifisch für DOC Patienten (Rossi Sebastiano et al., 2015) reduziert allerdings die Schlussfolgerungen, die aus den Daten gezogen werden können und verhindert eine Vergleichbarkeit mit gesunden Menschen. Dies gilt v.a. auch für das reine Beschreiben von Spektraldateneigenschaften, wie z.B. bei Wisłowska et al. (2017). Die Schlussfolgerungen, die aus der reinen Beschreibung der Spektraleigenschaften gezogen werden, sind insofern reduziert, als dass sie die Pathologie der Patienten nicht berücksichtigen. So wird z.B. in Bezug auf die Deltaaktivität nicht zwischen pathologiebezogener Aktivität und schlafbezogener Aktivität differenziert.

Einschränkungen, der zur Auswertung verwendeten Methode sind nicht nur in Bezug auf die verwendeten Kriterien zu sehen, auch in Bezug auf die Auswerteroutine ist Raum für Verbesserungsmöglichkeiten. Zusätzlich zu den uneinheitlichen und meist unpräzisen Kriterien in der Datenauswertung wurden die Daten meist nur von einer Person ausgewertet. Kaum eine Publikation beschreibt, dass die Auswerter bezüglich der klinischen Daten des Patienten verblindet

waren. Ausnahmen bilden die Studien von Pavlov et al. (2017), Rossi Sebastiano et al. (2015) und DeBiase et al. (2014).

In Studien, die Schlafspindeln als diagnostischen oder prognostischen Marker untersucht haben, sind Einschränkungen in der Methode und allgemeinen Präzision feststellbar. Ähnlich wie bei der Schlafstadienbestimmung ist für die Auswerter bei der manuellen Bestimmung nicht beschrieben, dass sie in Bezug auf den Bewusstseinszustand der Patienten verblindet waren (Rossi Sebastiano et al., 2015). Bei der automatisierten Bestimmung wurden diese nicht in Abhängigkeit der Schlafstadien bestimmt (Wisłowska et al., 2017). Insgesamt wirken die aus den Untersuchungen generierten Ergebnisse recht unpräzise. So wurden detektierte Schlafspindeln meist nicht in Relation zum Gesamtschlaf (Dichte) bestimmt und auch die Kriterien, nach denen detektiert wurde und der mittlere Frequenzbereich wurden nicht angegeben. Eine Ausnahme bildet die Studie von Pavlov et al. (2017).

Zusätzlich zu den methodischen Verbesserungen in Bezug auf die Datenauswertung ist die genaue Verteilung der Schlaf- und Wachphasen bisher kaum erforscht.

In den wenigsten Veröffentlichungen wurde ein vollständiger 24h-Zyklus kontinuierlich polysomnographisch aufgezeichnet. Ausnahmen bilden die Arbeiten von DeBiase et al. (2014), Rossi Sebastiano et al. (2015) und Aricò et al. (2015). Diese Ausnahmen berichten jedoch keine zeitliche Verteilung der vorhandenen Schlafstadien. Es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass DOC Patienten eine klare Trennung zwischen Tag und Nacht in ihrem Schlafverhalten zeigen, wie es beim gesunden Menschen der Fall ist. Gerade auch da Studien zur Schlafverteilung bei DOC Patienten einen veränderten zirkadianen Rhythmus bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen postulieren und Schlafphasen unter Tags für einen bettlägerigen Patienten nicht ungewöhnlich wären, ist es sinnvoll in PSG Messungen Tag und Nacht einzuschließen.

Des Weiteren hat keine der Studien bisher eine klinische Kontrollgruppe eingeschlossen. Wie oben erläutert bietet das Krankenhauszimmer einen Schlafplatz, der in der Regel stark von der häuslichen Schlafumgebung abweicht. Umgebungsfaktoren als Erklärung für die veränderte Schlafarchitektur können also nicht ausgeschlossen werden. Es ist folglich dringend nötig, mögliche Einflussfaktoren über den Einschluss einer klinischen Kontrollgruppe zu kontrollieren.

Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

Diese klinische Kontrollgruppe sollte den gleichen Umgebungsbedingungen wie Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ausgesetzt sein, jedoch keine Bewusstseins Einschränkung haben.

1.5 Wie können wir die Probleme lösen?

Im vorangehenden Kapitel wurden methodische und inhaltliche Einschränkungen von bisher veröffentlichten Studien über Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen beschrieben. Die Kernaussagen werden im folgenden Abschnitt noch einmal zusammengefasst und mögliche Verbesserungen werden vorgeschlagen.

Da sich die PSG-Messung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen schwierig gestaltet, ist die Qualität der Daten, die in den Analysen verwendet werden, häufig ungenügend. Durch intensives Beobachten der Patientenmessung und häufiges Erneuern der Elektroden sowie Begleitung der klinischen Routine des Patienten (z.B. Umlagerungsmaßnahmen) soll die Datenqualität optimiert werden.

Die Kriterien, die für die Schlafdatenauswertung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen verwendet werden, sind uneinheitlich und meist unpräzise. Einen wertvollen Beitrag zur Beschreibung des Schlafes bei DOC Patienten hat die Studie von Pavlov et al. (2017) geleistet. In dieser Studie wurde auf hohem methodischem Standard der Nachtschlaf in einer Gruppe von UWS Patienten untersucht. Es wurden die bei gesunden Menschen üblichen Schlafkriterien (Rechtschaffen & Kales, 1968) verwendet. Diese wurden leicht auf Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen angepasst und anhand der Spektraldaten validiert. Die Datensätze wurden jeweils von zwei Auswertern bewertet, die gegenüber dem Bewusstseinszustand des Patienten verblindet waren. Auf diesem methodischen Vorgehen sollte in kommenden Studien aufgebaut werden. Damit die Kriterien, die zur Schlafdatenauswertung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen verwendet wurden, transparent sind und auch für zukünftige Studien verwendet werden können, sollen diese klar formuliert werden.

Die meisten Publikationen weisen auch bezüglich der Schlafspindeldetektion Einschränkungen in der Methode und der allgemeinen Präzision auf. In Anlehnung an die in Pavlov et al. (2017) verwendete Methode sollten die Schlafspindeln bestimmt werden. Diese werden in Relation zum Schlafstadium gesetzt, die Amplitude und der mittlere Frequenzbereich werden angegeben. Durch die schlafstadienabhängige Detektion ist die Präzision in der Detektion erhöht und die Schlafspindeldichte kann angegeben werden. Indem die Spindeln automatisiert detektiert werden, wird eine objektive Auswertung gewährleistet.

In den meisten Veröffentlichungen wurde ausschließlich der Nachtschlaf untersucht. Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen schlafen aber teils auch am Tag. Um das Vorhandensein, den Anteil der einzelnen Schlafstadien und deren Verteilung zu bestimmen, sollten 24-h polysomnographische Messungen durchgeführt werden.

In den bisher veröffentlichten Studien wurde die veränderte Schlafumgebung, die ein Krankenhauszimmer darstellt, nicht berücksichtigt. Um diese Umgebungsbedingungen zu kontrollieren, soll in der Untersuchung des Schlafes von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen eine klinische Kontrollgruppe mit eingebunden werden. Die klinische Kontrollgruppe sollte den gleichen Umgebungsfaktoren ausgesetzt sein, wie die untersuchten Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen, aber im Gegensatz zu diesen keine Bewusstseins Einschränkungen zeigen. Eine geeignete klinische Kontrollgruppe stellen bettlägerige Patienten ohne Bewusstseins Einschränkung, wie zum Beispiel Patienten mit Querschnittslähmung oder Patienten mit Guillain- Barré- Syndrom, dar. Diese Patienten sind, ebenso wie Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen, eingeschränkt in ihrer Mobilität, sodass sie den Großteil ihrer Zeit im Bett verbringen und auch bei Tag und Nacht regelmäßig von Pflegern umgelagert werden müssen.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass Studien, die eine Verteilung der Schlafstadien über den 24h- Zyklus unter Einbezug einer klinischen Kontrollgruppe betrachten, zu einem entscheidenden Wissenszugewinn beitragen können. Durch die beschriebenen methodischen Verbesserungen ist zu erwarten, dass zum einen die Charakterisierung der Patientengruppe und zum anderen die Diagnosestellung verbessert werden kann. Die Kenntnis über die Verteilung von Wachphasen kann beispielsweise über geeignete Zeitfenster zur behavioralen Evaluation oder für aufgabengebundene Messungen (z.B. ERP, fMRI) informieren. Zudem könnten Schlafcharakteristika einen unabhängigen Marker für den Bewusstseinszustand der Patienten darstellen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Beitrag zur Erforschung des Schlafes bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zu leisten. Dafür soll unter starker Berücksichtigung methodischer Aspekte zum einen die zirkadiane Verteilung des Schlafes und zum anderen die elektrophysiologische Beschaffenheit dessen untersucht werden.

Um die beschriebenen Aspekte zu untersuchen wurden Forschungsziele formuliert, die im nachfolgenden Absatz gelistet werden.

1.6 Zentrale Fragestellungen

Auf der Basis des vorhandenen Wissensstandes wurden die nachfolgenden Fragestellungen untersucht.

I. Zirkadiane Verteilung von Schlafphasen

- i. Verteilung der behavioralen Schlafdaten bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen
- ii. Verteilung der elektrophysiologischen Schlafdaten bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen
- iii. Zusammenhang zwischen behavioralen und elektrophysiologischen Schlafphasen

II. Elektrophysiologische Unterschiede zwischen den Patientengruppen

- i. Zusammenhang zwischen Alter und Schlaf
- ii. Auffälligkeiten in der Polysomnographie bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörung
- iii. Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf Schlafstadien
- iv. Unterschiede in Bezug auf Schlafspindeln

III. Zusammenhänge zwischen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten

- i. Zusammenhänge zwischen behavioralen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten
- ii. Zusammenhänge zwischen den Schlafstadien und dem Bewusstseinszustand der Patienten
- iii. Zusammenhänge zwischen Schlafspindeln und dem Bewusstseinszustand der Patienten

2 Methode

2.1 Studiendesign

Es wurde eine Beobachtungsstudie, die Inner-subjekt Vergleiche und Zwischen-Subjektvergleiche beinhaltet, durchgeführt.

Indem die schlafassoziierte Aktivität auf Verhaltens- und Gehirnebene über den 24h-Zyklus untersucht wurde, konnte die Verteilung des Schlafes innerhalb des Patienten untersucht werden (Inner-Subjekt-Vergleich).

Die Studie schloss verschiedene Patientengruppen (UWS, MCS, klinische Kontrollgruppe) ein, die untereinander verglichen wurden (Zwischen-Subjekt Vergleich).

Zur Bestimmung der Stichprobengröße wurden auf der Grundlage von vorangehenden Studien mittlere bis hohe Effekte angenommen.

2.2 Rahmenbedingungen

Die Studie wurde im Einklang mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Sie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Empirische Sozialwissenschaften an der Universität Tübingen genehmigt. Der Patient, sowie falls gegeben sein gerichtlich bestellter Betreuer, wurden vor Studienteilnahme über den Studieninhalt mündlich und schriftlich (s. h. Anhang) aufgeklärt. Der Patient oder sein gerichtlich bestellter Betreuer gaben vor Studienteilnahme ihr schriftliches Einverständnis. Diese wurden darüber informiert, dass die Studienteilnahme jeder Zeit ohne negative Konsequenzen beendet werden kann. Es wurde betont, dass die Studienteilnahme keinerlei Auswirkungen auf die weitere medizinische Behandlung des Patienten hat.

Zudem wurde eine Eintragung in das deutsche Studienregister (DRKS) vorgenommen. Details der Studie sind unter der DRKS-ID: DRKS00009326 beschrieben.

Die innerbetrieblichen Richtlinien der Schön Klinik Bad Aibling wurden beachtet. Die Hygienemaßnahmen wurden eingehalten und eine Einweisung in die verwendeten Instrumente fand durch den Medizinproduktbeauftragten statt.

Für die Videoaufzeichnung des Patientenbettes im Rahmen der Messung wurde die Zustimmung des Betriebsrates eingeholt. Den Anforderungen des Betriebsrates entsprechend wurden Kamerahinweisschilder in deutscher, englischer und arabischer Sprache an der Tür des Patientenzimmers und am Patientenbett angebracht. Die Patientenmessungen wurden den Mitarbeitern der entsprechenden Stationen (Pflege, behandelnder Arzt, Therapieleitungen, Diagnostik, Klinikleitung) in schriftlicher Form angekündigt und im Therapieplan des Patienten eingetragen.

Um einem möglichen Bias in der Patientenauswahl (Selektionsbias) entgegenzuwirken, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert und auf Patientenneuaufnahmen angewendet. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden im nachfolgenden Kapitel genauer beschrieben.

Als Zielgrößen zur Untersuchung des Schlafes bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen im Rahmen der Studie wurden die behaviorale Schlafbestimmung (Augen-zu-Verteilung, Wechsel zwischen Augen- auf und Augen-zu) und die elektrophysiologische Schlafbestimmung (Schlafstadien, Schlafspindeleigenschaften) festgelegt.

Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

Die Zielgrößen wurden anhand einer einmaligen 24-h polysomnographischen Messung an den Patienten untersucht.

2.3 Studienpatienten

Die Auswahl und Messung der Studienpatienten wurde in der Schön Klinik Bad Aibling (Deutschland) durchgeführt.

Alle Patientenneuaufnahmen im Zeitraum 08.02.16 bis 11.02.18 in der Schön Klinik Bad Aibling, wurden auf ihre Eignung zur Studienteilnahme geprüft.

Zur Studienpatientenauswahl wurden für Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (DOC) und für die klinische Kontrollgruppe (CC) Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

2.3.1 Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

Patientenneuaufnahmen wurden auf Anzeichen von Bewusstsein überprüft (Initialdiagnose). Die Einschlusskriterien wurden angewendet und mögliche Patienten weiter beobachtet (IM). Ein geschulter und erfahrener Rater (AB) führte die Verhaltensevaluation über die Coma Recovery Scale – revised (CRS-r) wiederholt am Patienten durch.

Die Einschlusskriterien werden nachfolgend zusammengefasst (Tabelle 4) und anschließend begründet.

Tabelle 4. *Studieneinschlusskriterien für Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen*

Alter	18-69 Jahre
Zeit seit dem Schädigungsereignis	1 – 24 Monate
Vitalfunktionen	Stabilität der Vitalfunktionen (z.B. Blutdruck und Herzrate)
Hirnschädigung	Schädigung nach traumatischem oder nontraumatischem Ereignis
Diagnose	Einstufung als DOC Patient (Stratifizierung: Differentialdiagnose (UWS, MCS))

Anmerkung. DOC= Patient mit schwerer Bewusstseinsstörung, UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit, MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins.

Auch beim gesunden Menschen zeigen sich altersabhängige Veränderungen im Schlaf (Ohayon et al, 2004). Um den Einfluss dieser auf das Studienergebnis gering zu halten, wurde die Stichprobenpopulation auf den Altersbereich von 18 bis 69 Jahren beschränkt.

Als vergangene Zeit seit dem Schädigungsereignis wurden 1-24 Monate definiert. Durch dieses Zeitkriterium wurden Patienten, die sich erst seit kurzem in Zustand der schweren Bewusstseinsstörung befinden ausgeschlossen und auch solche, bei denen die Schädigungen schon lange zurückliegend ist.

Voraussetzung für einen Studieneinschluss waren zudem stabile Vitalfunktionen. Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten und sich deshalb noch auf der Intensivstation befanden, wurden beobachtet bis sie verstarben oder sich die Vitalfunktionen stabilisiert hatten und sie auf eine reguläre Station überwiesen wurden. Bei Verlegung auf eine reguläre Station wurde erneut auf eine Studieneignung geprüft.

In die Studie wurden Patienten mit Hirnschädigungen sowohl nach traumatischen als auch nach non-traumatischen Schädigungsereignissen eingeschlossen. Durch den Einschluss beider Patientengruppen ist eine bessere Generalisierbarkeit der Ergebnisse gegeben.

Die Patienten wurden anhand der Verhaltensevaluation (AB) und mithilfe von strukturellen Bildgebungsdaten (Radiologie) auf ihren Bewusstseinszustand hin untersucht. Für einen Studieneinschluss war die Einstufung als Patient mit schwerer Bewusstseinsstörung notwendig. Es wurde darauf geachtet, dass UWS und MCS Patienten in der Patientenstichprobe zu gleichen Anteilen vertreten sind (Stratifizierung Differentialdiagnose: UWS, MCS).

Ergänzend wurden die in (Tabelle 3) zusammengefassten Ausschlusskriterien definiert.

Tabelle 5. *Studienausschlusskriterien für Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen*

EEG-Grundaktivität	Verlangsamung im Bereich 1- 3 Hz
psychiatrische Diagnose	Geschichte von Depression, Schizophrenie oder Substanzmittelabusus
Schlafstörung	Diagnostizierte Schlafstörung mit Beginn vor Klinikaufenthalt
Epilepsie	Anzeichen von epileptischer Aktivität

Die Ausschlusskriterien wurden festgelegt, um eine homogene Stichprobe zu erhalten. Die einzelnen Kriterien sowie die dahinterstehenden Überlegungen werden nachfolgend begründet.

Eine starke Verlangsamung der EEG-Grundaktivität (1-3 Hz) gilt als ein malignes EEG (Kotchoubey et al., 2005), das von der EEG-Struktur anderer DOC Patienten zu differenzieren ist.

Patienten, die unter einer Depression oder Schizophrenie leiden, zeigen eine veränderte Schlafstruktur (Ferrarelli et al., 2007; Riemann, Berger & Voderholzer, 2001), ebenso Patienten mit Substanzmittelabusus (Riemann & Nissen, 2011). Die Patientenanamnese wurde auf die genannten Diagnosen geprüft und die betreffenden Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Um Auffälligkeiten im Schlafverhalten, die durch vorangehende Schlafstörungen der Patienten erklärt werden könnten, auszuschließen, wurden Patienten bei denen das Vorhandensein einer Schlafstörung in der Anamnese exploriert wurde, ausgeschlossen.

Epileptische Phänomene im EEG sind teils schwer von Schlafmarkern, wie z.B. Schlafspindeln oder K-Komplexen, abgrenzbar. Aus diesem Grund wurden Patienten, die Anzeichen einer Epilepsie zeigen, ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Um homogene und vergleichbare Patientengruppen zu erhalten wurden Ein- und Ausschlusskriterien, wie definiert angewendet.

Zusätzlich wurde über parametrische und non-parametrische Testverfahren geprüft, ob sich die eingeschlossenen Patienten signifikant in Bezug auf die Variablen Alter, Geschlecht und Zeit seit Schädigung und Art der Schädigung zwischen den Patientengruppen unterschieden (Tabelle 6). Es wurden dabei keine Unterschiede deutlich.

In Summe wurden 16 Patienten im Zustand der reaktionslosen Wachheit (UWS; 7 männlich) mittleren Alters ($MW = 46.75$ Jahre, $SD = 14.59$ Jahre) ausgewertet. Die Stichprobe schloss Patienten mit traumatischer ($n = 6$) und non-traumatischer ($n=10$) Hirnschädigung ein. Das Schädigungsereignis lag in der Patientengruppe kaum zurück ($MW = 114.25$ Tage, $SD = 13.40$ Tage).

Zudem wurden 16 Patienten mit Syndrom des minimalen Bewusstseins (MCS; 11 männlich) mittleren Alters ($MW = 48.81$ Jahre, $SD = 14.82$ Jahre), mit traumatischen ($n = 3$) und non-traumatischen ($n=13$) Hirnschädigungen ausgewertet. Das Schädigungsereignis lag auch in dieser Patientengruppe kaum zurück ($MW = 114.25$ Tage, $SD = 11.78$ Tage).

Für die klinische Kontrollgruppe (CC) wurden 10 bettlägerige Patienten (7 männlich) mittleren Alters ($MW = 43.70$ Jahre, $SD = 18.53$ Jahre) mit hoher Querschnittslähmung oder Parese gemessen.

Tabelle 6. *Demographische Daten. Differenziert nach Patientengruppe.*

	UWS	MCS	CC
Alter (Jahre)	46.75 ± 14.59	48.81 ± 14.82	43.70 ± 18.53
Zeit^a (Tage)	114.25 ± 13.40	114.25 ± 11.78	n.r.
Geschlecht (Häufigkeit)	M 7 W 9	M 11 W 5	M 7 W 3
Art der Schädigung (Häufigkeit)	NT 10 T 6	NT 13 T 3	n.r.

Anmerkung. ^aZeit seit Schädigungsereignis. CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins; UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit; M= männlich; W= weiblich; NT= non-traumatische Hirnschädigung; T = traumatische Hirnschädigung; n.r.= nicht relevant.

Die demographischen und medizinischen Daten der eingeschlossenen Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen werden, aufgeteilt in UWS (Tabelle 7) und MCS (Tabelle 8) Patienten, nachfolgend zusammengefasst.

Tabelle 7. *Klinischer Zustand (demographische, medizinische Daten) der ausgewerteten UWS Patienten*

N	Ätiologie	Hauptareale der Schädigung		CRSr
		Kortikal	Subkortikal	
1	Anoxia	Atrophie	n.b.	5 (1,0,2,1,0,1)
2		frontobasal (r),	n.b.	
3	TBI	Infarkt parietal (r)		5 (1,0,1,1,0,2)
3	ischämischer Schlaganfall	Infarkt im Anterior- und Mediagebiet	n.b.	7 (2,1,2,1,0,1)
4		DAI, Kontusion frontal (l-r)	n.b.	
4	TBI			7 (2,1,1,1,0,2)
5		generalisiert, betont temporookzipitale	n.b.	
6	Anoxia	Atrophie		5 (1,0,1,1,0,2)
6	ischämischer Schlaganfall	Media und anterior Infarkt (r)	Thalamus (l-r)	4 (1,0,0,1,0,2)
7		Atrophie subkortikal: limbisches System, DAI	n.b.	
8	TBI	auch im Mittelhirn		8 (2,1,2,1,0,2)
8	TBI	DAI	DAI, Atrophie (Mittelhirn, Hirnstamm)	4 (1,0,1,1,0,1)
9		Atrophie	Atrophie (inkl. Basalganglien, Mittelhirn), (l-r)	7 (2,1,2,1,0,1)
10	Anoxia	temporal beidseitig, parietal li.-betont.		
11	SAB			6 (1,0,2,1,0,2)
11	TBI	DAI	Hirnstamm	2 (0,0,0,1,0,1)
12		generalisierte Atrophie	Basalganglien (Striatum), (l-r)	5 (1,0,1,2,0,1)
13	Anoxia	generalisierte Atrophie	Basalganglien	6 (2,0,2,1,0,1)
14	ischämischer Schlaganfall	n.b.	Hypothalamus, Hypophyse	3 (0,0,2,1,0,0)
15	TBI	frontal (l-r)	Stammganglien (l-r)	6 (2,0,1,1,0,2)
16	ischämischer Schlaganfall	A. cerebri posterior (l-r)	Hirnstamm (Pons, Mesencephalon), Kleinhirn (r)	7 (2,0,2,1,0,2)

SAB= Subarachnoidalblutung, TBI= traumatische Hirnschädigung, DAI= diffuse axonale Verletzung; r = rechtsseitig; l = linksseitig; l-r= beidseitig; n.b.= nicht bekannt

Tabelle 8. *Klinischer Zustand (demographische, medizinische Daten) der ausgewerteten MCS Patienten*

N	Ätiologie	Hauptareale der Schädigung		CRS _r
		Kortikal	Subkortikal	
1	ischämischer Schlaganfall	frontal, temporal und parietal (r)	Capsula interna	10 (2,2,2,1,1,2)
2	Anoxia	globale Atrophie	n.b.	12 (2,1,5,2,1,1)
3	Anoxia	Atrophie	n.b.	9 (2,0,2,2,1,2)
4	TBI	temporookzipital (l), frontal (l-r)	Thalamus, Nucleus Caudatus	10 (2,3,2,1,0,2)
5	TBI	frontalbasale Kontusionen		14 (3,3,5,1,1,1)
6	SAB	frontal, temporal parietal (l-r), Hunt & Hess 3 A. communicans anterior Aneurysma	Hunt & Hess 3 A. communicans anterior Aneurysma	12 (2,3,2,2,1,2)
7	Anoxia	generalisierte Atrophie	n.b.	6 (2,2,0,1,0,1)
8	SAB	frontal (l)	n.b.	9 (2,3,2,1,0,1)
9	Anoxia	generalisierte Atrophie, frontoparietal (l-r)	Putamen (r), inneren Grenzzoneinfarkte (l-r), Corona radiata (l-r)	9 (1,0,5,1,0,2)
10	TBI	bihemisphärische temperofrontal und generalisierte Atrophie	n.b.	16 (2,3,5,3,1,2)
11	Infektion	DAI, fronto-temporo-parietal (r) inkl. Cingulum und Hippocampus	n.b.	8 (0,1,4,1,0,2)
12	SAB	frontal (l-r), temporoparietal (l)	n.b.	11 (2,3,2,2,0,2)
13	Hämorrhagischer Schlaganfall	frontal (l)	Gyrus cinguli (l), Basalganglien inkl. Thalamus (l-r)	8 (1,0,5,1,0,1)
14	SAB	frontal (l-r)		8 (1,2,2,1,0,2)
15	Anoxia	generalisierte Atrophie	Basalganglien	9 (2,2,2,1,0,2)
16	ischämischer Schlaganfall	Mediainfarkt frontal (r), okzipital (l)	Mediainfarkt frontal (r), okzipital (l)	14 (3,1,5,2,1,2)

SAB= Subarachnoidalblutung; TBI= traumatische Hirnschädigung; DAI= diffuse axonale Verletzung; r = rechtsseitig; l = linksseitig; l-r= beidseitig; n.b.= nicht bekannt

2.3.2 Klinische Kontrollgruppe

Um umgebungsspezifische Einflussfaktoren auf die Schlafstrukturierung zu kontrollieren wurde eine klinische Kontrollgruppe eingeschlossen. Die Patienten in der klinischen Kontrollgruppe waren in derselben Krankenhausumgebung wie die untersuchten Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen. Jedoch hatten diese keine Hirnschädigung und zeigten keine Bewusstseins Einschränkung.

Basierend auf diesen Überlegungen wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, die nachfolgend aufgelistet (Tabelle 9, Tabelle 10) und beschrieben werden

Für die klinische Kontrollgruppe wurden das Alterskriterium und die Stabilität der Vitalfunktionen analog zur Gruppe der DOC Patienten festgelegt. Die Patienten sollten keine Bewusstseins Einschränkung zeigen und sich in der Klinik aufgrund einer Parese oder des Guillain - Barré-Syndromes (akute Entzündung des peripheren Nervensystems) befinden.

Um in Bezug auf die DOC Patienten vergleichbar zu sein sollten die CC Patienten den Großteil des Tages im Bett verbringen. Die maximale Zeit, die außerhalb des Bettes (z.B. im Rollstuhl) verbracht werden durfte, um in die Studie eingeschlossen zu werden, waren 4 Stunden.

Tabelle 9. *Studieneinschlusskriterien für die klinische Kontrollgruppe*

Alter	18-69 Jahre
Vitalfunktionen	Stabilität der Vitalfunktionen (z.B. Blutdruck und Herzrate)
Hirnschädigung	Keine Schädigung nach traumatischem oder nontraumatischem Ereignis
Diagnose	Parese oder Guillain - Barré-Syndrome. Keine Bewusstseins Einschränkung
Mobilität	Täglich verbrachte Zeit außerhalb des Bettes < 4 Stunden

Die Ausschlusskriterien, psychiatrische Diagnose, Schlafstörung und Epilepsie, für die CC Patienten wurden analog zu den DOC Patienten festgelegt.

Tabelle 10. *Studienausschlusskriterien für die klinische Kontrollgruppe*

psychiatrische Diagnose	Geschichte von Depression, Schizophrenie oder Substanzmittelabusus
Schlafstörung	Diagnostizierte Schlafstörung mit Beginn vor Klinikaufenthalt
Epilepsie	Anzeichen von epileptischer Aktivität

Eine Abbildung, die den Prozess der Patientenauswahl unter Angabe von Dropouts darstellt, ist im Anhang beigefügt (A-4).

Insgesamt wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden noch vor Aufzeichnungsbeginn sieben ausgeschlossen, weil sich kurz vor Beginn der Messung ihr Allgemeinzustand verschlechtert (n=2) oder verbessert (n=3) hatte, sodass sie nicht mehr den Einschlusskriterien entsprachen. Zwei Patienten zogen ihr Einverständnis zurück. Bei einem Patienten wurde die Messung aus medizinischen Gründen (Notfall CT) abgebrochen.

Nach Abzug der beschriebenen Patientenausschlüsse wurden folglich die Daten von 42 Patienten (16 UWS, 16MCS, 10 CC) analysiert.

2.4 Polysomnographische Messung

2.4.1 Messmethode

Im Rahmen der 24 - h - polysomnographischen Messung (PSG) fand eine kontinuierliche electroenzephalographische (EEG), electrooculographische (EOG) und electromyographische (EMG) Aufzeichnung sowie eine Videoaufzeichnung statt.

Die verwendete Elektrodenmontage mit EEG, EOG und EMG entsprach dem Standard der American Academy of Sleep Medicine (Iber et al., 2007). Diese wird im folgenden Absatz kurz beschrieben.

Die Elektroden wurden einzeln an der Kopfoberfläche befestigt. Dafür wurde der Kopf des Patienten ausgemessen und die Elektrodenposition nach dem 10-20 System (Iber et al., 2007) berechnet.

Das einzelne Befestigen jeder Elektrode wird in der Schlafforschung gegenüber der Verwendung einer Elektrodenkappe bevorzugt, da diese Methode robuster gegenüber Bewegung ist, weil die Elektroden besser haften und die Wahrscheinlichkeit eines Totalausfalles während der Aufzeichnung reduziert ist. In der vorliegenden Studie hat das Abmessen des Kopfes und einzelne Befestigen der Elektroden zudem den Vorteil, dass auf Veränderungen in der Kopfform (z.B. durch Kraniotomie) flexibel eingegangen werden kann.

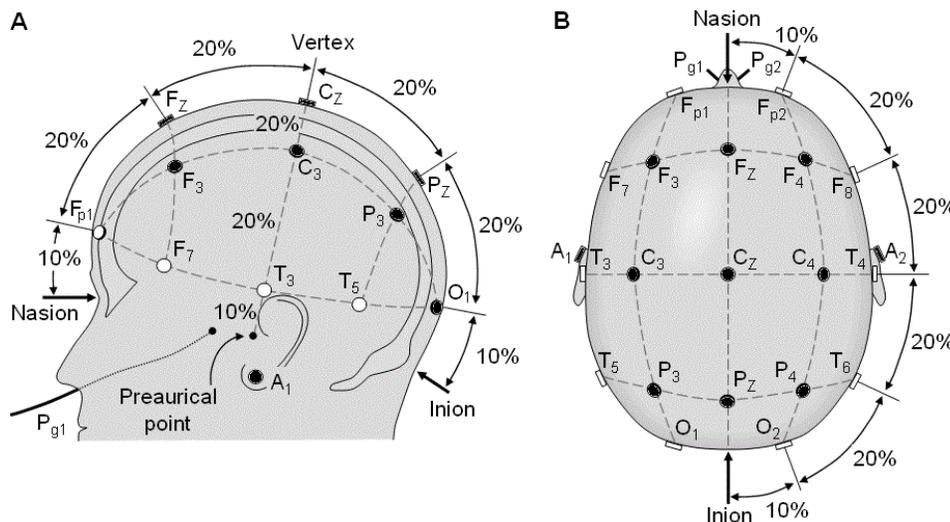


Abbildung 16. Elektrodenmontage nach dem 10-20 System in Anlehnung an Iber et al. (2007) . Die verwendeten Elektrodenpositionen sind mit schwarzen Punkten markiert.

Die Daten wurden digital aufgezeichnet (Domino, Somnomedics, Randersacker, Deutschland). Die sample Rate für EOG und EEG Kanäle betrug hierbei 128 Hz und für EMG Daten 256 Hz. Es wurde EEG Aktivität im Bereich $-50 \mu\text{V}$ und $50 \mu\text{V}$, EOG-Aktivität im Bereich $-150 \mu\text{V}$ und $150 \mu\text{V}$ und EMG-Aktivität im Bereich $-800 \mu\text{V}$ und $800 \mu\text{V}$ aufgezeichnet.



Abbildung 17. Elektrodenmontage. Anordnung der Elektroden (EEG, EOG, EMG) entsprechend den Richtlinien der AASM (Iber et al., 2007) und Verbindung mit dem mobilen Polysomnographiegerät (SomnoScreenplus, Somnomedics, Randersacker, Deutschland).

Das Signal wurde in den frontalen, zentralen und parietalen Kanälen (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz) referenziell zu den kontra-lateralen Mastoideen (A1, A2) unter Einbezug der Erdungselektrode (Nasion) aufgezeichnet (s.h. Abbildung 17). Zur Aufzeichnung der Augenaktivität wurden ca. 1 cm vom linken und rechten Auge, wechselgleich nach oben und unten versetzt, Elektroden befestigt (EOG1, EOG2). Für die EMG-Aufzeichnung wurden die Elektroden analog zu den Richtlinien der AASM (Iber et al., 2007) im Kinnbereich, auf dem M. submentalis (EMG1, EMG2) und dem M. mentalis (EMG GND), befestigt.

2.4.2 Messmaterial

Eine 24h- Polysomnographie (PSG) bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen stellt hohe Anforderungen an das Messmaterial. Um zu verhindern, dass im Laufe der Messung der Impedanzwert sinkt und in der Folge die Datenqualität abnimmt, wurden zwei unterschiedliche Kombinationen von Messmaterial in einer kleinen Vorabuntersuchung an gesunden Menschen getestet.

In diesem Messmaterialtest verbrachten zwei gesunde Probanden 24h im Schlaflabor der Schön Klinik Bad Aibling. Bei einem Probanden wurden Goldnapfelektroden und Collodion (GVB-geliMED, Bad Segeberg, Deutschland) in Verbindung mit einem Leitmittel (Synapse, GVB-geliMED, Bad Segeberg, Deutschland) zur Messung verwendet (Befestigungsmethode 1), beim anderen (Befestigungsmethode 2) Ag-AgCl Elektroden und Paste (genuine grass EC2 electrode cream, Natus Technology, Galway, Irland).

Die mit Collodion befestigten Elektroden lösten sich nach wenigen Stunden (< 5 h). Elektroden die mit Paste befestigt wurden, lieferten hingegen auch nach über 24 Stunden noch ein gutes Signal (Impedanzen < 5 k Ω). Außerdem wurden zwei unabhängige EEG Experten gebeten, die Qualität der erhaltenen Aufzeichnungen zu vergleichen. Beide bewerteten die mit Methode 2 aufgezeichneten Daten als von eindeutig höherer Qualität, als die mit Methode 1 aufgezeichneten Daten. Entsprechend wurden für die Patientmessungen die Elektroden analog zu Befestigungsmethode 2 angebracht. Diese wird nachfolgend genauer beschrieben.

Die Elektrodenpositionen auf der Haut wurden über Dermalol (Coloplast GmbH, Hamburg, Deutschland) und Nuprep Skin prep Gel (Weaver and Company, Aurora, USA) vorbereitet. Für die Messung wurden Ag-AgCl Elektroden (Quelle) genutzt. Diese wurden mit Paste (genuine grass EC2 electrode cream, Natus Technology, Galway, Irland) und Pflastern (3M) befestigt.



Abbildung 18. Anordnung des Messmaterials am Patientenbett.

Zur Aufzeichnung des Signals wurde ein mobiles Polysomnographiegerät (SomnoScreenplus, Somnomedics, Randersacker, Deutschland) verwendet. Das mobile Aufnahmegerät wurde gemeinsam mit der Headbox auf Brusthöhe des Patienten befestigt (s.h. *Abbildung 17*). Das mobile Aufnahmegerät sendete über Bluetooth seine Aufzeichnung an einen mobilen Computer, der im Zimmer des Patienten platziert wurde. Dieser Computer war zusammen mit einer Infrarotkamera auf einem fahrbaren Wagen befestigt. Durch die Verwendung eines mobilen Polysomnographiegerätes wurde die Beweglichkeit des Patienten nicht eingeschränkt und notwendige Pflegemaßnahmen (z.B. Umlagerung) konnten uneingeschränkt vorgenommen werden.

2.4.3 Durchführung der Messung

Jeder Patient, der in die Studie eingeschlossen wurde, erhielt eine Studiennummer. Sämtliche Daten, einschließlich der PSG-Messung, wurden unter dieser Nummer anonymisiert aufgezeichnet und gespeichert. Als einziges Hilfsmittel zur Patientenerkennung wurde eine Übersichtsliste mit der Zuordnung des Patientennamens zur Studiennummer erstellt.

Am Tag vor der PSG Aufzeichnung wurde erneut eine Verhaltensevaluation mit der CRS-r durchgeführt. Die Medikamenteneinnahme während der Messung und in der vorausgehenden Woche wurde dokumentiert. Die Patientenmessungen wurden stets am Wochenende durchgeführt. Während dieser Zeit fanden keine Therapien statt. Die Patienten wurden ausschließlich medizinisch betreut durch die behandelnden Ärzte und Pflegekräfte.

Während der 24h-Messung war stets ein Studienmitarbeiter (IM, DH) in der Schön Klinik Bad Aibling. Wenn möglich wurde die PSG-Messung an einem Wochenende bei jeweils zwei Patienten durchgeführt.

Die PSG-Messung wurde im Krankenhauszimmer des Patienten durchgeführt. Alle gemessenen Patienten hatten schon einige Tage in diesem Zimmer verbracht. Da es sich hierbei folglich um die gewohnte Schlafumgebung des Patienten handelte, wurde auf die sonst übliche Adaptationsnacht verzichtet.

Die Patienten wurden am Morgen nach den Pflegemaßnahmen im Bett verkabelt. Für die Messung wurde ein mobiles Polysomnographiegerät verwendet. Die Batterie des Gerätes musste in regelmäßigen Abständen (6 h - Takt) gewechselt werden. Wenn möglich wurde das Zeitfenster für den Batteriewechsel mit den geplanten Pflegemaßnahmen abgestimmt und verbunden. Die Häufigkeit der Pflegemaßnahmen variierte bedarfsorientiert bei den Patienten (i.d.R. 3 h Intervall). Ein Studienmitarbeiter (IM, DH) begleitete stets die Pflegemaßnahmen und unterstützte bei Umlagerungsmaßnahmen. Dafür wurde der Kopf des Patienten vom Studienmitarbeiter stützend gehalten um den Druck auf den Kopf zu reduzieren und um ein Ablösen von Elektroden zu vermeiden. Während den Pflegemaßnahmen wurden zudem die Impedanzwerte geprüft und gegebenenfalls Elektroden erneuert. Es wurden zusätzlich dazu keine Kontrollintervalle durchgeführt. Durch dieses Vorgehen wurde versucht Störungen des Patientenschlafes durch die Messung gering zu halten. Als Schwellenwert zur Elektrodenerneuerung wurde ein Impedanzwert von 5 k Ω definiert

2.4.4 Verarbeitung der videographischen Aufzeichnungen

Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zeigen teils kaum bis keine Reaktionen auf Bewegung des Körpers oder andere Umgebungsfaktoren. Anhand des Verhaltens- oder Bewegungsmusters kann nur schwer auf den Wachheitszustand geschlossen werden. Folglich kann auch eine Aktigraphie nur ein beschränktes Maß an Informationen liefern.

Um dennoch eine Aussage über das von außen beobachtbare Schlafverhalten (behavioraler Schlaf) treffen zu können, wurde der Zustand der Augen in regelmäßigen Abständen evaluiert. Ein in der klinischen Evaluation übliches Verfahren ist die regelmäßige Einschätzung des Schlaf-Wachheitszustandes des Patienten durch einen Mitarbeiter der Pflege (Ritmala-Castren, Virtanen, Vahlberg, Leivo, Kaukonen & Leino-Kilpi, 2016). Bei diesem Vorgehen besteht das Risiko, dass der Patient durch die Verhaltenseinschätzung selbst (z.B. beim Betreten des Patientenzimmers), aufgeweckt wird. Zudem ermöglicht die Messung nur eine recht ungenaue Einschätzung. Das Verfahren wurde optimiert indem das Prüfintervall verkürzt und Störfaktoren reduziert wurden. Der behaviorale Schlaf-Wachzustand wurde über den Zustand der Augen (zu/auf) sowie dem Wechsel zwischen den beiden Zuständen definiert. Für die Einschätzung der Zustände wurden die Videoaufzeichnungen, die im Rahmen der 24-h PSG Untersuchung erstellt wurden, verwendet. Die Videoaufzeichnungen wurden mit den EEG Dateien synchronisiert (Domino, Somnomedics, Randersacker, Deutschland). Es wurde durch zwei Auswerter (IN,DH) in Epochenabschnitten (30 Sekunden) bestimmt, ob der Patient eines oder beide Augen geöffnet hat (Zustand 0), beide Augen geschlossen hat (Zustand 1), oder eine unklare Situation gegeben ist (Zustand 2). Die Prüfung des Zustandes erfolgte dabei stets zum Beginn der Epoche. Die Einschätzung wurde für den gesamten Aufzeichnungszeitraum von 24h vorgenommen. Folglich wurden insgesamt 2880 Einschätzungen gemacht.

Für die weitere Analyse wurde die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Zustände, sowie die Häufigkeit des Wechsels pro Stunde, über Excelformeln ausgelesen.

2.4.5 Verarbeitung der polysomnographischen Aufzeichnungen

Die Daten wurden mit dem Programm Brainvisionanalyzer (Version 2.1.2, Brain Products, Gilching, Deutschland) von einem Studienmitarbeiter (CB) gefiltert.

Es wurden die EEG- Kanäle (F3, F4, Fz, C3, C4, P3, P4, Pz, M1, M2) und EOG-Kanäle (EOG1, EOG2/r) zur Referenz (Cz) mit den folgenden Einstellungen gefiltert:

- Kerbfilter (50Hz)
- Hochpassfilter (0,16 Hz)
- Tiefpassfilter (35 Hz)

Der IIR (engl. Infinite Impulse Response; Filter mit unendlicher Impulsantwort) Butterworth Filter wurde ohne Phasenverschiebung angewendet.

Die EMG Kanäle (EMG1, EMG2) zur Referenz (EMG3) wurden mit den folgenden Einstellungen analog zu den EEG und EOG Kanälen gefiltert:

- Kerbfilter (50Hz)
- Hochpassfilter (0,16 Hz)
- Tiefpassfilter (70 Hz)

Die gefilterten Daten wurden in der weiteren Datenverarbeitung für die Bestimmung der Schlafstadien und die Schlafspindeldetektion verwendet.

2.4.6 Bestimmung der Schlafstadien

Zur Auswertung der Schlafstadien wurde das Programm Schlafaus (von Steffen Gais) genutzt.

Um eine objektive und zuverlässige Auswertung zu gewährleisten, wurden hohe methodische Anforderungen gestellt. Diese fanden ihren Ausdruck in der Auswerteroutine und in den verwendeten Auswertekriterien.

2.4.6.1 Auswerteroutine

Die Daten wurden in einer Arbeitsgruppe von vier Personen an der Universität Tübingen ausgewertet. Dabei werteten drei Personen (IM, CB, YP) unter der Supervision einer Vierten (SD) die Daten aus. Alle Auswerter besaßen Vorerfahrung in der Klassifikation von Schlafstadien und waren mit wesentlichen EEG-Charakteristika der Patientengruppen vertraut.

Die Auswerter wurden bezüglich der klinischen und demographischen Patientendaten verblindet. Dafür wurden den polysomnographischen Aufzeichnungen über eine Randomisierungsliste neue Patientennummern zugeteilt.

Die Auswerter trafen sich in regelmäßigen Abständen, um die ausgewerteten Fälle zu besprechen und sich auf eine finale Fassung zu einigen. Gemeinsam mit dem Supervisor erarbeiteten die drei Auswerter anhand der Erfahrungen bei der Auswertung der ersten zehn Patienten polysomnographische Kriterien zur Anpassung der Schlafkriterien (Rechtschaffen & Kales, 1968) an die Studienpopulation.

Darauffolgende Messungen wurden von jeweils zwei Auswertern unabhängig ausgewertet. Dabei wurden die Aufzeichnungen randomisiert kontrolliert ausbalanciert (Stratifiziert auf Patientengruppe: UWS, MCS, CC) auf zwei Auswerter (CB, YP) aufgeteilt. Der dritte Auswerter (IM) wertete alle Aufzeichnungen aus. Durch dieses Vorgehen konnte eine gute Auswertequalität gesichert werden, indem im Anschluss an die Auswertung der Grad der Übereinstimmung zwischen den Auswertern (Interrater-Reliabilität) berechnet werden konnte.

2.4.6.2 Auswertekriterien

Die zur Einteilung der Schlafstadien bei gesunden Menschen genutzten Auswertekriterien wurden auf die Patienten angepasst. Durch das Aufbauen auf vorhandene Kriterien wurde eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen und Gesunden ermöglicht. Zudem konnte durch die epochenweise Einschätzung eine Aussage über die zeitliche Verteilung der Schlafstadien getroffen werden.

Die Kriterien zur Auswertung der Schlafdaten bei gesunden Menschen wurden bereits in der Einleitung erläutert.

Für die Auswertung der Schlafdaten von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen wurden die Kriterien zur Einteilung von Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968) als Grundlage verwendet. Die Kriterien nach Rechtschaffen und Kales haben gegenüber denen nach AASM den Vorteil, dass sie den Tiefschlaf genauer differenzieren (S3, S4 statt N3). Bei dem Auswertesystem nach AASM wird zudem in Abhängigkeit des zu untersuchenden Schlafstadiums eine Auswahl getroffen, welcher Kanal genutzt wird. Da Patienten teils lokale pathologische Aktivität zeigen, kann diese selektive Auswahl jedoch zu Fehlschlüssen führen.

Elektroenzephalographische Besonderheiten, die bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen auftreten können, wurden bereits beschrieben (s.h. Diagnosestellung in der klinischen Praxis). Um die Pathophysiologie der Patienten in der Auswertung entsprechend zu berücksichtigen, wurden die Kriterien nach Rechtschaffen und Kales zur Messdurchführung und Klassifikation von Schlaf- und Wachphasen an die Studienpopulation angepasst. Die erarbeiteten Anpassungen sind in der nachfolgenden Abbildung zusammengefasst und werden anschließend im Text beschrieben.

- Es werden zusätzlich zu den Elektrodenpositionen C3 und C4 die Positionen F3, F4, P3 und P4 für die Auswertung genutzt.
- Slow Waves heben sich durch ihre Form, Frequenz und Amplitude ($> 75 \mu\text{V}$) von der Grundfrequenz ab. Das Amplitudenkriterium muss nicht streng eingehalten werden.
- Schlafspindeln und K-Komplexe sind durch ihre Form und Dauer und Frequenz definiert. Das Amplitudenkriterium ($75 \mu\text{V}$) muss nicht streng eingehalten werden.
- Schlafspindeln und K-Komplexe können ein Hinweis auf S2 sein, sie sind aber kein notwendiges Kriterium. In S2 wird im Vergleich zu S1 eine Verlangsamung des EEGs und eine Zunahme von Slow Waves ($<20\%$) sichtbar. Wurde für die zu scorende Epoche in der vorangehenden Epoche S1 und der darauffolgenden Epoche S3 vergeben so wird S2 gescored.

Abbildung 19. Anpassungen der Kriterien zur Schlafstadieneinteilung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörung.

Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zeigen teils lokal pathologische Aktivität. Ein Beispiel hierfür stellt frontale, intermittierende, rhythmische Deltaaktivität (FIRDAs) dar. Diese kann beispielsweise leicht mit schlafbezogenen Deltawellen verwechselt werden. Indem zusätzlich zu den Elektrodenpositionen C3 und C4 die Positionen F3, F4, P3 und P4 für die Auswertung genutzt werden, kann das Risiko, dass diese pathologische Aktivität irrtümlich als Schlafmarker eingeschätzt wird, reduziert werden. Zeigt einer der EEG Kanäle eine Aktivität, die stark von der in den anderen Kanälen abweicht, so wird die Aktivität im betreffenden Kanal als pathologisch eingestuft und zur Einschätzung der Schlafstadien nicht berücksichtigt.

Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zeigen teils EEG-Muster, die die Form und Frequenz von K-Komplexen oder Slow Waves haben (Isono et al., 2002), aber bei strengem Anlegen des Amplitudenkriteriums würden diese nicht als solche klassifiziert werden. Da die EEG Amplitude bei Patienten stark von extrazerebralen Faktoren beeinflusst werden können (Schädelknochen, Zustand der Haut, evtl. neurochirurgische Eingriffe), wurde das Amplitudenkriterium für Slow Waves und für K-Komplexe gelockert.

Patienten zeigen teils nicht die für das Schlafstadium S2 typischen Marker (i.e.

Schlafspindeln, K-Komplexe). Sogar bei Patienten, die nicht die typischen Marker zeigen, sind jedoch Epochen erkennbar, die dem Schlafstadium S2 sehr ähnlich sehen. Sie treten in der Übergangsphase zwischen den Stadien S1 und S3 auf. Durch die Lockerung der Kriterien in Bezug auf die notwendigen Schlafmarker ist eine differenzierte Betrachtung der Non-Rem Schlafstadien bei Patienten möglich, die eben keine S2 typischen Marker zeigen. Schlafspindeln und K-Komplexe können ein Hinweis auf S2 sein. Sie sind aber kein notwendiges Kriterium. In S2 wird im Vergleich zu S1 eine Verlangsamung des EEGs und eine Zunahme von Slow Waves (bis zum Schwellenwert 20%) sichtbar. Wurde für die zu scorende Epoche in der vorangehenden Epoche S1 und der darauffolgenden Epoche S3 vergeben, so wird S2 gescored.

Die angepassten Kriterien wurden zur Auswertung der Polysomnographie verwendet. Es wurde die Übereinstimmung in der Einschätzung der Schlafstadien zwischen den Auswertern bestimmt. Dafür wurde in den ersten zehn Fällen, die zur Erarbeitung der Kriterien verwendet wurden, die Interrater-Reliabilität (Cohens Kappa) in Zweierpaaren zwischen allen drei Auswertern berechnet. Für nachfolgende Fälle wurde die Interrater-Reliabilität für die jeweiligen Auswertungspaare berechnet. Diese betrug für die ersten zehn Fälle $M= 83,53$; $SD= 3,84$, und für nachfolgenden Fälle $M=82,23$; $SD=8,06$. Die Interraterreliabilität lag also in beiden Fällen über dem kritischen Schwellenwert von 80%. (Neuendorf, 2002). Dies gilt auch in der Schlafliteratur (Danker-Hopfe et al., 2004) als eine gute Übereinstimmung.

2.4.7 Detektion von Schlafspindeln

Zur Quantifizierung von Spindelaktivität können Schlafspindeln visuell ausgewertet werden, automatisch detektiert oder aus Spektraleigenschaften (Power im Frequenzband Sigma) geschlossen werden (DeGennaro & Ferrara, 2003). In der Schlafforschung herrscht nach wie vor Uneinigkeit über die beste Methode zur Detektion von Schlafspindeln (Huupponen et al., 2007; Ujma et al., 2015; Warby et al., 2014).

In der vorliegenden Studie wurde die semiautomatische Detektion gegenüber der manuellen Detektion als Methode bevorzugt, da sie ein objektives und wiederholbares Verfahren darstellt.

In Bezug auf Schlafspindeleigenschaften lassen sich starke interindividuelle Unterschiede zwischen verschiedenen Menschen feststellen. Innerhalb einer Person sind ihre Charakteristika aber sehr stabil (DeGennaro & Ferrara, 2003). Der Frequenzbereich, in dem Schlafspindeln detektiert werden sollten, wurde deshalb für jedes Individuum einzeln festgelegt, um interindividuelle Unterschiede in den Spindel- und EEG-Eigenschaften zu berücksichtigen (Ujma et al., 2015).

In der vorliegenden Studie wurden Spindeln in der SPD toolbox (Molle, Marshall, Gais & Born, 2002) im Programm Matlab (The MathWorks Inc, Natick, MA) aufbauend auf der Schlafstadieneinschätzung in den Schlafstadien S2, S3 und S4 detektiert. Die Schlafspindelanzahl im Schlafstadium S2 und die Schlafspindelhäufigkeit in den Schlafstadien S2 und SWS wurden bestimmt.

In der Analyse wird für jede Patientenaufzeichnung im Programm eine Grafik generiert in der das Powerspektrum der ausgewählten Schlafstadien (über die einzelnen Frequenzbänder 0-25 Hz), dargestellt wird. Bei Anwendung auf das Schlafstadium S2 oder SWS wird in dieser Grafik üblicherweise ein Gipfel im Frequenzbereich 11-16 Hz deutlich, der auf eine höhere Power in diesem Frequenzbereich hindeutet. Die höhere Power in diesem Frequenzbereich kann durch das Vorhandensein von Schlafspindeln in diesem Bereich erklärt werden. Der in der grafischen Darstellung erkenntlich werdende Gipfel wird für jeden Patienten markiert und dadurch die zentrale Frequenz, die zur Schlafspindel detektion verwendet wird, festgelegt.

In der vorliegenden Studie wurden dieselben Einstellungen zur Schlafspindel detektion wie auch in der Studie von Pavlov et al. (2017) verwendet. Entsprechend wurden im Bereich der

ermittelten zentralen Frequenz ± 2 Hz Schlafspindeln im Datensatz detektiert. Wurde bei einem Patienten kein Gipfel in der grafischen Darstellung deutlich, so wurden im Bereich 12- 16 Hz Schlafspindeln detektiert. Der Amplitudenwert zur Schlafspindeldetektion wurde innerhalb des ausgewählten Frequenzbereiches auf 1,5 Standardabweichungen der mittleren EEG Amplitude eingestellt.

Durch die beschriebenen Verarbeitungsschritte wurden die Eigenschaften (Amplitude, zentrale Frequenz und Dauer) sowie die Anzahl der Spindeln bestimmt. Die Ergebnisse in den Polysomnographieteilen der Patienten wurden verbunden, indem die Schlafspindeleigenschaften anhand der Anzahl von Spindeln im jeweiligen Polysomnographieteil gewichtet wurden. Basierend auf der Schlafspindelhäufigkeit wurde die Schlafspindeldichte für das Schlafstadium S2 berechnet (Schlafspindeldichte = Schlafspindelanzahl (n) / Dauer Schlafstadium S2 (min)).

2.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der Daten wurde das Programm SPSS (SPSS Statistics 20, IBM, NY, USA) verwendet. Grafiken wurden mithilfe der Programme Microsoft Excel und Power Point (Version 2013, Microsoft, Redmond, USA) erstellt.

Zur Analyse der generierten zentralen Fragestellungen wurden, dem Skalenniveau der Daten entsprechend, parametrische und non-parametrische Verfahren verwendet. Bei Verwendung von parametrischen Verfahren wurde stets geprüft, ob die Voraussetzungen zur Verwendung des entsprechenden Verfahrens erfüllt waren.

3 Ergebnisse

3.1 Zirkadiane Verteilung von Schlafphasen in den einzelnen Patientengruppen

Ein Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, die Schlaf-Verteilung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zu untersuchen. Zur Erforschung der Fragestellung wurden behaviorale und elektrophysiologische Schlafdaten genutzt.

3.1.1 Verteilung der behavioralen Schlafphasen bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

Es wurde die Verteilung der behavioralen Schlafphasen bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen untersucht. Dafür wurden die Anzahl der Augen-zu Momente (Behaviorale Schlafmenge) und der Wechsel zwischen Augen-zu und Augen-auf Momenten (Behaviorale Schlafstabilität) untersucht. Die Daten wurden differenziert nach Tag und Nacht, sowie stundenweise differenziert analysiert.

3.1.1.1 Anzahl der Augen-zu Momente zur Bestimmung behavioralen Schlafphasen

In einigen wenigen Zeitabschnitten konnte keine Aussage gemacht werden, ob die Augen des Patienten geöffnet oder geschlossen waren (z.B. wenn die Kamera während Pflegemaßnahmen verdeckt war). Wenn weniger als 50 % der Einschätzungen pro Stunde möglich war, wurde die betroffene Stunde der Patientenaufzeichnung durch den Gruppenmittelwert der Patientengruppe in der jeweiligen Stunde ersetzt.

Zunächst wurde die Anzahl der Augen-zu Momente differenziert zwischen Tag (08.00-20.00) und Nacht (20.00-08) betrachtet (Abbildung 20). Es wurde eine ANOVA mit Messwiederholung gerechnet mit der abhängigen Variable Anzahl der Augen-zu Momente, dem Zwischensubjektfaktor Patientengruppe und dem Wiederholungsfaktor Zeit (Tag, Nacht). Zur weiteren Untersuchung der Effekte wurden post-hoc Vergleiche (Einzelvergleiche über t-tests) gerechnet.

Der Gesamtanteil der Augen-zu Momente lag bei ca. 50% und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ($p > 0.99$).

Die Voraussetzungen der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung sind erfüllt, da Normalverteilung (Levene Test) und Varianzhomogenität (Kolmogorov- Smirnov) gegeben sind. Es wurde eine Interaktion zwischen der Tageszeit (Tag, Nacht) und der Patientengruppe deutlich ($F(2,39) = 12.27, p < 0.001, \eta^2 = .39$). Der Haupteffekt Tageszeit ($F(1,39) = 25.57, p < 0.001, \eta^2 = .40$) wurde folglich nicht interpretiert und die Einzelvergleiche für Tageszeit wurden innerhalb der Patientengruppen gerechnet. Auch unter Ausschluss der Patientengruppe UWS blieb die Interaktion zwischen Tageszeit und Patientengruppe erhalten ($F(1,24) = 11.39, p = 0.003, \eta^2 = .61$).

Bei CC Patienten zeigte sich eine größere Anzahl von Augen-zu Momenten in der Nacht ($MW = 259,17; SD = 81,96$) als am Tag ($MW = 157,12; SD = 49,68$), $t(9) = -5,85, p < .001, d = 1,85$). Auch MCS Patienten zeigten Unterschiede zwischen der Anzahl der Augen-zu Momente am Tag und in der Nacht ($t(15) = -2,22, p = .04, d = 0,56$) mit einer größeren Anzahl an Augen-zu Momenten in der Nacht ($MW = 804,25; SD = 265,53$) als am Tag ($MW = 650,63, SD = 369,77$). Bei UWS Patienten ($t(15) = .28, p = .78, d = 0,07$) zeigte sich allerdings kein Unterschied in der Anzahl der Augen-zu Momente zwischen Tag und Nacht.

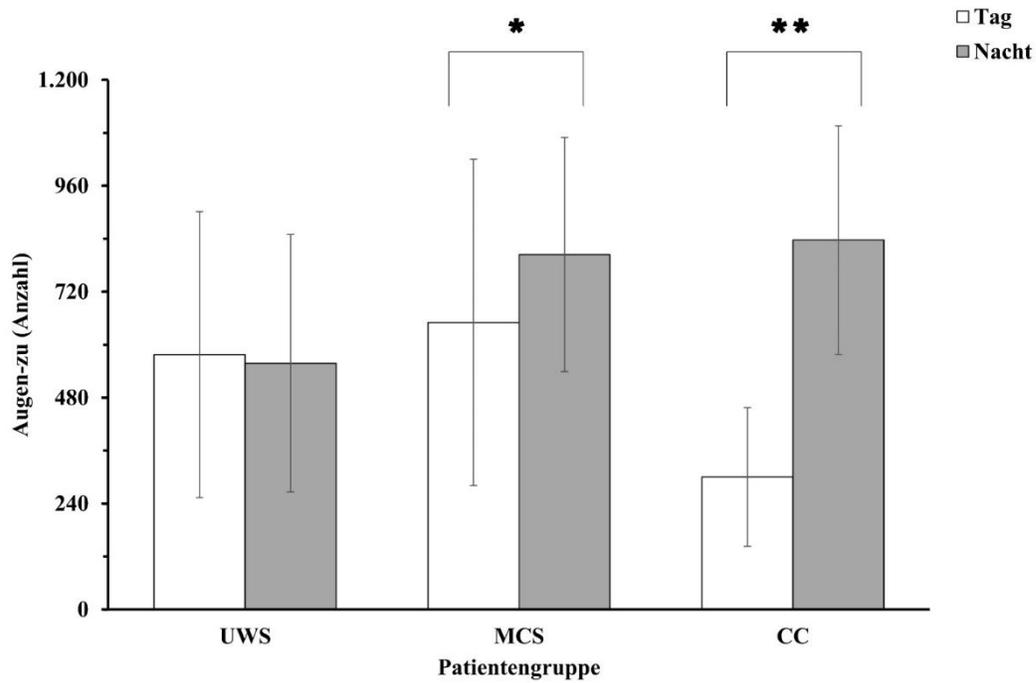


Abbildung 20. Anzahl der Augen-zu Momente am Tag und in der Nacht bei UWS, MCS und CC Patienten. CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins; UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - bei einseitiger Testung.

Um die Verteilung der Augen-zu Momente genauer zu untersuchen wurde die Anzahl der Augen-zu Momente innerhalb der Patientengruppe pro Stunde betrachtet (Abbildung 21).

Bei CC Patienten trat Augen-zu Aktivität vor allem in der Nacht (20.00-08.00 Uhr) auf. Die Augen-zu Aktivität nahm über die Nacht hinweg zu und erreichte ihr Maximum um 06.00 Uhr. Sie nahm erst leicht (bis 07.00 Uhr) und anschließend rapide (bis 08.00 Uhr auf MW = ca. 40/120) ab. Über den Tagesverlauf blieb die Augen-zu Aktivität pro Stunde stets unter 50% (MW = ca. 60/120). Mit ihrem Maximum um 10.00 Uhr und ihrem Minimum zwischen 17.00 und 18.00 Uhr.

Bei MCS Patienten zeigte sich eine mehrgipflige Verteilung der Augen-zu Aktivität mit einem Maximum am Tag und einem in der Nacht. Die Augen-zu Aktivität erreichte ihr Minimum um 07.00 Uhr. Von diesem Minimum (MW = ca. 40/120) stieg sie über den Morgen hin an und erreichte um 13.00 Uhr ihr Maximum. Von dort aus sank die Augen-zu Aktivität bis 16.00 Uhr ab (MW = ca. 45/120). Die Augen-zu Aktivität stieg bis 18.00 Uhr leicht an, überschritt aber den Schwellenwert von 50% (MW = 60/120) nicht. Um 19.00 Uhr fiel die Augen-zu Aktivität leicht ab, bevor sie um 20.00 Uhr rapide anstieg und um 24.00 Uhr ihr Maximum erreichte. Von hier aus fiel die Augen-zu Aktivität bis 07.00 Uhr stetig ab.

Bei UWS Patienten zeigte sich ein schwer interpretierbarer Kurvenverlauf. Die Augen-zu Aktivität in der Nacht unterschied sich kaum von der Augen-zu Aktivität am Tag. Untertags waren kaum deutliche Maxima und Minima zu beobachten (MW = [40/12; 50/120]). Ein leichtes Absinken der Augen-zu Aktivität um 14.00 Uhr mit nachfolgendem Anstieg um 15.00 Uhr war zu beobachten. Zum Abend hin (ab 18.00 Uhr) kam es zu einer Zunahme der Augen-zu Aktivität, die ihr Maximum um 20.00 Uhr erreichte (MW = ca. 65/120).

Während der Nacht (20.00-08.00) waren nur minimale Schwankungen in der Augen-zu Aktivität zu beobachten (MW = [30/120; 60/120]). Von 20.00 Uhr fiel die Augen-zu Aktivität bis 23.00 Uhr ab und stieg bis 01.00 Uhr wieder leicht an. Von 01.00 Uhr bis 04.00 Uhr sank die Augen-zu Aktivität ab, stieg bis 06.00 Uhr leicht an (MW = ca. 40/120), sank bis 07.00 Uhr leicht ab (MW = ca. 35/120) und stieg zum Tag hin (08.00 Uhr) wieder leicht an.

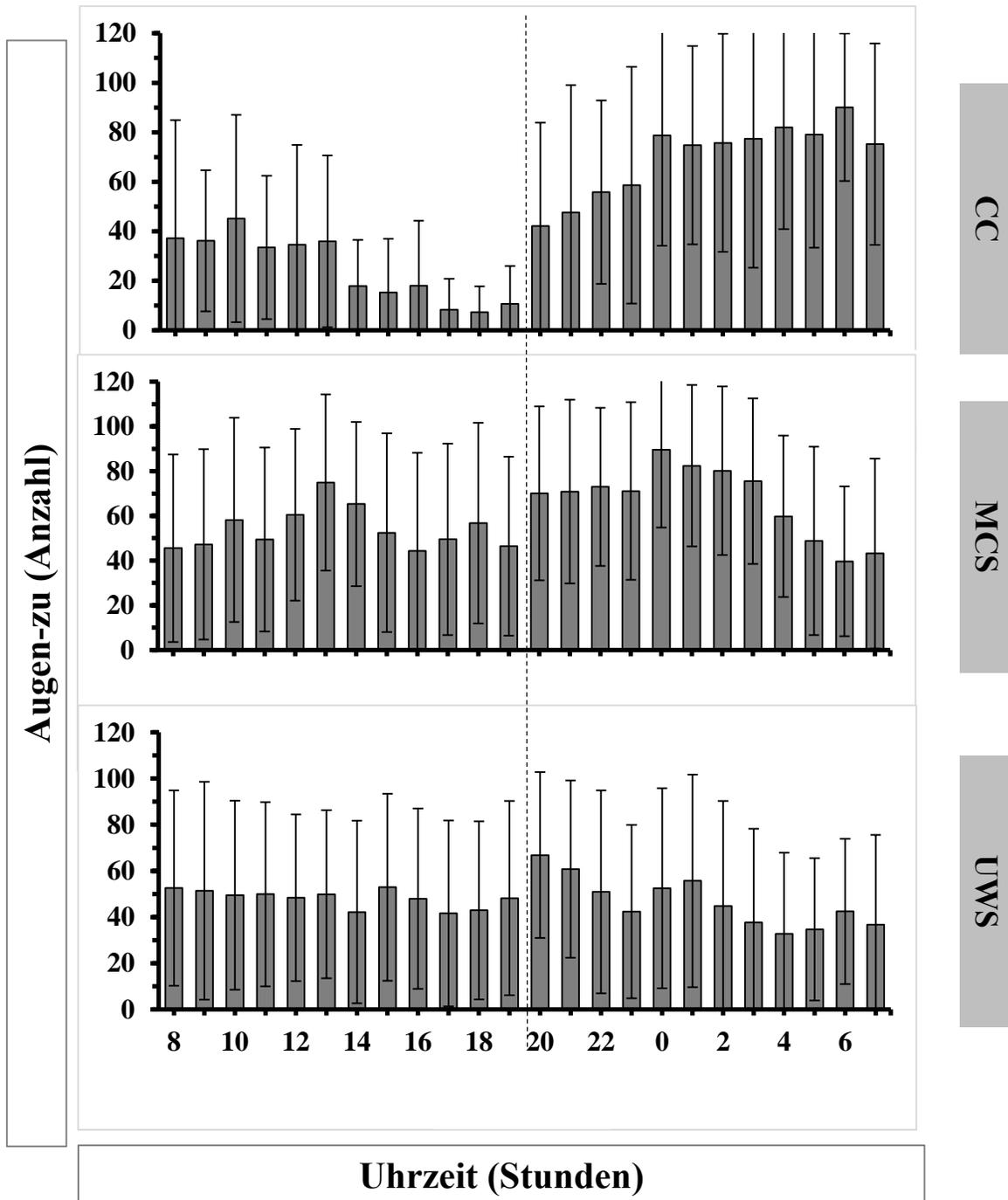


Abbildung 21. Anzahl der Augen-zu Momente (MW ± SD) pro Stunde. Differenziert nach Patientengruppe. CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins; UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit; Tag-Nacht-Übergang (20.00 Uhr) ist gekennzeichnet durch gestrichelte, vertikale Linie.

3.1.1.2 Anzahl der Wechsel zwischen Augen-auf und Augen-zu zur Bestimmung der Stabilität des behavioralen Schlafes

In Analogie zu der Anzahl der Augen-zu Momente wurde die Anzahl der Wechsel zwischen Augen-auf und Augen-zu Momenten untersucht (Abbildung 22).

Die einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (Tageszeit: Tag, Nacht) und dem Zwischensubjektfaktor Patientengruppe zeigte keine signifikanten Tageszeitunterschiede in Bezug auf die abhängige Variable (Anzahl der Wechsel zwischen Augen auf und zu) und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf die abhängige Variable.

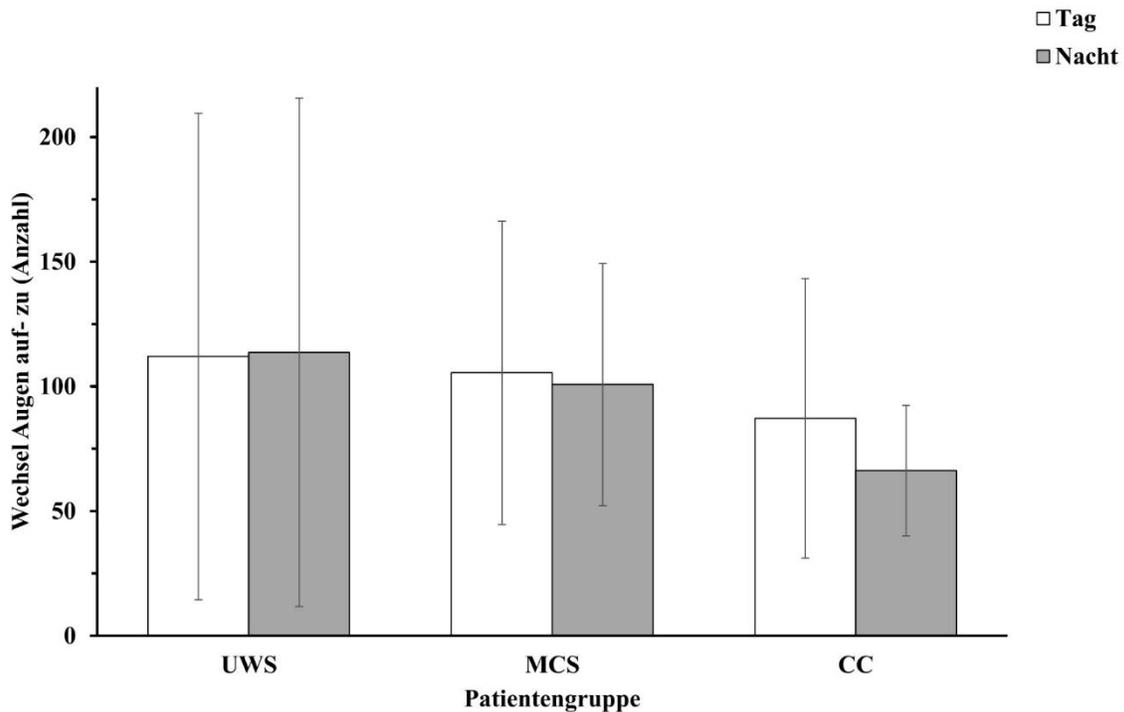


Abbildung 22. Anzahl der Wechsel zwischen Augen-auf und Augen-zu in den einzelnen Patientengruppen. Differenziert nach Tag und Nacht. CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins; UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ - bei einseitiger Testung.

3.1.2 Verteilung der elektrophysiologischen Schlafphasen

Es wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung gerechnet, um Unterschiede zwischen der Schlafmenge in der Nacht und am Tag in den Patientengruppen festzustellen (Abbildung 23). Die Voraussetzungen der Normalverteilung und der Varianzhomogenität waren erfüllt.

Es wurde eine Interaktion ($F(2,39) = 8,19; p = 0.001; \eta^2 = ,30$) zwischen der Patientengruppe (UWS, MCS, CC) und Tageszeit (Tag, Nacht) deutlich.

Der Haupteffekt von Tageszeit ($F(2,39) = 2.59, p < 0.001, \eta^2 = .42$) wurde folglich nicht interpretiert und es wurden die Einzelvergleiche für den Faktor Tageszeit in den Patientengruppen gerechnet.

Bei CC Patienten zeigte sich eine größere Schlafmenge in der Nacht ($MW = 369,15; SD = 93,03$) als am Tag ($MW = 95,00; SD = 76,78$), ($t(9) = 6,21; p < .001, d = 1,96$).

Auch bei MCS Patienten zeigten sich Unterschiede zwischen der Schlafmenge am Tag und in der Nacht ($t(15) = 3,04; p = .008, d = 0,76$), mit einer größeren Schlafmenge in der Nacht ($MW = 239; SD = 110,17$) als am Tag ($MW = 97,90, SD = 24,47$).

Bei UWS Patienten hingegen zeigte sich kein Unterschied zwischen Tag und Nacht in Bezug auf die Anzahl der Augen-zu Momente ($t(15) = ,76; p = ,46; d = 0,19$).

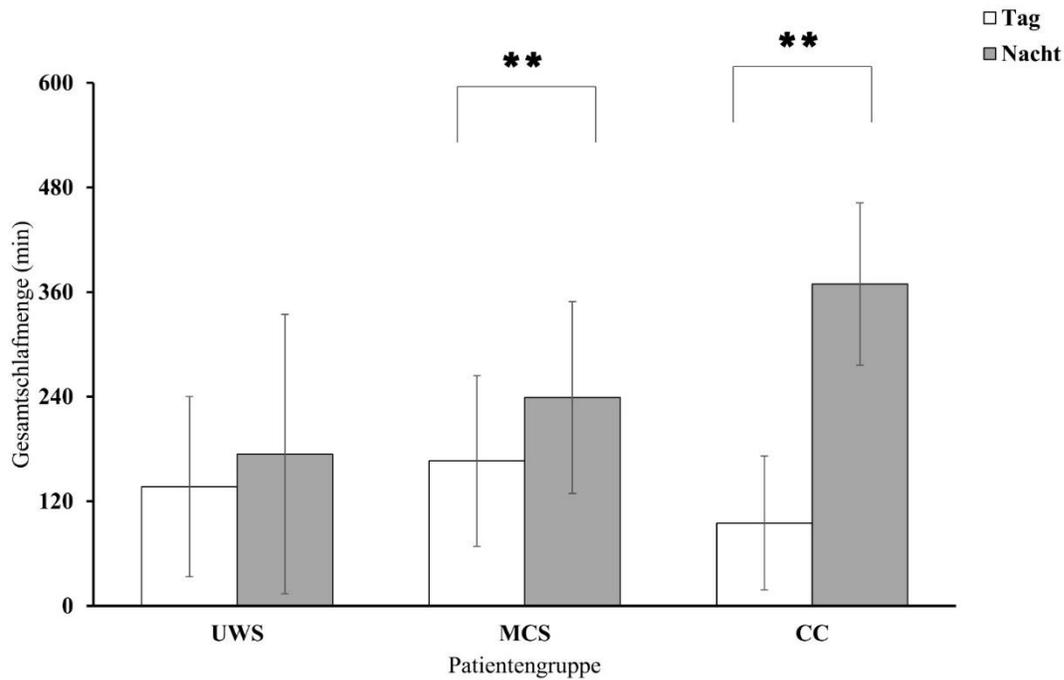


Abbildung 23. Gesamtschlafmenge in den Patientengruppen differenziert nach Tag und Nacht. CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins; UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ - bei einseitiger Testung.

Es wurde der Anteil der Patienten, die Schlaf auf elektrophysiologischer Ebene zeigen (in regelmäßigen Zeitabschnitten von 30s) analysiert, um die Verteilung der elektrophysiologischen Schlafphasen, zu untersuchen (Abbildung 24). Beobachtungen werden, differenziert nach Patientengruppe, nachfolgend beschrieben.

Bei CC Patienten zeigte sich ein deutlicher Fokus der Schlafaktivität in der Nacht (20.00-08.00 Uhr) im Gegensatz zum Tag (08.00-20.00 Uhr). Am Morgen (08.00-10.00 Uhr) war der Großteil der Patienten (ca. 75%) wach. Zur Mittagszeit (12.00-13.00 Uhr) stieg der Anteil der schlafenden Patienten leicht an, blieb aber unter 50%. Der Anteil der schlafenden Patienten nahm über den Tagesverlauf hin ab und es waren teils alle CC Patienten wach. Über die Nacht hinweg stieg der Anteil der schlafenden Patienten an und erreichte um 06.00 Uhr sein Maximum (ca. 75%) bevor er bis 08.00 Uhr abfiel (ca. 25%).

Bei MCS Patienten zeigten sich geringe Unterschiede im Anteil der schlafenden Patienten zwischen Tag und Nacht. Am Morgen (08.00-10.00 Uhr) stieg der Anteil der Schlafenden leicht an (ca. 50%), fiel nachfolgend wieder ab (ca. 10%) und stieg wieder an bis er mittags (12 -14 Uhr) sein Maximum (ca. 70 %) erreichte. Über den weiteren Tagesverlauf sank der Anteil der schlafenden Patienten, mit leichten Schwankungen (ca. 20- 40%), bis zum Abend auf 0 % ab. Über die Nacht hinweg stieg der Anteil der schlafenden Patienten mehrgipflig an. Zum Ende der Nacht sank der Anteil der Schlafenden ab (ca. 20%).

Bei UWS Patienten lag der Anteil der schlafenden Patienten stets bei maximal 50%. Es zeigten sich kaum Unterschiede zwischen Tag und Nacht. Am Morgen (08.00-09.00 Uhr) erreichte der Anteil der schlafenden Patienten sein Tagesmaximum. Er sank zum Mittag hin ab (ca. 25 %) und blieb über den weiteren Tagesverlauf mit kurzen Ausnahmen bei diesem niedrigen Anteil. Zum Abend hin (18.00 Uhr) nahm der Anteil der schlafenden Patienten leicht zu. Über die Nacht hinweg stieg der Anteil der schlafenden Patienten zunächst leicht an, fiel dann zum frühen Morgen (06.00 Uhr) hin stark ab (ca. 15%) und stieg anschließend wieder an.

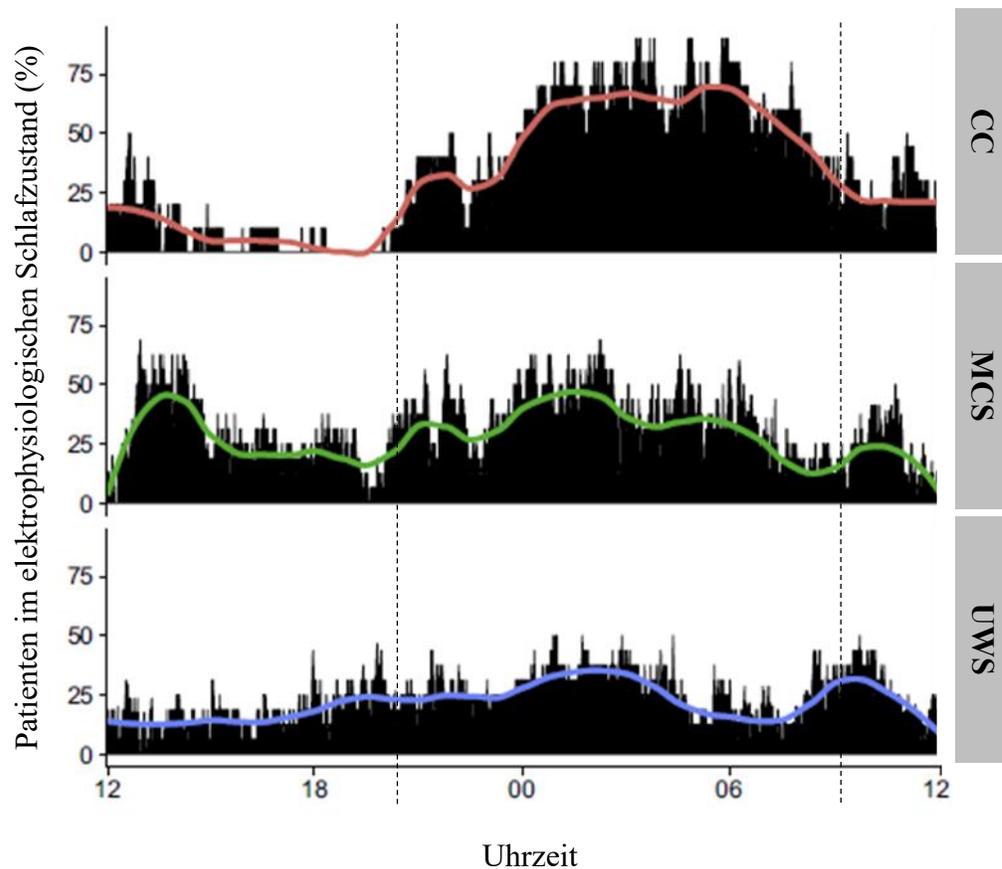
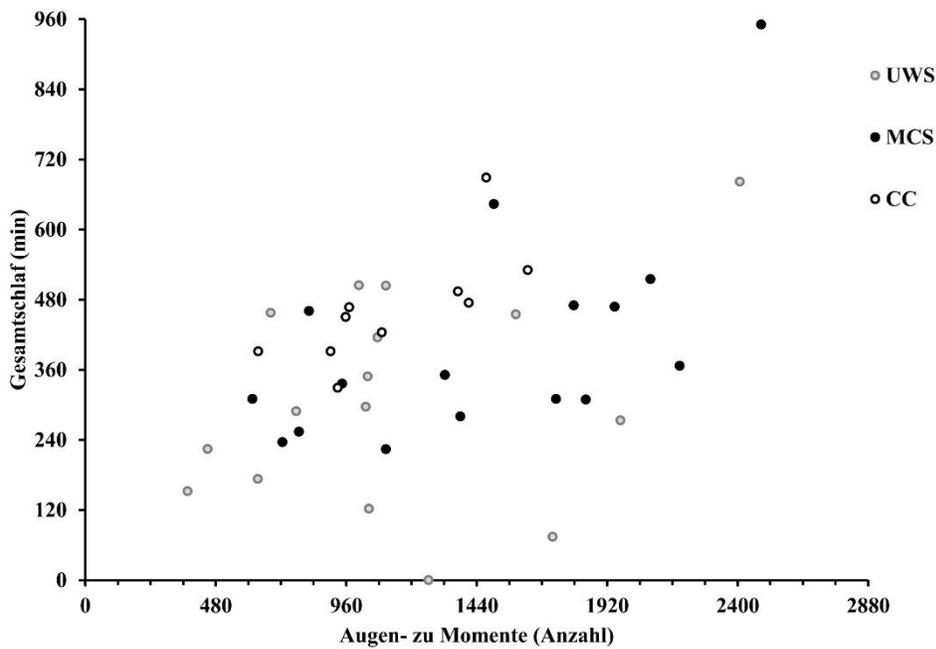


Abbildung 24. Prozentuale Häufigkeit von elektrophysiologischen Schlaf im 24 h Verlauf, differenziert nach Patientengruppe. Modifiziert nach Kotchoubey & Pavlov (2018) mit Erlaubnis des Elsevier Verlages. Tag-Nacht-Übergänge sind gekennzeichnet durch gestrichelte, vertikale Linie. CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins; UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit.

3.1.3 Zusammenhang zwischen behavioralen und elektrophysiologischen Schlafphasen

Es wurde der Zusammenhang zwischen behavioralem (Augen-zu) und elektrophysiologischem Schlaf (Gesamtschlafzeit) untersucht (Abbildung 25).

Es zeigte sich (bei einseitiger Testung) ein positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl der Augen-zu Momente und der Gesamtschlafdauer ($r_p(42) = .47, p = .001$).



Es ist zusammenfassend festzustellen, dass sich zwischen den Patientengruppen Unterschiede auf behavioraler und elektrophysiologischer Ebene in Bezug auf die Schlafverteilung zeigten.

Die Patientengruppen unterschieden sich nicht in der behavioralen Gesamtschlafmenge (Anzahl an Augen-zu Momenten). Aber Unterschiede in der Tag- Nacht Verteilung der behavioralen Schlafphasen wurden deutlich. CC und MCS Patienten zeigten mehr behavioralen Schlaf in der Nacht als am Tag. Bei UWS Patienten wurde allerdings kein Unterschied in Bezug auf die behaviorale Schlafverteilung zwischen Tag und Nacht deutlich.

In der stundenweisen Auswertung der Daten zeigte sich bei CC Patienten ein deutlicher Tag – Nacht Unterschied mit einer Augen-zu Aktivität unter 50% am Tag. Der Maximalwert für den Tag wurde am Vormittag (10.00 Uhr) und der Minimalwert am frühen Abend (17.00 - 18.00 Uhr), erreicht. Bei MCS Patienten wurde eine zweigipflige Verteilung der Augen-zu Aktivität über Tag und Nacht mit einem Maximalwert am Tag (13.00 Uhr) und einem in der Nacht (24.00 Uhr) deutlich. Bei UWS Patienten zeigten sich kaum Unterschiede über den Tag - Nacht- Verlauf in der Schlafhäufigkeit. Die höchste Schlafprävalenz wurde am Morgen (08.00-09.00 Uhr) gefunden. In Bezug auf die Stabilität des behavioralen Schlafes (Wechsel zwischen Augen auf und zu) wurden keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen oder der Tageszeit (Tag, Nacht) deutlich.

Auch auf elektrophysiologischer Ebene wurden Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf die Tag- Nacht Verteilung von Schlafphasen deutlich. Analog zum behavioralen Schlaf zeigten CC und MCS Patienten mehr elektrophysiologische Schlafmenge in der Nacht als am Tag. Bei UWS Patienten wurden allerdings keine Unterschiede in Bezug auf die elektrophysiologische Schlafmenge zwischen Tag und Nacht deutlich.

In der epochenweisen Analyse des Patientenanteils mit elektrophysiologischen Schlafmustern zeigten sich Unterschiede in der Schlafverteilung zwischen den Patientengruppen. Bei CC Patienten zeigte sich eine Schlafpräferenz in der Nacht mit ihrem Maximum am frühen Morgen (06.00 Uhr). Bei MCS Patienten wurden geringe Tag- Nacht Unterschiede deutlich. Das Tagesmaximum wurde zur Mittagszeit (12.00 – 14 Uhr) erzielt. Ein niedrigerer Anteil an Schlafenden wurde am frühen und späten Nachmittag gefunden. Bei UWS Patienten zeigten sich kaum Unterschiede im Anteil der Schlafenden zwischen Tag und Nacht. Das Tagesmaximum wurde am Morgen (08.00-09.00 Uhr) gefunden.

Es wurde zudem, unter Einbezug aller Patientengruppen, ein positiver Zusammenhang zwischen der behavioralen Gesamtschlafmenge (Anzahl Augen- zu) und der elektrophysiologischen Gesamtschlafmenge gefunden.

3.2 Elektrophysiologische Unterschiede zwischen den Patientengruppen

3.2.1 Allgemeine Beschreibung des Schlafes in der Studienstichprobe

Fehlende Werte ergaben sich bei Erneuerung der Elektroden. Diese wurden zügig und eine nach der anderen erneuert, sodass kaum komplette Ausfallzeiten vorhanden waren.

Die Elektroden wurden vor allem vor oder nach Pflegemaßnahmen erneuert, sodass vermutet wird, dass der Patient zu diesen Zeitpunkten wach war. Entsprechend wurden Epochen, in denen kein elektrophysiologisches Signal vorhanden war, als wach klassifiziert.

Für die statistische Analyse der elektrophysiologischen Schlafdaten wurde zunächst der gesamte Aufzeichnungszeitraum (i.e. 24 h) betrachtet.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kommt es altersabhängig zu Veränderungen im Schlaf. Um den Zusammenhang zwischen Alter und Schlafveränderungen im vorliegenden Datensatz zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen zwischen Alter und Gesamtschlafmenge sowie zwischen Alter und Schlafmenge in den einzelnen Schlafstadien durchgeführt. Es wurde dabei keine signifikante Korrelation zwischen Alter und der Gesamtschlafmenge gefunden ($p > .05$). Es fand sich jedoch ein Zusammenhang zwischen Alter und der SWS-Schlafmenge (Abbildung 26). Das Alter der Patienten und die SWS-Schlafmenge waren dabei negativ korreliert ($r_p(42) = -.48, p = .001$). Zwischen den anderen Schlafstadien und dem Alter wurden keine Korrelationen deutlich.

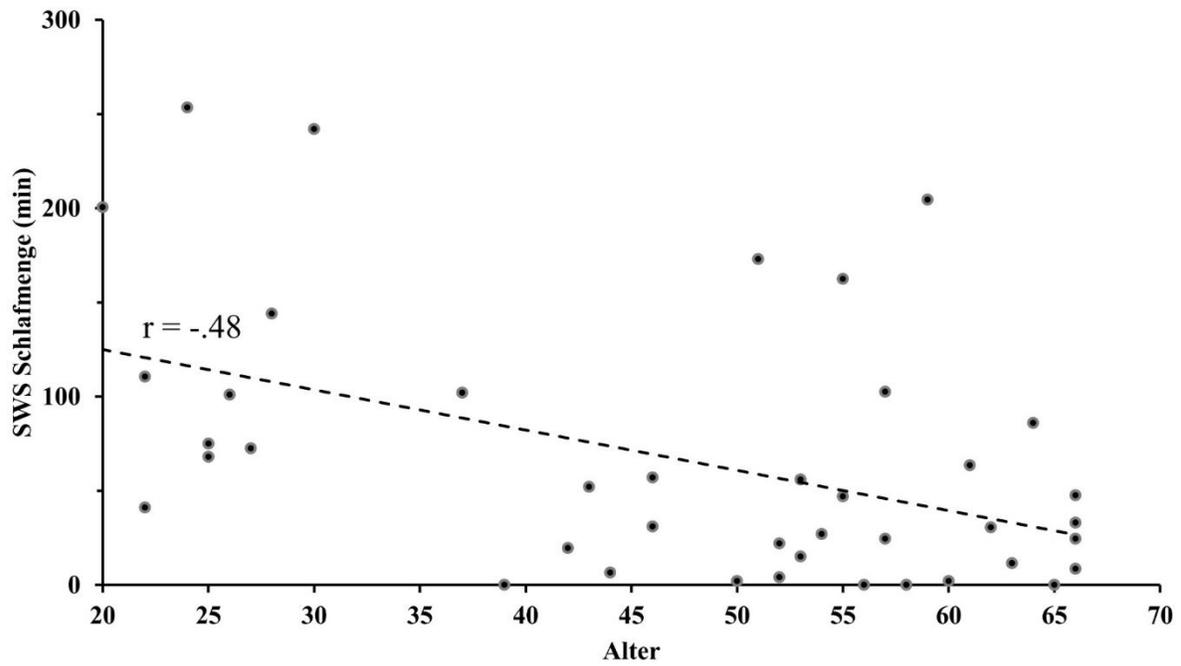


Abbildung 26. Zusammenhang zwischen Alter und SWS (Slow Wave Sleep) Schlafmenge.

Da in der untersuchten Stichprobe jedoch zwischen den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Variable Alter vorlag, wurden keine statistischen Verfahren zur Kontrolle des Faktors Alter im Datensatz angewendet.

Bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zeigten sich Auffälligkeiten in der Schlafverteilung, dem Wechsel zwischen den einzelnen Schlafstadien (*Abbildung 27*) und der elektrophysiologischen Schlafstruktur (*Abbildung 27*).

Bei zwei Patienten waren in der Nacht keine Schlafstadien feststellbar, dafür aber am Tag (*Abbildung 27*, Hypnogramm oben). Bei manchen Patienten traten Schlafstadien am Tag und in der Nacht auf (*Abbildung 27*, Hypnogramm mittig) und bei andere Patienten zeigte sich eine Schlafpräferenz in der Nacht (*Abbildung 27*, Hypnogramm unten).

Es wurden meist plötzliche Übergänge zwischen Schlaf- und Wachphasen (u.a. Wach- REM) und den einzelnen Schlafstadien, sowie häufige Wechsel (*Abbildung 27*, Hypnogramm mittig) deutlich.

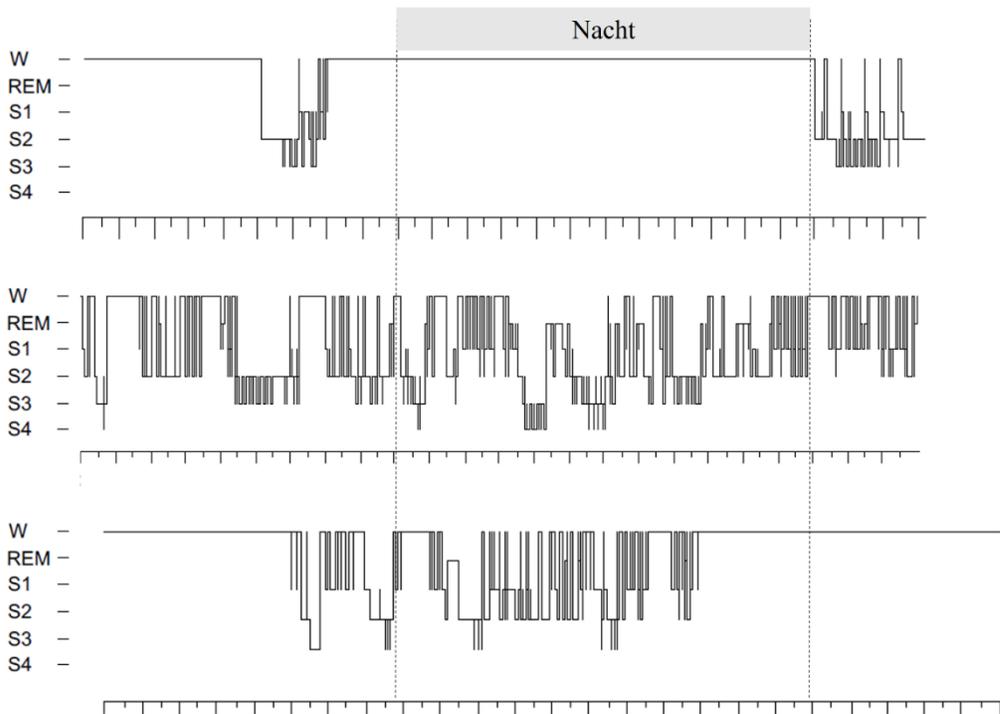


Abbildung 27. Exemplarische Hypnogramme von drei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen. Beginn (20.00 Uhr) und Ende (08.00 Uhr) der Nacht sind gekennzeichnet durch graue, gestrichelte Linie.

Auf elektrophysiologischer Ebene war zudem festzustellen, dass einige Patienten im Schlafstadium S2 keine oder kaum charakteristische Schlafspindeln zeigten (Abbildung 28).

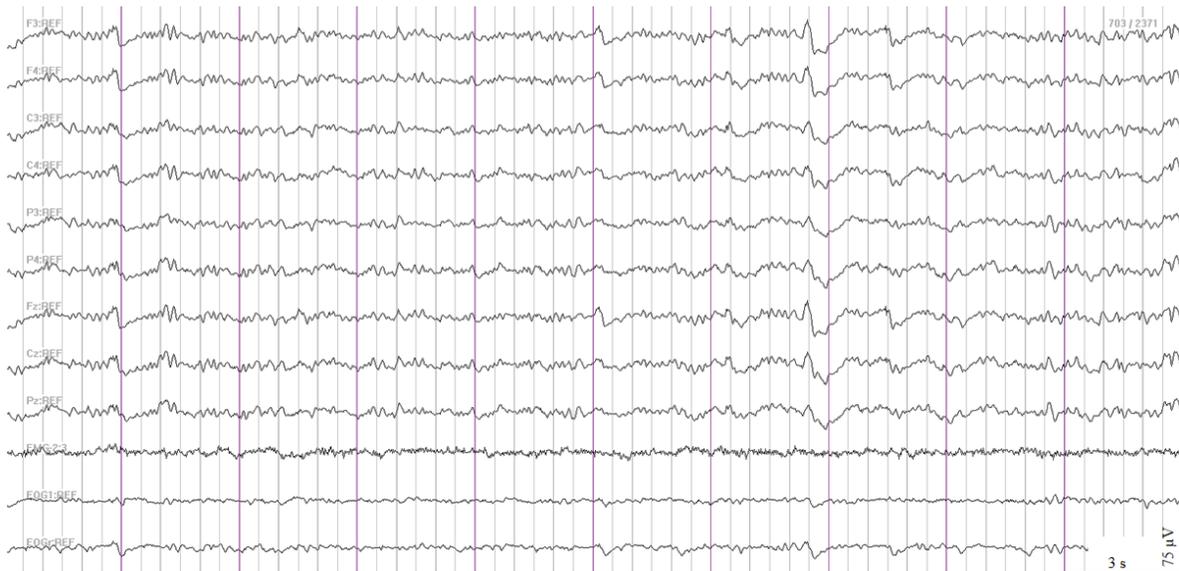


Abbildung 28. Schlafstadium S2 ohne Schlafspindeln bei einem MCS Patienten. Der Bildausschnitt stellt eine Schlafepoche (30s) dar. Zeitliche Unterteilung durch vertikale Linien (dicke, rosa Linien= 3s Abstand; dünne, schwarze Linien = 0,5 s Abstand). Kanäle wurden in der folgenden Reihenfolge abgebildet: F3, F4, C3, C4, P3, P4, Fz, Cz, Pz, EMG, EOG1, EOG2.

3.2.2 Unterschiede in Bezug auf die Schlafstadien

Ein Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, schlafbezogene Unterschiede zwischen UWS, MCS und CC Patienten zu bestimmen. Dafür wurden die polysomnographischen Daten der Patienten zunächst auf das Vorhandensein der einzelnen Schlafstadien überprüft (Tabelle 11).

Es fiel auf, dass in der CC die Schlafstadien S1, S2, SWS und REM bei allen Patienten vorhanden waren, dies aber nicht bei UWS und MCS Patienten der Fall war.

Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich im Schlafstadium REM ($H(2) = 8.05, p = .018$). Dabei unterschieden sich UWS und MCS ($U = 88, p = .035$), sowie UWS und CC ($U = 50, p = .030$) signifikant.

Tabelle 11. Häufigkeiten der einzelnen Schlafstadien innerhalb der Patientengruppen UWS, MCS, CC).

Gesamt (N=42)	UWS (n=16)	MCS (n=16)	CC (n=10)	Unterschiedsvergleich (Kruskal- Wallis- Test)
S1	15 (93,75%)	16 (100%)	10 (100%)	$H(2) = 1.63, p = .444$
S2	15 (93,75%)	16 (100%)	10 (100%)	$H(2) = 1.63, p = .444$
SWS	14 (87,50%)	15 (93,75%)	10 (100%)	$H(2) = 1.35, p = .509$
REM	10 (62,50%)	14 (87,50%)	10 (100%)	$H(2) = 8.05, p = .018$
				UWS – MCS*: $U = 88, p = .035$
				UWS – CC*: $U = 50, p = .030$
				MCS – CC: n.s.

Anmerkung. Absolute Häufigkeiten wurden angegeben und relative Häufigkeiten in Klammern dahinter. S1 = Stadium 1; S2 = Stadium 2; SWS = Slow Wave Sleep; REM = Rapid Eye Movement Sleep; CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Zustand des minimalen Bewusstseins; UWS, Zustand der reaktionsloser Wachheit; n.s.= nicht signifikant; * $p < .05$; ** $p < .01$ – bei zweiseitiger Testung.

Nachfolgend wurden die Patienten in Bezug auf die Dauer des Gesamtschlafes und die Dauer der einzelnen Schlafstadien hin verglichen. Dafür wurden einfaktorielle Varianzanalysen mit dem entsprechenden Schlafaspekt als abhängige Variable und der Patientengruppe als Zwischensubjektfaktor gerechnet. Als Zeitraum wurden der Tag, die Nacht oder der gesamte Aufzeichnungszeitraum (24 h) betrachtet.

Die Varianzanalyse nimmt als Voraussetzungen normalverteilte Fehlerkomponenten und homogene Fehlervarianzen an. Diese Annahmen wurden über den Kolmogorov- Smirnov Test und Levene Test geprüft. Die Voraussetzung der normalverteilten Fehlerkomponenten wurde nicht in allen Patientengruppen für alle untersuchten Variablen erreicht. Die Voraussetzung der homogenen Fehlervarianzen wurde stets erfüllt. Da die Varianzanalyse gegenüber Verletzungen ihrer Voraussetzungen jedoch recht robust ist (Bortz, 2005) und eine Stichprobe ($n > 10$) untersucht wurde, fanden in der Analyse dennoch parametrische Verfahren ihre Anwendung.

Zunächst wurden die Schlafdaten für die Nacht analysiert (Abbildung 29). Es wurde deutlich, dass sich die Patientengruppen in der nächtlichen Gesamtschlafzeit unterschieden ($F(2, 39) = 7.11, p = .002, \eta^2 = .267$). UWS Patienten verbrachten dabei signifikant mehr Zeit im Wachzustand ($M = 538.85$ min, $SD = 162.89$ min), als CC Patienten ($M = 346.70$ min, $SD = 92.50$ min; $t(23.88) = 3.83, p = .001$). Es wurden Unterschiede in Bezug auf die Schlafstadien S1 ($F(2, 39) = 3.93, p = .028, \eta^2 = .168$), S2 ($F(2, 39) = 4.09, p = .025, \eta^2 = .173$) und REM-Schlaf ($F(2, 39) = 9.43, p < .001, \eta^2 = .326$) in der Nacht deutlich.

Bei nachfolgenden Einzelvergleichen für unabhängige Stichproben zeigte sich, dass MCS Patienten ($M = 57.78, SD = 36.10$) mehr Zeit im Schlafstadium S1 als UWS Patienten ($M = 25.66, SD = 31.82$) verbrachten ($t(30) = -2.67, p = .012, d = 0.94$). Zudem verbrachten CC Patienten ($M = 166.55, SD = 64.92$) mehr Zeit im Schlafstadium S2 als UWS Patienten ($M = 93.91, SD = 119.43, t(24) = -2.49, p = .020, d = 0.76$) und sowohl UWS ($M = 7.03, SD = 14.88$), als auch MCS ($M = 23.00, SD = 27.45$) Patienten verbrachten weniger Zeit im REM Schlaf, als CC Patienten ($M = 47.15, SD = 25.54; t(24) = -5.09, p < .001, d = 1.92; t(24) = -2.24, p = .035, d = 0.91$).

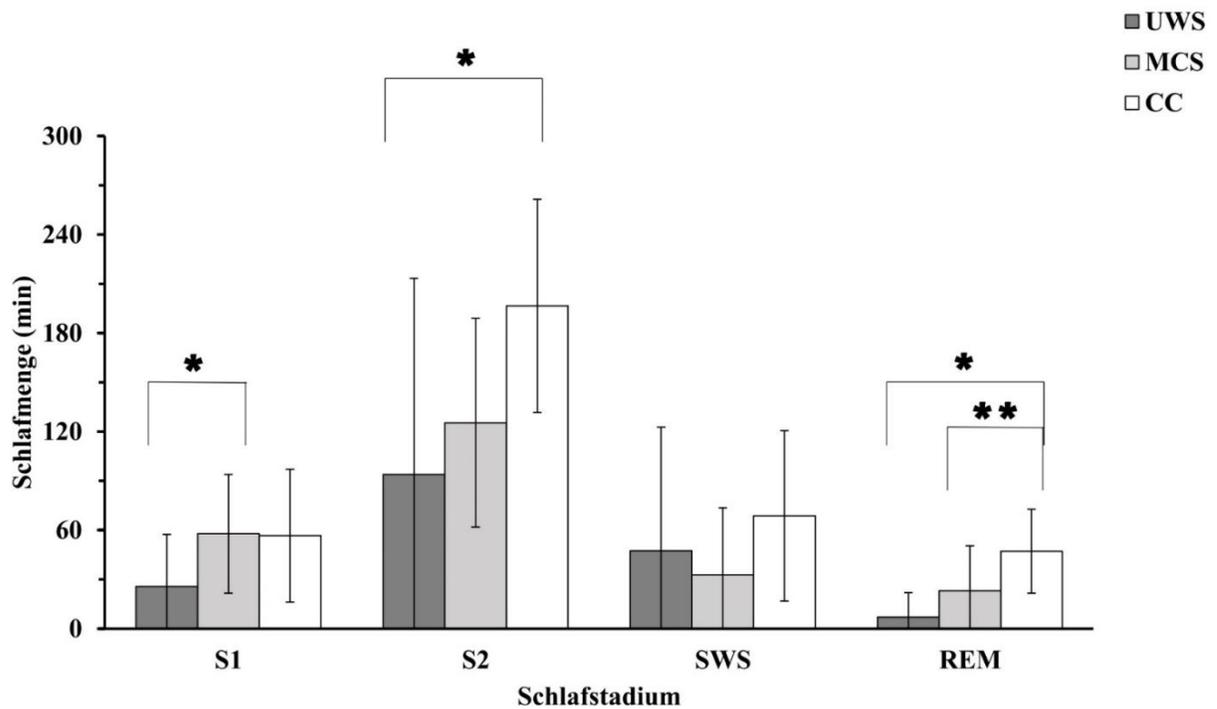


Abbildung 29. Schlafmenge in den einzelnen Schlafstadien in der Nacht. Differenziert nach Patientengruppe. S1 = Stadium 1; S2 = Stadium 2; SWS = Slow Wave Sleep; REM = Rapid Eye Movement Sleep; CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins; UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit; n.s.= nicht signifikant * $p < .05$, ** $p < .01$ - bei zweiseitiger Testung.

Zudem wurde die elektrophysiologische Schlafmenge bei Tag untersucht (*Abbildung 30*).

In der Analyse der elektrophysiologischen Daten bei Tag zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Patientengruppen in der Menge des S1, des S2, des SWS und des REM Schlafes ($p > .05$).

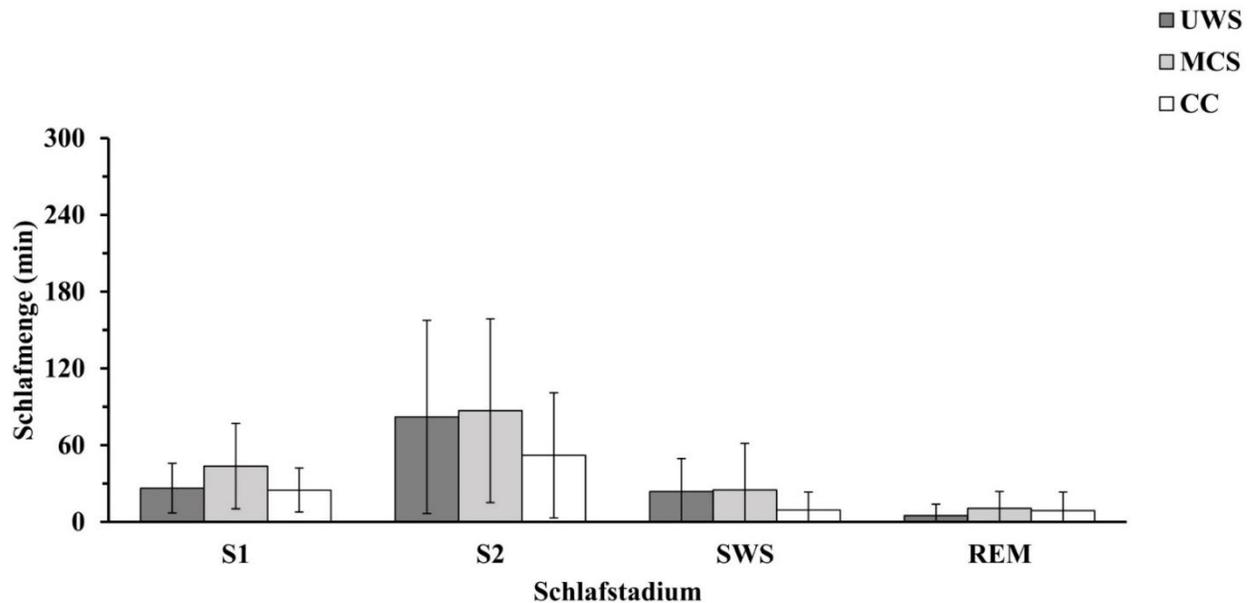


Abbildung 30. Schlafmenge in den einzelnen Schlafstadien am Tag. Differenziert nach Patientengruppe. S1 = Stadium 1; S2 = Stadium 2; SWS = Slow Wave Sleep; REM = Rapid Eye Movement Sleep; CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins; UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit; n.s.= nicht signifikant * $p < .05$, ** $p < .01$ - bei zweiseitiger Testung.

Anschließend wurde der gesamte Aufzeichnungszeitraum betrachtet (Tabelle 12).

Über den gesamten Aufzeichnungszeitraum zeigten sich Unterschiede in Bezug auf das Schlafstadium S1 ($F(2, 39) = 3.36, p = .045, \eta^2 = .147$). MCS Patienten ($M = 101.41$ min, $SD = 67.23$ min) verbrachten im Vergleich zu UWS Patienten ($M = 51.97$ min, $SD = 42.50$ min) mehr Zeit im Schlafstadium S1 ($t(30) = -2.49, p = .019, d = 0.88$). Zudem zeigten sich Unterschiede in Bezug auf das Schlafstadium REM ($F(2, 39) = 7.41, p = .002, \eta^2 = .275$). UWS Patienten ($M = 11.73$ min, $SD = 18.76$ min) verbrachten weniger Zeit im REM Schlaf als dies bei Patienten in der CC ($M = 55.95$ min, $SD = 28.67$ min; $t(13,87) = -4.32, p = .001, d = 1.83$) der Fall war.

Tabelle 12. Gesamtschlafmenge und Schlafmenge in den einzelnen Schlafstadien über den 24h Zeitraum. Differenziert nach Patientengruppe.

Dauer in Minuten (MW \pm SD)	UWS (n=16)	MCS (n=16)	CC (n=10)	Sign. (ANOVA, t-Test)
TST	310,72 \pm 184,28	405,28 \pm 185,21	464,15 \pm 98,09	$F(2, 39) = 2.76, p = .075$
S1*	51,97 \pm 42,50	101,41 \pm 67,23	81,55 \pm 46,79	$F(2, 39) = 3.36, p = .045$ UWS- MCS*: $t(30) = -2.49, p = .019$ UWS – CC: $t(24) = -1.66, p = .110$ MCS – CC: $t(24) = .82, p = .423$
S2	175,84 \pm 147,54	212,34 \pm 117,25	248,60 \pm 79,10	$F(2, 39) = 1.10, p = .342$
SWS	71,03 \pm 78,79	57,84 \pm 70,33	78,05 \pm 53,19	$F(2, 39) = .28, p = .755$
REM*	11,88 \pm 18,76	33,69 $\pm 35,95$	55,95 $\pm 28,67$	$F(2, 39) = 7.41, p = .002$ UWS- MCS*: $t(24) = -2.15, p = .040$ UWS – CC***: $t(13,87) = -4.32, p < .001$ MCS – CC: $t(24) = -1.65, p = .111$

Anmerkung. TST = Gesamtschlafzeit; S1 = Stadium 1; S2 = Stadium 2; SWS = Slow Wave Sleep; REM = Rapid Eye Movement Sleep; CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins; UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit; n.s. = nicht signifikant * $p < .05$, ** $p < .01$ - bei zweiseitiger Testung.

Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei Betrachtung der gesamten Aufzeichnungszeit von 24 h, schlafstadienbezogene Unterschiede zwischen den Patientengruppen deutlich werden. UWS Patienten unterscheiden sich dabei in Bezug auf das Schlafstadium S1 von MCS Patienten und in Bezug auf das Schlafstadium REM von MCS und CC Patienten. Einige schlafbezogene Unterschiede, die bei ausschließlicher Betrachtung der Nacht auftreten, relativieren sich bei Betrachtung des 24h- Zeitraums.

3.2.3 Unterschiede in Bezug auf Schlafspindeln

Zwischen den Patientengruppen wurden das Vorhandensein und die Eigenschaften der Schlafspindeln, die im Schlafstadium S2 und im SWS detektiert wurden, an Hand des Kruskal Wallis und des Mann Whitney U Test verglichen (Tabelle 13).

Es wurde im Vergleich deutlich, dass sich die Patientengruppen im Vorhandensein von Schlafspindeln ($H(2) = 8.60, p = .014$) unterschieden. Dabei zeigten weniger UWS Patienten Schlafspindeln (44 %) als dies bei CC Patienten (100%) der Fall war.

Zur weiteren Analyse von Schlafspindeleigenschaften wurden ausschließlich die Patienten mit Schlafspindeln eingeschlossen.

In den Analysen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf die Anzahl der Schlafspindeln deutlich.

Die Patientengruppen unterschieden sich in Bezug auf die Amplitude der Schlafspindeln ($H(2) = 15.39, p < .001$). UWS Patienten ($Mdn = 7.99, R = 9.95$) zeigten eine signifikant niedrigere Amplitude als CC Patienten ($Mdn = 19.75, R = 19.44; U = 1.00, p = .001, r = -.80$). Auch MCS Patienten ($Mdn = 9.42, R = 12.49$) zeigten eine signifikant niedrigere Amplitude als CC Patienten ($U = 11.00, p = .002, r = -.68$).

Zudem wurde die Schlafspindeldichte im Schlafstadium S2 zwischen den Patientengruppen verglichen (Tabelle 13). CC Patienten ($Mdn = 3.14, R = 2.46$) zeigten eine signifikant höhere Spindeldichte im Schlafstadium S2 als UWS Patienten ($Mdn = 1.70, R = 3.29; U = 10.00, p = .02, r = -.59$).

Tabelle 13. Spindelhäufigkeiten und Charakteristika (Mdn ± R). Differenziert nach Patientengruppe.

Schlafspindeln	UWS (n=16)	MCS (n=16)	CC (n=10)	Sign. (Kruskal Wallis und Mann Whitney U Test)
Vorhandensein (%)*	7 (44 %)	11 (69 %)	10 (100%)	$H(2) = 8.60, p = .01$ UWS – MCS : $U = 96.00, p = .16, r = -.025$ UWS – CC**: $U = 35.00, p < .01, r = -.56$ MCS – CC : $U = 55.00, p = .05, r = -.38$
Anzahl (n)	481 ± 1059	433 ± 1004	977 ± 1504	$H(2) = 3.90, p = .14$
Zentrale Frequenz (Hz)	14.00 ± .50	14.00 ±1.00	14.00 2.00	n.r.
Amplitude (µV)*	7.99 ± 9.95	9.42 ± 12.49	19.75 ± 19.44	$H(2) = 15.39, p < .001$ UWS – MCS : $U = 22.00, p = .14, r = -.35$ UWS – CC**: $U = 1.00, p = .001, r = -.80$ MCS – CC**: $U = 11.00, p = .002, r = -.68$
Schlafspindeldichte (im Schlafstadium S2)	1.70 ± 3.29	1.80 ± 3.05	3.14 ± 2.46	$H(2) = 5.83, p = .05$ UWS – MCS : $U = 35.00, p = .75, r = -.07$ UWS – CC*: $U = 10.00, p = .02, r = -.59$ MCS – CC : $U = 31.00, p = .09, r = -.37$
Peak-to-Peak Dauer (s)	.76 ± .22	.75 ± .26	.76 ± .23	n.r.

Anmerkung. CC = klinische Kontrollgruppe; MCS = Syndrom des minimalen Bewusstseins; UWS = Zustand der reaktionslosen Wachheit; n.s.= nicht signifikant * $p < .05$, ** $p < .01$ - bei zweiseitiger Testung.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in der Datenauswertung allgemein Auffälligkeiten in Bezug auf die Schlafverteilung und die elektrophysiologische Aktivität bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen deutlich wurden. Es zeigten sich zudem Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf das Vorhandensein und die Menge einzelner Schlafstadien und dem Auftreten sowie der Menge und Beschaffenheit von Schlafspindeln.

Die Patientengruppen waren in Bezug auf die Variable Alter vergleichbar und Zusammenhänge in den Daten zwischen Alter und Schlafmenge wurden ausschließlich in Bezug auf die Schlafstadien des SWS (S3 und S4) gefunden.

In den Hypnogrammen der Patienten zeigten sich teils Auffälligkeiten in der Schlafverteilung (Tag- Nacht Schlafpräferenz), dem Wechsel zwischen den Schlafstadien, sowie der elektrophysiologischen Schlafstruktur (Fehlen von Schlafspindeln im Schlafstadium S2). Nicht alle UWS und MCS Patienten zeigten alle Schlafstadien. Es wurde ein Unterschied zwischen UWS und CC Patienten sowie zwischen UWS und MCS Patienten in Bezug auf das Vorhandensein von REM-Schlaf gefunden.

In der Analyse der elektrophysiologischen Aktivität in der Nacht zeigte sich, dass UWS Patienten mehr Zeit wach verbrachten als CC Patienten. Es wurden zudem Unterschiede in Bezug auf die in den Schlafstadien S1, S2 und REM verbrachte Zeit deutlich. UWS Patienten verbrachten weniger Zeit im Schlafstadium S1 als MCS Patienten und weniger Zeit in den Schlafstadien S2 und REM als CC Patienten. In der Analyse der elektrophysiologischen Aktivität am Tag zeigten sich keine Unterschiede in der Zeit, die von den einzelnen Patientengruppen in den Schlafstadien verbracht wurde. Bei der Analyse des gesamten Aufzeichnungszeitraums (24 h) zeigten sich Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf die Schlafstadien S1 und REM. UWS Patienten verbrachten weniger Zeit im Schlafstadium S1 als MCS Patienten und weniger Zeit im Schlafstadium REM als CC Patienten.

Die Patientengruppen unterschieden sich im Anteil der Patienten, die Schlafspindeln zeigten. Ein signifikant geringerer Anteil an UWS Patienten hatte dabei Schlafspindeln als dies in der Gruppe der CC Patienten der Fall war. Die Patientengruppen zeigen zudem Unterschiede bezüglich der Schlafspindeldichte. CC Patienten zeigten eine höhere Schlafspindeldichte als UWS Patienten. Auch zeigten sich Unterschiede in der Beschaffenheit der Schlafspindeln, so hatten sowohl UWS, als auch MCS Patienten eine niedrigere Schlafspindelamplitude als CC Patienten.

3.3 Zusammenhänge zwischen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten

3.3.1 Zusammenhang zwischen behavioralen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten

Zunächst wurden auf behavioraler Ebene Zusammenhänge zwischen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand (CRSr-Wert) der Patienten untersucht (Tabelle 14). Die Spearman Rang Korrelation zeigte einen positiven Zusammenhang ($r_s(32) = .49, p < .01$) zwischen dem Nacht-Tag Verhältnis und dem Wert auf der Arousal Skala an.

Zwischen den anderen behavioralen Schlafmarkern (Augen- zu Anzahl, Wechsel zwischen Augen- auf und Augen-zu), dem CRSr Gesamtwert und den anderen Subskalen (Auditive Fkt, visuelle Fkt, motorische Fkt, oromotorische/ verbale Fkt und kommun. Skala) wurde keine signifikante Korrelation gefunden.

Tabelle 14. Behaviorale Schlafanzeichen (Augen-zu Anzahl, Nacht- Tag Verhältnis und Wechsel zwischen Augen- zu und Augen auf) und CRS-r Gesamtwert und Subskalen

	CRS- r						
	Augen- zu Gesam t-wert	Auditive Fkt	Visuelle Fkt	Motorische Fkt	Oromotorisch e/ verbale Fkt	Kommun. Skala	Arousal Skala
Anzahl	.05	-.28	.03	.18	.09	.09	-.24.
Nacht -Tag Verhältnis	.25	-.13	.05	.17	.02	.18.	.49**
Wechsel zwischen Augen auf- und zu	-.02	.12	.06.	-.01	.18	.23	-.19

Anmerkung. * $p < .05$, ** $p < .01$ - bei zweiseitiger Testung.

3.3.2 Zusammenhänge zwischen elektrophysiologischen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten

Auch auf elektrophysiologischer Ebene wurden Zusammenhänge zwischen den Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten (CRSr) untersucht.

Hierfür wurden die Schlafmenge in den einzelnen Schlafstadien und Schlafspindeleigenschaften in Relation mit der Bewusstseins einschätzung (CRSr) der Patienten gesetzt.

3.3.2.1 Zusammenhänge zwischen den Schlafstadien und dem Bewusstseinszustand der Patienten

Zusammenhänge zwischen Schlafstadien und dem Bewusstseinszustand der Patienten wurden über Korrelationsanalysen nach Spearman untersucht.

Die Zeit im Schlafstadium S1 über 24h korrelierte mit dem CRSr Gesamtwert und dem Wert der Kommunikationsskala (entsprechend $r_s(42) = .402, p = .023$ und $.356, p = .045$, beidseitige Testung, Tabelle 15).

Vorliegende Studien haben eine signifikante Korrelation zwischen der REM-Schlafmenge und dem CRSr Wert gefunden. Entsprechend wurde dieser Zusammenhang bei einseitiger Testung in der Studienstichprobe überprüft. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Bewusstseinszustand und der REM-Schlafmenge ($r_s(42) = .310, p = .043$).

Tabelle 15. Korrelationen zwischen CRS-r Wert und Schlafmenge (Menge in einzelnen Schlafstadien oder Gesamtschlafmenge).

Schlafmenge	CRS- r						
	Gesamt- wert	Auditive Fkt	Visuelle Fkt	Motorische Fkt	Oromotorische/ verbale Fkt	Kommun. Skala	Arousal Skala
S1	.40*	.33	.22	.22	.22	.36*	-.06
S2	.07	.24	.21	.12	.14	.03	-.08
SWS	-.14	-.25	-.02	-.10	-.10	-.20	-.07
REM	.31	.18	.22	.23	.21	.24	.10
TST	.02	-.23	.13	.02	.11	.01	-.12

Anmerkung. S1 = Stadium 1; S2 = Stadium 2; SWS = Slow Wave Sleep; REM = Rapid Eye Movement Sleep; TST = Gesamtschlafzeit; *p < .05, **p < .01 - bei zweiseitiger Testung.

Schlafstadien, bei denen sich bei zweiseitiger Testung in der Gesamtübersicht eine positive Korrelation mit dem CRSr Gesamtwert zeigte, wurden einer detaillierteren Analyse unterzogen, indem die Korrelation differenziert nach Tag- und Nachtschlaf untersucht wurde (Abbildung 31). Auf eine Trendlinie in der grafischen Darstellung wurde verzichtet, da in der Korrelation nach Rängen gerechnet wurde (Korrelation nach Spearman). In der differenzierten Analyse wurde ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen der Schlafmenge im Schlafstadium S1 in der Nacht und dem CRSr Gesamtwert ($r_s(42) = .524, p = .002$) gefunden. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Schlafmenge im Schlafstadium S1 am Tag und dem CRSr Gesamtwert ($r_s(42) = .289, p = .109$) gefunden.

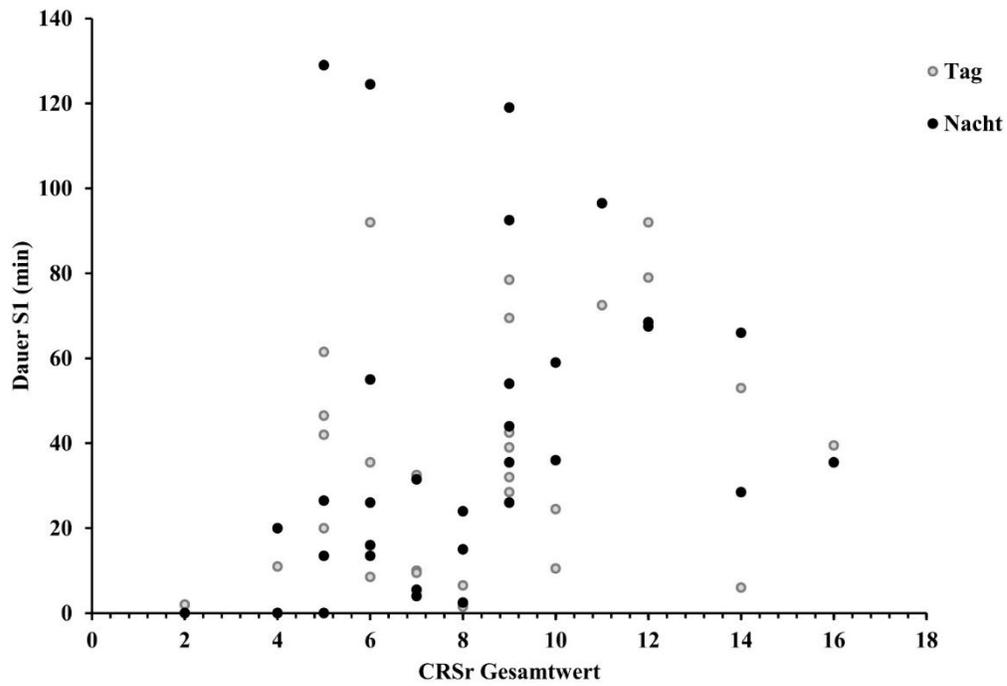


Abbildung 31. Punktdiagramm CRS-r Gesamtwert und Menge im Schlafstadium S1. Differenziert zwischen Tag und Nacht.

3.3.2.2 Zusammenhänge zwischen Schlafspindeln und dem Bewusstseinszustand der Patienten

Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen Schlafspindeleigenschaften und dem CRS-r Gesamtwert oder den CRS-r Subkalenwerten gefunden ($p > .05$).

Tabelle 16. Korrelationsanalysen zwischen Schlafspindeleigenschaften und CRS-r Gesamt- und Subskalenwerten.

Schlaf- spindel	CRS- r						
	Gesamt- wert	Auditive Fkt	Visuelle Fkt	Motorische Fkt	Oromotorische/ verbale Fkt	Kommun. Skala	Arousal Skala
Anzahl ¹	-.22	-.30	.02	-.07	.06	-.10	-.06
Dichte ²	.04	-.08	-.10	.34	-.10	.10	.20
Dauer ²	.12	.33	-.01	-.06	-.05	.03	.15
Amplitude ²	.37	.22	.10	.17	-.31	.05	.40

Anmerkung. * $p < .05$, ** $p < .01$; 1 = einseitige Testung, 2 = zweiseitige Testung

Zusammenfassend wird festgestellt, dass Zusammenhänge zwischen den behavioralen sowie elektrophysiologischen Schlafdaten der Patienten und ihrem Bewusstseinszustand gefunden wurden.

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen den behavioralen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Nacht – Tag- Differenz und dem Wert auf der Arousskala (CRS-r Subkala).

Auf elektrophysiologischer Ebene wurden Zusammenhänge zwischen der in den Schlafstadien verbrachten Zeit und dem Bewusstseinszustand der Patienten gefunden. Ein positiver Zusammenhang zwischen dem Schlafstadium S1 und dem CRS-r Gesamtwert sowie dem Wert auf der Kommunikationsskala (CRS-r Subkala) wurden gefunden. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der S1 Schlafmenge in der Nacht und dem CRS-r Gesamtwert. Der Zusammenhang zwischen REM-Schlafdauer und CRSr Gesamtwert konnte zudem, bei einseitiger Testung, bestätigt werden.

Es wurden keine Zusammenhänge zwischen Schlafspindeleigenschaften und dem Bewusstseinszustand der Patienten gefunden.

4 Diskussion

Eine korrekte diagnostische Einschätzung des Bewusstseinszustandes vom Patienten ist von entscheidender Bedeutung, da diese einen großen Einfluss auf den Patienten und dessen Umfeld hat. Die Messinstrumente, die aktuell in der diagnostischen Routine verwendet werden, erfassen den Bewusstseinszustand der Patienten aber nur unzureichend. Es wird vermutet, dass über eine bessere Kenntnis des Schlafes bei DOC Patienten Verbesserungen in der Diagnosestellung erzielt werden können (Bekinschtein et al., 2009). Indem die Verteilung der Schlaf- und Wachphasen untersucht wird, könnten günstige Zeitfenster zur behavioralen Evaluation oder für aufgabengebundene Messungen (z.B. ERP, fMRI) bestimmt werden. Zudem könnte Schlaf als unabhängiger Marker für den Bewusstseinszustand genutzt werden.

In den letzten Jahren ist die Anzahl der Studien, die Schlaf bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen untersuchen, stark angestiegen. Der Großteil der bisher veröffentlichten Studien zeigt jedoch methodische Mängel (Kotchoubey & Pavlov, 2018b; Kotchoubey & Pavlov, 2018a; Wielek et al., 2018).

Elektrophysiologische Aufzeichnungen bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen gestalten sich, u.a. aufgrund von Unruhe und thermische Dysregulation der Patienten, häufig schwierig (Cologan & Schabus et al., 2010). Entsprechend ist die für die Analysen verwendete Datenbasis häufig von wechselhafter Qualität.

Es existieren keine allgemeingültigen Anpassungen der Schlafkriterien auf die Patientenpopulation. In der Datenauswertung bei bisherigen Veröffentlichungen wurde meist nur geprüft, ob die einzelnen Schlafstadien vorhanden waren (Arnaldi et al., 2016; Rossi Sebastiano et al., 2015) oder es wurden rein automatisierte Verfahren verwendet (Wisłowska et al., 2017). Aus diesen Ergebnissen können allerdings nur eingeschränkt Schlussfolgerungen gezogen werden und ein Vergleich mit Patienten ohne Bewusstseins Einschränkung fällt schwer.

In der Tat wurde bisher in noch keiner Studie der Schlaf von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen mit dem einer klinischen Kontrollgruppe (Patienten ohne Bewusstseins Einschränkung mit äquivalenten Umgebungsbedingungen) verglichen.

Zudem zeigen sich in der Auswerteroutine der Daten bei vielen Studien Mängel. So wird in kaum einer Publikation beschrieben, dass die Auswerter gegenüber den klinischen Daten der Patienten verblindet waren (Kotchoubey & Pavlov, 2018a). Auch die Schlafspindel detektion wurde in den seltensten Fällen unter Berücksichtigung der Schlafphasen durchgeführt.

Über die Verteilung der Schlafstadien bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen über den 24h Zyklus ist zudem wenig bekannt.

Ziel der vorliegenden Studie war es die Schlafkriterien nach Rechtschaffen und Kales (1968) auf die Studienpopulation anzupassen und anhand dieser Kriterien zum einen die Verteilung des Schlafes bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen über den 24h- Zyklus, unter Einbezug einer klinischen Kontrollgruppe, zu untersuchen. Zum anderen sollten Zusammenhänge zwischen dem Bewusstseinszustand der Patienten und Schlafeigenschaften untersucht werden.

Der Schlaf der Patienten wurde für die Analysen auf behavioraler Ebene (i.e. Anzahl der Augen-zu Momente, Wechsel zwischen Augen-zu und Augen-auf) und auf elektrophysiologischer Ebene (i.e. Schlafstadien, Schlafspindeln) untersucht.

4.1 Zirkadiane Verteilung von Schlafphasen in den einzelnen Patientengruppen

Zwischen den Patientengruppen wurden Unterschiede auf behavioraler und auf elektrophysiologischer Ebene bezüglich der Schlafverteilung deutlich.

Auf behavioraler Ebene unterschieden sich die Patientengruppen zwar nicht in ihrer Gesamtschlafmenge, allerdings wurden Unterschiede bezüglich ihrer Tag- Nacht Verteilung von Schlafphasen deutlich. So zeigten CC und MCS Patienten erwartungsgemäß mehr Schlaf in der Nacht als am Tag. Bei UWS Patienten zeigte sich allerdings keine Präferenz zum Nachtschlaf.

Die Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen bekräftigen die behavioralen Ergebnisse, indem sie die Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf die Tag-Nacht Verteilung von Schlafphasen deutlich machen. Analog zum behavioralen Schlaf zeigten CC und MCS Patienten auch auf elektrophysiologischer Ebene eine höhere Schlafmenge in der Nacht als am Tag. Auch hier wurde allerdings bei UWS Patienten kein Unterschied in Bezug auf die Schlafmenge zwischen Tag und Nacht gefunden.

Auch Studien, die Körpertemperaturschwankungen bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörung untersucht haben, deuten darauf hin, dass bei Patienten mit besserem Bewusstseinszustand und geringerer Pathologie eher ein stabiler zirkadianer Rhythmus vorhanden ist (Blume et al., 2015; Bekinschtein et al., 2009). Ebenso wurden bei Aktigraphiemessungen in bisherigen Studien vor allem Auffälligkeiten in der Schlaf-Wach-Verteilung von UWS Patienten deutlich (Cologan et al., 2013; Cruse et al., 2013).

Die Ergebnisse sind im Einklang mit vorangehenden Studien, bei denen auf elektrophysiologischer Ebene der zirkadiane Rhythmus von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen untersucht wurde. Auffälligkeiten in der Schlafstadienverteilung über Tag- und Nacht wurden in diesen Studien teils als ein Indiz für das Ausmaß der Hirnschädigung der Patienten betrachtet (u.a. Isono et al., 2002). Es zeigten sich zudem auch Unterschiede zwischen den Patientengruppen, indem UWS Patienten im Gegensatz zu MCS Patienten einen geringeren Unterschied im SWS Anteil zwischen Tag und Nacht hatten (Wislowska et al., 2017).

Im Gegensatz zu vorangehenden Studien schließt die vorliegende Arbeit eine klinische Kontrollgruppe ein. Einflussfaktoren der Krankenhausumgebung wie z.B. veränderte Licht- und Lärmbedingungen, sowie nächtliche Störungen durch Pflegemaßnahmen (Korompeli et al., 2017) werden somit berücksichtigt. Aus dem Vergleich der polysomnographischen Daten von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen mit denen von Patienten ohne Bewusstseins Einschränkung,

lässt sich somit schlussfolgern, dass die Krankenhausumgebung zwar von einer häuslichen Schlafumgebung abweicht, diese aber nicht die zirkadiane Verschiebung des Schlafes bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen erklärt. Es kann also weiterhin vermutet werden (Kotchoubey & Pavlov, 2018a), dass endogene Faktoren (d.h. die zugrunde liegende Hirnschädigung) für den veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen verantwortlich sind. Eine Erklärung für die veränderte zirkadiane Rhythmik bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen könnte zudem auch eine verminderte Sensitivität gegenüber Zeitgebern und sozialen Hinweisreizen (z.B. Pflegemaßnahmen) sein. Indem diese Hinweise vom Patienten nicht zuverlässig wahrgenommen werden, könnte es entsprechend zu einer Verschiebung der Schlafphasen kommen.

Bei einer detaillierteren Auswertung der zirkadianen Schlafverteilung in der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der stundenweisen Betrachtung bei CC Patienten ein deutlicher Tag – Nacht Unterschied mit einer Augen-zu Aktivität unter 50% am Tag. Der Maximalwert für den Tag wurde am Vormittag (10.00 Uhr) und der Minimalwert am frühen Abend (17.00/18.00 Uhr) erreicht. Trotz geringem Bewegungsniveau und Krankenhausumgebung bleibt also der Fokus auf der Nacht für den Schlaf weitestgehend erhalten. Bei MCS Patienten zeigte sich eine zweigipflige Verteilung der Augen-zu Aktivität über Tag und Nacht, mit einem Maximalwert am Tag (13.00 Uhr) und einem in der Nacht (24.00 Uhr). Es kommt bei MCS Patienten, also im Vergleich zu CC Patienten zu einer teilweisen Verschiebung des Schlafes in den Tag und in der Folge zu einem reduzierten Schlaffokus in der Nacht. Bei UWS Patienten zeigte sich kaum Variabilität über den Tag – Nacht-Verlauf. Das Tagesmaximum wurde am Morgen (08.00-09.00 Uhr) gefunden. Insgesamt kann festgestellt werden, dass auf behavioraler Ebene Unterschiede zwischen den Patientengruppen darin gefunden wurden, wann beliebte Schlaf-oder Wachzeitfenster sind.

Auch die elektrophysiologischen Schlafdaten wurden epochenweise analysiert, um Unterschiede in der Schlafverteilung genauer zu untersuchen. Dabei zeigte sich bei CC Patienten erwartungskonform eine Schlafpräferenz in der Nacht, mit ihrem Maximum am frühen Morgen (06.00 Uhr). Bei MCS Patienten wurden geringe Tag- Nacht Unterschiede deutlich, dennoch mit erhaltenem Schlafschwerpunkt in der Nacht. Das Tagesmaximum für Schlaf wurde in dieser Patientengruppe zur Mittagszeit (12.00 – 14 Uhr) erzielt. Ein niedrigerer Anteil an Schlafenden wurde am frühen und späten Nachmittag gefunden. Bei UWS Patienten hingegen zeigten sich kaum Unterschiede im Anteil der Schlafenden zwischen Tag und Nacht. Das Tagesmaximum wurde am Morgen (08.00-09.00 Uhr) gefunden. Ein niedrigerer Anteil lag am Mittag und Nachmittag vor.

Zur Differenzierung von UWS und MCS Patienten macht es folglich Sinn, Messungen zu Zeiten durchzuführen, die sowohl für MCS als auch für UWS Patienten günstige Zeitfenster darstellen. In der vorliegenden Studie wurden bei UWS und MCS Patienten die Zeitfenster 06.00-07.00 Uhr und 16.00- 17.00 Uhr als Zeiten, zu denen viele Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen behaviorale und elektrophysiologische Anzeichen von Wachheit zeigen ermittelt. Es wird vermutet, dass diese Zeitfenster folglich besonders geeignet für aufgabengebundene Messung sind. In den Zeitfenstern 15.00 Uhr und 20.00-04.00 Uhr hingegen zeigen viele Patienten behaviorale und elektrophysiologische Schlafanzeichen. Es wird entsprechend vermutet, dass die Zeiträume 06.00- 07.00 Uhr und 16.00- 17.00 Uhr für aufgabengebundene Messungen besonders geeignet sind. Diese Aussage ist gut vereinbar mit der aktuellen Studienlage, die tageszeitabhängige Unterschiede in Bezug auf die Leistungsfähigkeit in verschiedenen Aufgaben (i.e. CRSr Messung, Blickfolgebewegung) zeigt (Candelieri, Cortese, Dolce, Riganello, & Sannita, 2011; Cortese et al., 2015).

Zusammenfassend ist in Bezug auf die zeitliche Verteilung der Schlafphasen festzuhalten, dass fast alle untersuchten Patienten Anzeichen von Schlaf gezeigt haben und sich in allen Patientengruppen ein positiver Zusammenhang zwischen der behavioralen Gesamtschlafmenge (Anzahl Augen- zu) und der elektrophysiologischen Gesamtschlafmenge, zeigte. Bei einigen Patienten fanden allerdings Schlafphasen ausschließlich untertags statt. Für die Untersuchung des Schlafes bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ist es also dringend nötig sich nicht nur auf die PSG- Untersuchung der Nacht zu beschränken.

Auffälligkeiten in der Verteilung der Schlafphasen wurden nicht nur in den beschriebenen Extremfällen festgestellt. So zeigte der Vergleich zwischen Tag und Nacht in Bezug auf die behavioralen und elektrophysiologischen Schlafphasen keinen Unterschied. Die Datenlage legt nahe, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass der Patient vor allem untertags wach ist und in der Nacht schläft.

Genau davon wird aber in der diagnostischen Einschätzung über die aufgabengebundene Untersuchung des Patienten ausgegangen. Die Untersuchungen werden untertags, in der Regel zu einem vorgegebenen Zeitfenster, durchgeführt. Es wird dabei vernachlässigt, dass Schlafzeiten untertags bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen häufig sind. Es ist zwar bekannt, dass vor allem auch MCS Patienten bezüglich ihres Bewusstseinszustandes über den Tag hin weg schwanken (Giacino, 2004) und eine wiederholte Messung zu unterschiedlichen Tageszeiten sinnvoll ist (Cortese et al., 2015; Wannez et al., 2017). Dies ist in der praktischen Anwendung

jedoch gerade bei akuten Patienten kaum möglich, da die Patienten eine Vielzahl an Therapieeinheiten (z.B. Ergotherapie, Physiotherapie) im Rahmen der Rehabilitationstherapie haben.

Um Zeitfenster zu ermitteln, zu denen der Patient in einer aufgabengebundenen Messung seine beste Leistung zeigen kann, ist eine Kenntnis seiner Schlaf-Wach Verteilung also sehr hilfreich. Die Messungen können so zu Zeitfenstern durchgeführt werden, zu denen das Arousallevel des Patienten hoch ist und er dementsprechend seine beste Leistungsfähigkeit hat.

Über die genaue Kenntnis der zirkadianen Schlafverteilung des einzelnen Patienten kann also eine Verbesserung der aufgabengebundenen Evaluation erwartet werden (u.a. Verhaltensevaluation).

Um die konkreten Auswirkungen der Schwankungen in der Vigilanz auf das Ergebnis in der aufgabengebundenen Evaluation zu zeigen, sind noch weitere Studien erforderlich. Zudem sind Studien, die über das 24h Zeitfenster hinausgehen wichtig, um die beschriebenen zirkadianen Verschiebungen genauer zu untersuchen und ihre Regelmäßigkeit zu prüfen.

4.2 Elektrophysiologische Unterschiede zwischen den Patientengruppen

Die Patientengruppen waren in Bezug auf die Variable Alter vergleichbar und Zusammenhänge zwischen Alter und Schlafmenge wurden ausschließlich in Bezug auf die Schlafstadien des Slow Wave Sleep (S3 und S4) gefunden.

Bei der Datenauswertung wurden allgemein Auffälligkeiten in Bezug auf die Schlafverteilung und elektrophysiologische Aktivität bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen deutlich. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit vorangehenden Studien, die unter anderem auch ein fraktioniertes Schlafmuster mit teils langen Wachphasen in der Nacht und Ausbleiben spezifischer Schlafmuster gefunden haben (u.a. Arnaldi et al., 2016; Pavlov et al., 2017).

In der vorliegenden Studie wurden bei den untersuchten Patienten anhand ihrer Hypnogramme Auffälligkeiten in der Schlafverteilung (Tag- Nacht Schlafpräferenz) und dem Wechsel zwischen den Schlafstadien entdeckt.

Besonderheiten in der Schlafverteilung wurden ebenso bei Isono et al. (2002) berichtet, und Auffälligkeiten im Wechsel zwischen den einzelnen Schlafstadien finden sich auch beschrieben in den Artikeln von Pavlov et al. (2017) und Rossi Sebastiano et al. (2018).

Zudem zeigten sich in den Daten, bezüglich der allgemeinen elektrophysiologischen Schlafstruktur (u.a. Fehlen von Schlafspindeln im Schlafstadium S2), Auffälligkeiten. Diese Abweichungen in Bezug auf die elektrophysiologische Schlafstruktur sind im Einklang mit vorangehenden Studien. Auffälligkeiten in Bezug auf Schlafspindeln und K-komplexe, sowie REM Schlaf wurden unter anderem auch in den Studien von Pavlov et al. (2017) und von Aricò et al. (2015) beschrieben.

In der Analyse der Prävalenz und der Schlafdauer in den einzelnen Schlafstadien über den 24-h Zyklus zeigten sich Besonderheiten in den untersuchten Patientengruppen. Nicht alle UWS und MCS Patienten zeigten alle Schlafstadien. So wurde beispielsweise ein Unterschied zwischen UWS und CC Patienten, sowie zwischen UWS und MCS Patienten in Bezug auf das Vorhandensein von REM-Schlaf, gefunden. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den Studien von Pavlov et al. (2017) und Isono et al. (2002) und legt die Hypothese nahe, dass das Vorhandensein von Schlafstadien ein diagnostischer Hinweis zur Einschätzung des Bewusstseinszustandes von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen sein kann und zugleich, dass eine weitere Differenzierung innerhalb der Patientengruppen (Kotchoubey & Pavlov, 2018a) sinnvoll ist.

Um die Fehleinschätzung des Schlafes von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen, die eine reine Betrachtung des Nachtschlafes mit sich bringen würde, zu veranschaulichen, wurden in der vorliegenden Studie separate Analysen für Tag und Nacht, sowie für den gesamten Aufzeichnungszeitraum von 24-h durchgeführt. In der Analyse der nächtlichen elektrophysiologischen Daten zeigte sich, dass UWS Patienten mehr Zeit wach verbrachten als CC Patienten. Unterschiede in den Schlafstadien S1, S2 und REM wurden außerdem deutlich. UWS Patienten verbrachten zudem weniger Zeit im Schlafstadium S1 als MCS Patienten und weniger Zeit in den Schlafstadien S2 und REM als CC Patienten. Bei Analyse der elektrophysiologischen Aktivität am Tag zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen in Bezug auf die Schlafstadien.

Wurde der gesamten Aufzeichnungszeitraums (24 h) betrachtet, zeigten sich allerdings nur Unterschiede zwischen den Patientengruppen bezüglich der Schlafstadien S1 und REM. Dabei unterschieden sich UWS Patienten von den anderen beiden Patientengruppen, indem sie weniger Zeit im Schlafstadium S1 als MCS Patienten verbrachten, sowie weniger Zeit im Schlafstadium REM verbrachten als CC Patienten.

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass eine reine Betrachtung des nächtlichen Schlafes zu einer Überschätzung der schlafbezogenen Unterschiede zwischen den Patientengruppen führt. Bei Betrachtung des gesamten Aufzeichnungszeitraums bleiben lediglich Unterschiede in Bezug auf das Schlafstadium S1 und REM erhalten.

Im Gegensatz zur Studie von Aricò et al. (2015) wurde in der vorliegenden Studie herausgefunden, dass MCS Patienten mehr Zeit im Schlafstadium S1 verbrachten. Diese unterschiedlichen Ergebnisse können vermutlich vor allem über Unterschiede in den verwendeten Auswertekriterien erklärt werden. So wurden in der vorliegenden Studie die Kriterien zur Schlafstadieneinteilung an die Patientengruppe angepasst. Dabei wurde unter anderem das Kriterium zur Vergabe des Schlafstadiums S2 gelockert, sodass dieses auch bei Abwesenheit von Schlafspindeln und K-komplexen vergeben werden kann. Wohingegen Aricò et al. (2015) die Kriterien von AASM in unveränderter Form anwendeten. Bei Abwesenheit der beschriebenen Anpassung wäre wahrscheinlich auch in der vorliegenden Studie häufiger das Schlafstadium S1 vergeben worden.

Im Einklang mit der vorliegenden Studie wurden auch in vorangehenden Studien Unterschiede bezüglich der REM Schlafmenge zwischen den verschiedenen Patientengruppen gefunden (Aricò et al., 2015; Forgacs et al., 2014; Isono et al., 2002; Pavlov et al., 2017). In diesen

Studien wurde unter anderem deutlich, dass einige UWS Patienten kaum bis gar keine Zeit im REM Schlaf verbrachten (Isono et al., 2002; Pavlov et al., 2017).

Es zeigten sich zudem Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf das Vorhandensein und die Menge an Schlafspindeln. Die Patientengruppen unterschieden sich im Anteil der Patienten, die Schlafspindeln zeigten, so zeigte im Vergleich zur CC ein geringerer Prozentsatz an UWS Patienten Schlafspindeln. Bei UWS Patienten mit Schlafspindeln war die mittlere Amplitude dieser Schlafspindeln niedriger als in der CC. Außerdem wurden Unterschiede in Bezug auf die Schlafspindeldichte deutlich; so hatten UWS Patienten eine niedrigere Schlafspindeldichte als CC Patienten. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass sich die untersuchten Patientengruppen in Bezug auf ihre Schlafspindeleigenschaften voneinander unterscheiden. Sie sind somit im Einklang mit der aktuellen Studienlage, die einen Zusammenhang zwischen Schlafspindeleigenschaften und dem Bewusstseinszustand der Patienten nahe legen (Aricò et al., 2015; DeBiase et al., 2014; Kang et al., 2014). In diesen Studien wird auch die wichtige Rolle der Schlafspindeln als diagnostischer und prognostischer Marker betont. Die Bedeutsamkeit der Schlafspindel als möglicher diagnostischer Marker soll auch die vorliegende Studie deutlich machen. Schlafspindeln könnten in diesem Kontext unter anderem über die Funktionalität neuronaler Netzwerke im thalamokortikalen System (Lüthi, 2014) informieren. So könnten Schlafstadien und vor allem auch Schlafspindeln eigenständige, objektive Marker für den Bewusstseinszustand der Patienten darstellen.

Elektrophysiologische Aufzeichnungen der Schlafaktivität können dabei einen Beitrag zur Lösung des Problems der mangelnden objektiven Marker leisten, indem die Funktionalität von neuronalen Verknüpfungen gezeigt werden kann. Die Polysomnographie stellt dabei im Vergleich zu anderen Verfahren (z.B. fMRI) eine kostengünstige Methode dar. Sie hat zudem gegenüber ERP Aufgaben den Vorteil, dass in ihr keine unmittelbar zeitliche Reaktion auf einen Stimulus nötig ist und somit eine Reihe von Störvariablen (u.a. auditorische Einschränkungen) ausgeschlossen oder reduziert werden können. Im Einklang mit der aktuellen Studienlage wird also in der vorliegenden Arbeit gerade auch die prognostische Relevanz von polysomnographischen Graphoelementen betont (Kotchoubey & Pavlov, 2018c).

4.3 Zusammenhänge zwischen Schlafdaten und dem Bewusstseinszustand der Patienten

Zur weiteren Analyse der Schlafdaten wurde die Einteilung der Patientendaten in Patientengruppen aufgelöst und es erfolgte eine Analyse der Daten anhand der Gesamt- und Subskalenwerte in der Verhaltensevaluation.

Es zeigte sich dabei in Bezug auf die behavioralen Schlafdaten ein positiver Zusammenhang zwischen der Nacht – Tag- Differenz und dem Wert auf der Arousskala (CRS-r Subkala). Dieses Ergebnis macht deutlich, dass ein stärkerer Schlaffokus in der Nacht als am Tag mit einem besseren Wert in der Arousskala einhergeht. Das Ergebnis ist erwartbar und kann als elektrophysiologische Validierung der Arousskala betrachtet werden.

Da Verhaltensevaluationen in der Regel untermittags durchgeführt werden, ist dieses Ergebnis erwartungskonform. Das Ergebnis macht deutlich, wie die Schlafverteilung eines Patienten dessen Ergebnis in der Verhaltensevaluation beeinflussen kann.

Auf elektrophysiologischer Ebene zeigten sich Zusammenhänge zwischen den Werten in der Verhaltensevaluation und den Schlafstadien in Bezug auf das Schlafstadium S1 und REM. Es wurde dabei für das Schlafstadium S1 ein positiver Zusammenhang mit dem Gesamtwert, sowie mit einem der Subskalenwerten (i.e. Kommunikationsskala) deutlich. Das Ergebnis zeigt also, dass mit einer steigenden Zeit im Schlafstadium S1 auch höhere Werte in der Verhaltensevaluation, in Bezug auf den Gesamtwert und dem Wert in der Kommunikationsskala, vorhanden sind. Der Zusammenhang mit dem Gesamtwert der Verhaltensevaluation gilt dabei auch bei reiner Betrachtung des Nachtschlafes. Ebenso wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der REM-Schlafmenge und dem Gesamtwert, der bereits in vorangehenden Studien gefunden wurde (DeBiase et al., 2014), bestätigt.

Bei der Analyse der Daten anhand der Gesamt- und Subskalenwerte in der Verhaltensevaluation wurde, im Gegensatz zum gruppenweisen Vergleich, kein Zusammenhang zwischen den Werten in der Verhaltensevaluation und Schlafspindeleigenschaften gefunden.

Insgesamt betrachtet sind aus der Analyse von Gesamt- und Subskalenwerten weniger Aussagen ableitbar. Es wird deutlich, dass ein Vergleich der Schlafdaten anhand von Patientengruppen durchaus sinnvoll ist. So findet bei der Einteilung von Patientengruppen eine Gewichtung der einzelnen Subskalen statt. Diese Einteilung hat entsprechend einen Mehrwert für die Charakterisierung des Patienten und dessen Abgrenzung von Anderen.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Schlafuntersuchungen bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung der diagnostischen Einschätzung der Patientengruppe liefern können. Schlafuntersuchungen können die behaviorale Evaluation unterstützen und einen eigenständigen Marker zur Patienteneinschätzung darstellen. Indem die Schlaf-Wachverteilung bestimmt wird, können günstige Zeitfenster für die Verhaltensevaluation ermittelt werden. Zudem kann schlafbezogene elektrophysiologische Aktivität als zusätzlicher objektiver Marker zur Patienteneinschätzung genutzt werden und zum Beispiel über die Intaktheit von spezifischen neuronalen Strukturen informieren.

Zudem wird anhand der polysomnographischen Messungen in der klinischen Kontrollgruppe deutlich, dass Umgebungsfaktoren (z.B. Krankenhausumgebung, Immobilität) nur zu einem geringen Teil die Schlafauffälligkeiten bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen erklären. Es scheint vielmehr so zu sein, dass Veränderungen in der Schlafstruktur bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen durch den Patienten selbst und dessen Hirnschädigung (z.B. in neuronalen Strukturen, die den zirkadianen Rhythmus kontrollieren, wie dem SCN) zu erklären sind oder auch als Folge einer verminderten Bewusstheit der Patienten ihrer Umgebung und einer hieraus resultierenden verminderten Sensitivität gegenüber Zeitgebern erklärt werden kann.

4.4 Methodische Aspekte und Limitationen

Nachfolgend soll auf die Stärken der Studie, sowie ihre Grenzen, eingegangen werden.

Stärken sind zum einen in der Planung und Durchführung und zum anderen in der Auswertung der Daten, festzustellen.

In der Planung der Studie wurde eine klinische Kontrollgruppe berücksichtigt. Um den Einfluss von störenden Umgebungsbedingungen auf den Schlaf weiter zu reduzieren, wurden außerdem Messungen ausschließlich auf den regulären Krankenhausstationen unter Ausschluss der Intensivstation durchgeführt. Zudem erfolgte eine Messung des Schlafes auf verschiedenen Ebenen, indem zum einen behaviorale und zum anderen elektrophysiologische Daten einbezogen wurden.

Für die Messung wurden die Patienten sorgfältig ausgewählt. Alle eingeschlossenen Patienten wurden mehrfach einer Verhaltensevaluation (CRSr) unterzogen und bekamen die Einschätzung ihrer entsprechenden Patientengruppe. Während der Messung selbst wurde großer Aufwand betrieben, um trotz klinischer Bedingungen eine sehr gute Datenqualität zu sichern. So war über den gesamten Zeitraum der Messung ein Forscher (IM, DH) in der Klinik. Dieser überwachte die Messung und war bei Pflegemaßnahmen vor Ort. So konnte unter anderem das Abfallen von Elektroden während der Umlagerung verhindert werden, indem der Kopf des Patienten stützend gehalten wurde. Bei Verschlechterung der Impedanzen wurde die betreffende Elektrode zeitnah erneuert.

Auch bei der Auswertung der Daten wurde auf das Einhalten eines hohen methodischen Standards geachtet. Alle Auswerter (IM; CB, YP) waren bezüglich der Schlafdaten verblindet. Die auszuwertenden Fälle wurden ihnen randomisiert, ausbalanciert zugeteilt. Für die Auswertung wurden Kriterien entwickelt, die einerseits die Pathologie der Patienten berücksichtigen und die andererseits einen Vergleich mit gesunden Menschen ermöglichen. Diese wurden klar definiert, sodass eine Anwendung derselben Kriterien in weiteren Studien möglich ist.

Es wurde zudem ein kontinuierliches EEG über 24 h erfasst, das nachfolgend systematisch in Schlafstadien unterteilt wurde. Die genaue zeitliche Verteilung konnte anhand dessen ermittelt werden und Tag und Nacht konnten einander gegenübergestellt werden.

Grenzen dieser Arbeit liegen darin, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine klinische Studie handelt. Trotz intensiver Bemühungen ist die Klinikumgebung teils schwer kontrollierbar. Im Gegensatz zu Untersuchungen im Labor wird diese nicht nur vom Forscher selbst

genutzt. Anderen Menschen, die in denselben Räumlichkeiten arbeiten, um beispielsweise den Patienten zu versorgen, oder medizinisches Verbrauchsmaterial aufzufüllen, können also in die Messung eingreifen. Wir haben versucht ein mögliches Eingreifen in die Studie zu verhindern, indem wir alle Mitarbeiter über die Messung und ihre Relevanz informiert haben. Der Platz, der nach Abzug der notwendigen medizinischen Produkte im Patientenzimmer verbleibt, ist jedoch häufig gering. So ist es zu erklären, dass der Kamerawagen teils verschoben wurde, aber nicht wieder in seine korrekte Position gebracht wurde. Die Folge hieraus war ein Abschnittsweise nicht auswertbares Videosignal. Fehlende Werte wurden durch den Gruppenmittelwert der Patientengruppe zum entsprechenden Zeitfenster ersetzt. Dieses Vorgehen liefert allerdings nur einen Näherungswert.

Zudem sind Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen in ihren medizinischen Verläufen teils schwer planbar. Ein Teil der Patienten, die für Messungen geplant waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil sich ihr Bewusstseinszustand verbessert hat (EMCS) oder sie verstorben sind. Um mögliche Dropouts zu verhindern wurden die polysomnographischen Messungen zeitnah auf die diagnostische Einschätzung als Patient mit schwerer Bewusstseinsstörung folgend durchgeführt.

Die Patientengruppen wurden anhand ihres Bewusstseinszustandes gebildet. Es handelt sich hierbei jedoch in Bezug auf die einzelnen Hirnschädigungen um eine recht heterogene Gruppe. Die Prävalenz der Patientengruppe in der Bevölkerung ist allerdings niedrig (Kotchoubey et al., 2005). Es ist folglich schwer eine Stichprobe zu generieren, die Subgruppenanalysen in Bezug auf die einzelnen Schädigungen der Patienten ermöglicht. Eine großangelegte, multizentrische Studie könnte hierbei weiteren Aufschluss geben.

Weiteren Einschränkungen der Studie sind zudem, dass eine einmalige 24-h-Registrierung durchgeführt wurde. Dabei ist es immer möglich ist, dass der ausgewählte Tag für einen Patienten nicht repräsentativ ist. Um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu erhöhen wäre eine Registrierung über einen längeren Zeitraum (z.B. 72 h) sinnvoll. In der vorliegenden Studie wurden keine peripheren körperlichen Maße der zirkadianen Rhythmik (z.B. Körpertemperaturmessungen oder Aktigraphie) verwendet. Die beschriebenen Einschränkungen werden aber mit dem Ressourcenargument relativiert. Jeder Studie stehen nur begrenzte Ressourcen zur Verfügung. Wären in der vorliegenden Studie Patienten über einen längeren Zeitraum (z.B. 48 h anstatt 24 h) registriert worden und/oder zusätzliche Parameter gemessen worden, so hätte dies dazu geführt, dass eine geringere Anzahl von Patienten untersucht worden wäre. Durch die geringere

Patientenanzahl wäre die Aussagekraft der Resultate dabei viel stärker negativ beeinflusst worden als durch die oben genannten Einschränkungen. Auch diese Überlegungen deuten also auf die Notwendigkeit großangelegter multizentrischer Studien hin, die das Erfassen weiterer zirkadianer Parameter über einen längeren Zeitraum erlauben.

5 Ausblick

Möglichkeiten für weitere Analysen und Studien wurden bereits angedeutet. Sie werden nachfolgend noch einmal genannt und durch weitere Studienanregungen ergänzt.

In Analogie zur Publikation von Pavlov et al. (2017) könnten zusätzlich zur Schlafstadieneinschätzung semiautomatisierte Verfahren genutzt werden. Mit dem bestehenden Datensatz könnten über Spektralanalysen die Power in den Frequenzbändern für die einzelnen Schlafstadien untersucht werden.

Zudem wäre es spannend den Zusammenhang zwischen dem Auftreten schlafspezifischer elektrophysiologischer Muster und der Funktionalität neuronaler Netzwerke genauer in der Studienpopulation zu untersuchen. Erste Analysen könnten mit den gesammelten Datensätzen in Abgleich mit den entsprechenden Bildgebungsdaten gemacht werden. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen könnten in weiterführenden Studien fMRI Messungen gemeinsam mit PSG Messungen im Schlaf gemacht werden.

Mit polysomnographischen Messungen, die 24h überschreiten könnten bessere Aussagen über die Schlafverteilung und ihre Stabilität gemacht werden. Es gestaltet sich allerdings schwierig diese Messungen durchzuführen, da eine ausreichende Signalqualität bei polysomnographischen Messungen in dieser Patientenpopulation über einen längeren Zeitraum schwer zu gewährleisten ist. Indem polysomnographische Messungen (24h) durch Messungen von Temperaturschwankungen (z.B. über 7 Tage mit ibuttons, Maxim Integrated Products, Inc., San Jose, CA) ergänzt werden, könnten Verschiebungen in der Schlafverteilung erfasst werden.

Es wird vermutet, dass die Selektion des entsprechenden Zeitfensters für die Verhaltensevaluation direkte Auswirkungen auf das Ergebnis der Evaluation hat. Dieser Zusammenhang ist allerdings bisher nur wenig erforscht. Erste Ergebnisse (Wannez et al., 2017), deuten darauf hin dass unterschiedliche Zeitfenster in der Verhaltensevaluation der Patienten zu verschiedenen Ergebnissen führen können. Weitere Studien könnten diesen Zusammenhang genauer untersuchen (z.B. 1x h CRS-r Messung über den 24h- Zyklus).

Der Zustand der schweren Bewusstseinsstörung ist relativ selten und stellt eine recht heterogene Gruppe in Bezug auf das Störungsereignis dar. Die Rekrutierung der Stichprobenpopulation gestaltet sich entsprechend schwierig. Durch das Anlegen von Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. Alter) wird die Anzahl der messbaren Patienten weiter reduziert. Eine Möglichkeit um größere Stichprobenzahlen und homogenere Stichproben zu realisieren könnten

internationale, multizentrische Studien sein. Eine wichtige Gemeinschaft zur Erforschung der Patientengruppe stellt hierbei die (Disorders of Consciousness special interest group- DOCsig) dar. Diese wurde 2016 als Interessensgemeinschaft innerhalb der „international brain injury association (IBIA)“ unter der Leitung von Caroline Schnakers gegründet und vereint Forscher und Kliniker, die sich mit Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen beschäftigen.

Literaturverzeichnis

- Abrahamson, K., Jill Suitor, J. & Pillemer, K. (2009). Conflict between nursing home staff and residents' families: Does it increase burnout? *Journal of Aging and Health*, 21, 895–912.
- Andrews, K. (1996). International Working Party on the Management of the Vegetative State: Summary report. *Brain Injury*, 10 (11), 797–806.
- Aricò, I., Naro, A., Pisani, L. R., Leo, A., Muscarà, N., Salvo, S. de et al. (2015). Could combined sleep and pain evaluation be useful in the diagnosis of disorders of consciousness (DOC)? Preliminary findings. *Brain Injury*, 30 (2), 159–163.
- Arnaldi, D., Terzaghi, M., Cremascoli, R., Carli, F. de, Maggioni, G., Pistarini, C. et al. (2016). The prognostic value of sleep patterns in disorders of consciousness in the sub-acute phase. *Clinical Neurophysiology*, 127 (2), 1445–1451.
- Aschoff, J. (1978). Features of circadian rhythms relevant for the design of shift schedules. *Ergonomics*, 21 (10), 739–754.
- Aschoff, J. (1981). Freerunning and entrained circadian rhythms. In *Biological rhythms*. Springer, Boston, MA. In J. Aschoff (Hrsg.), *Biological rhythms* (S. 81–93). Boston: Springer.
- Aschoff, J., Fatranska, M., Giedke, H., Doerr, P., Stamm, D. & Wisser, H. (1971). Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues. *Science*, 171 (3967), 213–215.
- Aschoff, J., Goetz, C. & Honma, K.-i. (1983). Restricted Feeding in Rats. Effects of Varying Feeding Cycles. *Zeitschrift für Tierpsychologie*, 63 (2-3), 91–111.
- Asher, G. & Schibler, U. (2011). Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metabolism*, 13 (2), 125–137.
- Avantaggiato, P., Molteni, E., Formica, F., Gigli, G. L., Valente, M., Lorenzut, S. et al. (2015). Polysomnographic Sleep Patterns in Children and Adolescents in Unresponsive Wakefulness Syndrome. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 30 (5), 334–346.
- Bagnato, S., Boccagni, C., Prestandrea, C., Fingelkurts, A., A., Fingelkurts, A. A. & Galardi, G. (2017). Changes in standard EEG parallel consciousness improvement in patients with unresponsive wakefulness syndrome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98 (4), 665–672.
- Bargiello, T., Jackson, F. R. & Young, M., W. (1984). Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*, 312 (20).
- Bekinschtein, T. A., Golombek, D. A., Simonetta, S. H., Coleman, M. R. & Manes, F. F. (2009). Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Injury*, 23 (11), 915–919.
- Bekinschtein, T., Cologan, V., Dahmen, B. & Golombek, D. (2009). You are only coming through in waves: wakefulness variability and assessment in patients with impaired consciousness. *Progress in Brain Research*, 177, 171–189.
- Bender, A. (2016). Schwere Bewusstseinsstörungen in der neurologisch- neurochirurgischen Frührehabilitation. *Neurologie & Rehabilitation*, 22 (3), 192–208.

- Berger, H. (1929). Über das elektroencephalogramm des menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87 (1), 527–570.
- Berger, M. (Hrsg.). (1992). *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*. Berlin: Springer-Verlag.
- Bernat, J. L. (2006). Chronic disorders of consciousness. *The Lancet*, 367, 1181–1192.
- Blume, C., Del Giudice, R., Wislowska, M., Lechinger, J. & Schabus, M. (2015). Across the consciousness continuum-from unresponsive wakefulness to sleep. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 105.
- Blume, C., Lechinger, J., Santhi, N., Del Giudice, R., Gnjezda, M.-T., Pichler, G. et al. (2017). Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients. A clue to consciousness? *Neurology*, 88 (20), 1933–1941.
- Boly, M., Coleman, M. R., Davis, M. H., Hampshire, A., Bor, D., Moonen, G. et al. (2007). When thoughts become action. An fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *NeuroImage*, 36 (3), 979–992.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1, 195–204.
- Borbély, A. A. (2009). Refining sleep homeostasis in the two-process model. *Journal of Sleep Research*, 18 (1), 1–2.
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A. & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25 (2), 131–143.
- Born, J. & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research*, 76 (2), 192–203.
- Bortz, J. (2005). *Statistik. Für Human- und Sozialwissenschaftler* (6. Auflage). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Boyko, Y., Ørding, H. & Jennum, P. (2012). Sleep disturbances in critically ill patients in ICU: how much do we know? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56 (8), 950–958.
- Bricolo, A., Turazzi, S. & Faccioli, F. (1979). Combined clinical and EEG examinations for assessment of severity of acute head injuries. *Acta Neurochirurgica*, 35–39.
- Bruno, M.-A., Vanhaudenhuyse, A., Thibaut, A., Moonen, G. & Laureys, S. (2011). From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: Recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *Journal of Neurology*, 258 (7), 1373–1384.
- Candelieri, A., Cortese, M. D., Dolce, G., Riganello, F., & Sannita, W. G. (2011). Visual pursuit: within-day variability in the severe disorder of consciousness. *Journal of Neurotrauma*, 28 (10), 2013–2017.
- Chiambretto, P., Rossi Ferrario, S. & Zotti, A. (2001). Patients in a persistent vegetative state: Caregiver attitudes and reactions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 104, 364–368.

- Cologan, V., Drouot, X., Parapatics, S., Delorme, A., Gruber, G., Moonen, G. et al. (2013). Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Journal of Neurotrauma*, 30 (5), 339–346.
- Cologan, V., Schabus, M., Ledoux, D., Moonen, G., Maquet, P. & Laureys, S. (2010). Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Medicine Reviews*, 14 (2), 97–105.
- Cortese, M. D., Riganello, F., Arcuri, F., Pugliese, M. E., Lucca, L. F., Dolce, G. et al. (2015). Coma recovery scale-r. Variability in the disorder of consciousness. *BMC Neurology*, 15, 186.
- Cruse, D., Thibaut, A., Demertzi, A., Nantes, J. C., Bruno, M.-A., Gosseries, O. et al. (2013). Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Medicine*, 11, 1–11.
- Czeisler, C. A. (1999). Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker. *Science*, 284 (5423), 2177–2181.
- Danker-Hopfe, H., Kunz, D., Gruber, G., Klösch, G., Lorenzo, J. L., Himanen, S. L. et al. (2004). Interrater reliability between scorers from eight European sleep laboratories in subjects with different sleep disorders. *Journal of Sleep Research*, 13 (1), 63–69.
- DeBiase, S., Gigli, G. L., Lorenzut, S., Bianconi, C., Sfreddo, P., Rossato, G. et al. (2014). The importance of polysomnography in the evaluation of prolonged disorders of consciousness. Sleep recordings more adequately correlate than stimulus-related evoked potentials with patients' clinical status. *Sleep Medicine*, 15 (4), 393–400.
- DeGennaro, L. & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*, 7 (5), 423–440.
- Di Perri, C., Cavaliere, C., Bodart, O., Thibaut, A., Ali Bahri, M., Soddu, A. et al. (2017). Sleep, coma, vegetative and minimally conscious state. In S. Chokroverty (Hrsg.), *Sleep Disorders Medicine. Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects*. New York, NY: Springer New York.
- Diekelmann, S. & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11 (2), 114–126.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I. & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Medicine Reviews*, 13 (5), 309–321.
- Dijk, D. J. & Czeisler, C. A. (1995). Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *Journal of Neuroscience*, 15 (5), 3526–3538.
- Edwards, B. & Clarke, V. (2004). The psychological impact of a cancer diagnosis on families. The influence of family functioning and patients' illness characteristics on depression and anxiety. *Psycho-Oncology*, 13 (8), 562–576.
- Elm, E. von, Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C. & Vandenbroucke, J. P. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement. Guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*, 370 (9596), 1453–1457.

- Engwall, M., Fridh, I., Johansson, L., Bergbom, I. & Lindahl, B. (2015). Lighting, sleep and circadian rhythm. An intervention study in the intensive care unit. *Intensive & Critical Care Nursing*, 31 (6), 325–335.
- Evans, B. M. & Bartlett, J. R. (1995). Prediction of outcome in severe head injury based on recognition of sleep related activity in the polygraphic electroencephalogram. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59, 17–25.
- Falk, S. A. & Woods, N. F. (1973). Hospital noise—levels and potential health hazards. *New England Journal of Medicine*, 289 (15), 774–781.
- Fellinger, R., Klimesch, W., Schnakers, C., Perrin, F., Freunberger, R., Gruber, W. et al. (2011). Cognitive processes in disorders of consciousness as revealed by EEG time-frequency analyses. *Clinical Neurophysiology*, 122 (11), 2177–2184.
- Ferrarelli, F., Huber, R., Peterson, M., Massimini, M., Murphy, M., Riedner, B. et al. (2007). Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 164, 483–492.
- Finelli, L. A., Borbély, A. A. & Achermann, P. (2001). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *European Journal of Neuroscience*, 13 (12), 2282–2290.
- Forgacs, P. B., Conte, M. M., Fridman, E. A., Voss, H. U., Victor, J. D. & Schiff, N. D. (2014). Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Annals of Neurology*, 76 (6), 869–879.
- Freedman, N. S., Gazendam, J., Levan, L., Pack, A. I. & Schwab, R. J. (2001). Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163 (2), 451–457.
- Genzel, L., Kroes, M. C., Dresler, M. & Battaglia, F. P. (2014). Light sleep versus slow wave sleep in memory consolidation: a question of global versus local processes? *Trends in Neurosciences*, 37 (1), 10–19.
- Gerring, R. & Zimbardo, P. (2008). *Psychologie* (18. aktualisierte Auflage). München: Pearson Studium.
- Giacino, J. (2004). The vegetative and minimally conscious states: Consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *Neuro Rehabilitation*, 19, 293–298.
- Giacino, J. T., Schnakers, C., Rodriguez-Moreno, D., Kalmar, K., Schiff, N. & Hirsch, J. (2009). Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness. Gold standard or fool's gold? In *Coma Science: Clinical and Ethical Implications* (Progress in brain research, Bd. 177, S. 33–48). Elsevier.
- Giubilei, F., Formisano, R., Fiorini, M., Vitale, A., Faroni, J., Toni, D. & Santilli, V. (1995). Sleep abnormalities in traumatic appallic syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 484-486.
- Goetz, F., Bishop, J., Halberg, F., Sothorn, R. B., Brunning, R. & Senske, B. ... Rosen, G. D. (1976). Timing of single daily meal influences relations among human circadian rhythms in urinary cyclic AMP and hemic glucagon, insulin and iron. *Experientia*, 32 (8), 1081–1084.

- Gosseries, O., Demertzi, A., Ledoux, D., Bruno, M.-A., Vanhauzenhuyse, A., Thibaut, A. et al. (2012). Burnout in healthcare workers managing chronic patients with disorders of consciousness. *Brain Injury*, 26 (12), 1493–1499.
- Hallberg, F. (1959). Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural consideration with reference to the adrenal cycle. *Z Vitamin Horm Fermentforsch*, 10, 225–296.
- Hobson, J. A., Lydic, R. & Baghdoyan, H. A. (1986). Evolving concepts of sleep cycle generation: from brain centers to neuronal populations. *Behavioral and Brain Sciences*, 9 (3), 371–400.
- Howell, K., Grill, E., Klein, A.-M., Straube, A. & Bender, A. (2013). Rehabilitation outcome of anoxic-ischaemic encephalopathy survivors with prolonged disorders of consciousness. *Resuscitation*, 84 (10), 1409–1415.
- Huber, R., Hill, S. L., Holladay, C., Biesiadecki, M., Tononi, G. & Cirelli, C. (2004). Sleep homeostasis in *Drosophila melanogaster*. *Sleep*, 27 (4), 628–639.
- Huupponen, E., Gomez-Herrero, G., Saastamoinen, A., Varri, A., Hasan, J. & Himanen, S.-L. (2007). Development and comparison of four sleep spindle detection methods. *Artificial intelligence in medicine*, 40 (3), 157–170.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. & Quan, S. F. (2007). *The AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications (erste Auflage)*. Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- Isono, M., Wakabayashi, Y., Fujiki M, M., Kamida, T. & Kobayashi, H. (2002). Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. *Brain Injury*, 16 (8), 705–712.
- Jennett, B., & Plum, F. (1972). Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search of a name. *The Lancet*, 299 (7753), 734–737.
- Jobert, M., Poiseau, E., Jähnig, P., Schulz, H. & Kubicki, S. (1992). Topographical analysis of sleep spindle activity. *Neuropsychobiology*, 26 (4), 210–217.
- Kamdar, B. B., Needham, D. M. & Collop, N. A. (2012). Sleep deprivation in critical illness. Its role in physical and psychological recovery. *Journal of Intensive Care Medicine*, 27 (2), 97–111.
- Kang, X.-G., Li, L., Wei, D., Xu, X.-X., Zhao, R., Jing, Y.-Y. et al. (2014). Development of a simple score to predict outcome for unresponsive wakefulness syndrome. *Critical care (London, England)*, 18, R37.
- Knauth, P. & Rutenfranz, J. (1992). Schlafstörungen bei Verschiebungen des Schlaf-Wach-Zyklus. In M. Berger (Hrsg.), *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs* (219-242). Berlin: Springer- Verlag.
- Korompeli, A., Muurlink, O., Kavrochorianou, N., Katsoulas, T., Fildissis, G. & Baltopoulos, G. (2017). Circadian disruption of ICU patients. A review of pathways, expression, and interventions. *Journal of critical care* (38), 269–277.
- Kotchoubey, B. & Pavlov, Y. G. (2018a). Sleep patterns open the window into disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology*, 129 (3), 668–669.

- Kotchoubey, B. & Pavlov, Y. G. (2018b). Approaches to sleep in severely brain damaged patients. Opposite or complementary? Reply to "Sleep and Circadian Rhythms in Severely Brain-Injured Patients - A Comment". *Clinical Neurophysiology*, 129 (8), 1785–1787.
- Kotchoubey, B. & Pavlov, Y. G. (2018c). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Relationship Between Brain Data and the Outcome in Disorders of Consciousness. *Frontiers in Neurology*, 9, 315.
- Kotchoubey, B. (2015). Event-related potentials in disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology in Disorders of Consciousness*, 107–123.
- Kotchoubey, B. (2017). Evoked and event-related potentials in disorders of consciousness. A quantitative review. *Consciousness and Cognition*, 54, 155–167.
- Kotchoubey, B., Lang, S., Mezger, G., Schmalohr, D., Schneck, M., Semmler, A. et al. (2005). Information processing in severe disorders of consciousness. Vegetative state and minimally conscious state. *Clinical Neurophysiology*, 116, 2441–2453.
- Kotchoubey, B., Merz, S., Lang, S., Markl, A., Müller, F., Yu, T. et al. (2013). Global functional connectivity reveals highly significant differences between the vegetative and the minimally conscious state. *Journal of Neurology*, 260, 975–983.
- Kotchoubey, B., Veser, S., Real, R., Herbert, C., Lang, S. & Kübler, A. (2013). Towards a more precise neurophysiological assessment of cognitive functions in patients with disorders of consciousness. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 31, 473–485.
- Kubitz, K. A., Landers, D. M., Petruzzello, S. J. & Han, M. (1996). The effects of acute and chronic exercise on sleep. *Sports Medicine*, 21 (4), 277–291.
- Lammi, M. H., Smith, V. H., Tate, R. L., & Taylor, C. M. (2005). The minimally conscious state and recovery potential: a follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86 (4), 746–754.
- Landsness, E., Bruno, M.-A., Noirhomme, Q., Riedner, B., Gosseries, O., Schnakers, C. et al. (2011). Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain*, 134, 2222–2232.
- Laureys, S. (2005). The neural correlate of (un)awareness. Lessons from the vegetative state. *Trends in Cognitive Sciences*, 9 (12), 556–559.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N. & Hobart, G. (1935). Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*, 81, 597–598.
- Luaute, J. M. D. P., Maucort-Boulch, D. M. D. P., Tell, L., Quelard, F., Sarraf, T., Iwaz, J. et al. (2010). Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*, 75 (3), 246–252.
- Lüthi, A. (2014). Sleep Spindles. Where They Come From, What They Do. *The Neuroscientist*, 20 (3), 243–256.
- Matsumoto, M., Sugama, J., Okuwa, M., Dai, M., Matsuo, J. & Sanada, H. (2013). Non-invasive monitoring of core body temperature rhythms over 72 h in 10 bedridden elderly patients with disorders of consciousness in a Japanese hospital. A pilot study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 57 (3), 428–432.

- McCarley, R. W. (2007). Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Medicine*, 8 (4), 302–330.
- McLaughlin, A. M. & Erdman, J. (1992). Rehabilitation staff stress as it relates to patient acuity and diagnosis. *Brain Injury*, 6 (1), 59–64.
- Medical Consultants on the Diagnosis of Death. (1981). Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Journal of the American Medical Association*, 246 (19), 2184–2186.
- Mills, M. E. & Sullivan, K. (1999). The importance of information giving for patients newly diagnosed with cancer: a review of the literature. *Journal of Clinical Nursing*, 8 (6), 631–642.
- Mishel, M. H. (1988). Uncertainty in illness. *Image*, 20 (4), 225–232.
- Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L. & Born, J. (2011). Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep*, 34 (10), 1411–1421.
- Molle, M., Marshall, L., Gais, S. & Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*, 22, 10941–10947.
- Monk, T. H., Reynolds III, C. F., Buysse, D. J., DeGrazia, J. M. & Kupfer, D. J. (2003). The relationship between lifestyle regularity and subjective sleep quality. *Chronobiology International*, 20 (1), 97–107.
- Monk, T. K., Flaherty, J. F., Frank, E., Hoskinson, K. & Kupfer, D. J. (1990). The Social Rhythm Metric: An instrument to quantify the daily rhythms of life. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 178 (2), 120–126.
- Monti, M. M., Vanhaudenhuyse, A., Coleman, M. R., Boly, M., Pickard, J. D., Tshibanda, L. et al. (2010). Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *The New England Journal of Medicine*, 362 (7), 579–589.
- Mouthon, A.-L., van Hedel, H. J. A., Meyer-Heim, A., Kurth, S., Ringli, M., Pugin, F. et al. (2016). High-density electroencephalographic recordings during sleep in children with disorders of consciousness. *NeuroImage. Clinical*, 11, 468–475.
- Nere, A., Hashmi, A., Cirelli, C. & Tononi, G. (2013). Sleep-dependent synaptic down-selection (I). Modeling the benefits of sleep on memory consolidation and integration. *Frontiers in Neurology*, 4, 143.
- Ohayon, M. M., Zulley, J., Guilleminault, C., Smirne, S. & Priest, R. G. (2001). How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49 (4), 360–366.
- Oksenberg, A., Gordon, C., Arons, E. & Sazbon, L. (2001). Phasic Activities of Rapid Eye Movement Sleep in Vegetative State Patients. *Sleep*, 24 (6), 703–706.
- Oldham, M. A., Lee, H. B. & Desan, P. H. (2016). Circadian rhythm disruption in the critically ill: an opportunity for improving outcomes. *Critical Care Medicine*, 44 (1), 207–217.

- Owen, A. M., Coleman, M. R., Boly, M., Davis, M. H., Laureys, S. & Pickard, J. D. (2006). Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, 313 (5792), 1402.
- Pavlov, Y. G., Gais, S., Müller, F., Schönauer, M., Schäpers, B., Born, J. et al. (2017). Night sleep in patients with vegetative state. *Journal of Sleep Research*, 26 (5), 629–640.
- Piarulli, A., Bergamasco, M., Thibaut, A., Cologan, V., Gosseries, O. & Laureys, S. (2016). EEG ultradian rhythmicity differences in disorders of consciousness during wakefulness. *Journal of Neurology*, 263 (9), 1746–1760.
- Pisani, M. A., Friese, R. S., Gehlbach, B. K., Schwab, R. J., Weinhouse, G. L. & Jones, S. F. (2015). Sleep in the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191 (7), 731–738.
- Posner, J. B., Saper, C. B., Schiff, N. & Plum, F. (2008). *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*: Oxford University Press.
- Rasch, B. & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93 (2), 681–766.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. UCLA, Los Angeles: BIS/ BRI.
- Riemann, D. & Nissen, C. (2011). Substanzinduzierte Schlafstörungen und Schlafmittelmisbrauch. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 54 (12), 1325–1331.
- Riemann, D., Berger, M. & Voderholzer, U. (2001). Sleep and depression - results from psychobiological studies: an overview. *Biological Psychology*, 57, 67–103.
- Ritmala-Castren, M., Virtanen, I., Vahlberg, T., Leivo, S., Kaukonen, K. M., & Leino-Kilpi, H. (2016). Evaluation of patients' sleep by nurses in an ICU. *Journal of Clinical Nursing*, 25 (11-12), 1606–1613.
- Rossi Sebastiano, D., Panzica, F., Visani, E., Rotondi, F., Scaioli, V., Leonardi, M. et al. (2015). Significance of multiple neurophysiological measures in patients with chronic disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology*, 126 (3), 558–564.
- Rossi Sebastiano, D., Visani, E., Panzica, F., Sattin, D., Bersano, A., Nigri, A. et al. (2018). Sleep patterns associated with the severity of impairment in a large cohort of patients with chronic disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology*, 129 (3), 687–693.
- Rusterholz, T. & Achermann, P. (2011). Topographical aspects in the dynamics of sleep homeostasis in young men. Individual patterns. *BMC Neuroscience*, 12, 84.
- Schibler, U., Ripperger, J. & Brown, S. A. (2003). Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *Journal of Biological Rhythms*, 18 (3), 250–260.
- Schmidt, C., Collette, F., Leclercq, Y., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Berthomier, P. et al. (2009). Homeostatic sleep pressure and responses to sustained attention in the suprachiasmatic area. *Science*, 324 (5926), 516–519.

- Schnakers, C., Vanhauzenhuyse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S. et al. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state. Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology*, 9 (1), 35.
- Seel, R. T., Sherer, M., Whyte, J., Katz, D. I., Giacino, J. T., Rosenbaum, A. M., ... & Biester, R. C. (2010). Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91 (12), 1795–1813.
- Sergent, C., Faugeras, F., Rohaut, B., Perrin, F., Valente, M., Tallon-Baudry, C. et al. (2017). Multidimensional cognitive evaluation of patients with disorders of consciousness using EEG. A proof of concept study. *NeuroImage. Clinical*, 13, 455–469.
- Sherrill, D. L., Kotchou, K. & Quan, S. F. (1998). Association of physical activity and human sleep disorders. *Archives of Internal Medicine*, 158 (17), 1894–1898.
- Sitt, J. D., King, J.-R., El Karoui, I., Rohaut, B., Faugeras, F., Gramfort, A. et al. (2014). Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain*, 137, 2258–2270.
- Sleigh, J. W., Havill, J. H., Frith, R., Kersel, D., Marsh, N. & Ulyatt, D. (1999). Somatosensory evoked potentials in severe traumatic brain injury. A blinded study. *Journal of Neurosurgery*, 91 (4), 577–580.
- Stephan, F. K., Swann, J. M. & Sisk, C. L. (1979). Entrainment of circadian rhythms by feeding schedules in rats with suprachiasmatic lesions. *Behavioral and Neural Biology*, 25 (4), 545–554.
- Steppacher, I., Kaps, M. & Kissler, J. (2014). Will time heal? A long-term follow-up of severe disorders of consciousness. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1 (6), 401–408.
- Steriade, M., Mc Cormick, D. & Sejnowski, T. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262, 679–685.
- Stevens, R. G., Blask, D. E., Brainard, G. C., Hansen, J., Lockley, S. W., Provencio, I. et al. (2007). Meeting report. The role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. *Environmental Health Perspectives*, 115 (9), 1357–1362.
- Stokkan, K. A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y. & Menaker, M. (2001). Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 291 (5503), 490–493.
- Sunderram, J., Sofou, S., Kamisoglu, K., Karantza, V. & Androulakis, I. P. (2014). Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: translational opportunities and challenges. *Journal of Translational Medicine*, 12 (1), 79.
- Tamburri, L. M., DiBrienza, R., Zozula, R. & Redeker, N. S. (2004). Nocturnal care interactions with patients in critical care units. *American Journal of Critical Care*, 13 (2), 102–113.
- The Multi-Society Task Force on PVS. (1994). Medical aspects of the persistent vegetative state. *The New England Journal of Medicine*, 330 (21), 1499-1508.
- Tononi, G. & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity. From synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81 (1), 12–34.

- Topf, M. & Davis, J. E. (1993). Critical care unit noise and rapid eye movement (REM) sleep. *Heart & Lung*, 22 (3), 252–258.
- Ujma, P. P., Gombos, F., Genzel, L., Konrad, B. N., Simor, P., Steiger, A. et al. (2015). A comparison of two sleep spindle detection methods based on all night averages: individually adjusted vs. fixed frequencies. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 52.
- Valente, M., Placidi, F., Oliveira, A.J., Bigagli, A., Morghen, I., Proietti, R. et al. (2002). Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clinical Neurophysiology*, 113 (11), 1798–1805.
- van Diepen, H. C., Lucassen, E. A., Yasenkov, R., Groenen, I., Ijzerman, A. P., Meijer, J. H. et al. (2014). Caffeine increases light responsiveness of the mouse circadian pacemaker. *European Journal of Neuroscience*, 40 (10), 3504–3511.
- Vansteensel, M. J., Michel, S. & Meijer, J. H. (2008). Organization of cell and tissue circadian pacemakers: a comparison among species. *Brain Research Reviews*, 58 (1), 18–47.
- Vogel, D., Markl, A., Yu, T., Kotchoubey, B., Lang, S. & Müller, F. (2013). Can mental imagery functional magnetic resonance imaging predict recovery in patients with disorders of consciousness? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94 (10), 1891–1898.
- Wannez, S., Heine, L., Thonnard, M., Gosseries, O. & Laureys, S. (2017). The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Annals of Neurology*, 81 (6), 883–889.
- Warby, S. C., Wendt, S. L., Welinder, P., Munk, E. G.S., Oscar, C., Sorensen, H. B.D. et al. (2014). Sleep spindle detection: crowdsourcing and evaluating performance of experts, non-experts, and automated methods. *Nat Methods*, 2014 (11), 385–392.
- Weinhouse, G. L. & Schwab, R. J. (2006). Sleep in the critically ill patient, 29 (5), 707–716.
- Wellach, I. (2014). *Praxisbuch EEG. Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung (2. Auflage)*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag.
- Wielek T, Lechinger J, Wislowska M, Blume C, Ott P, Wegenkittl S, et al. (2018). Sleep in patients with disorders of consciousness characterized by means of machine learning. *PLoS One*, 13, e0190458.
- Wislowska, M. & Schabus, M. (2018). What can we learn about brain functions from sleep EEG? Insights from sleep of DOC patients. In C. Schnakers & S. Laureys (Hrsg.), *Coma and Disorders of Consciousness* (S. 155–168). New York: Springer- Verlag.
- Wislowska, M., DelGiudice, R., Lechinger, J., Wielek, T., Heib, D. P., Pitiot, A. et al. (2017). Night and day variations of sleep in patients with disorders of consciousness. *Scientific Reports*, 7 (1), 266.

Anhang

A-1 Abkürzungsverzeichnis

CC.....	klinische Kontrollgruppe
CRS-r.....	Coma Recovery Scale-revised
CT.....	Computertomographie
DOC.....	Zustand der schweren Bewusstseinsstörung
EEG.....	Elektroenzephalogramm
EMCS.....	Ende des minimalen Bewusstseinszustandes
EMG.....	Elektromyographie
EOG.....	Elektrookulogramm
ERP.....	Ereigniskorreliertes Potential
FIRDA.....	frontale, intermittierende, rhythmische Deltaaktivität
Fkt.....	Funktionen
fMRI.....	funktionelle Magnetresonanztomographie
IRDA.....	intermittierende, rhythmische Deltaaktivität
MCS.....	Syndrom des minimalen Bewusstseins
MCS-.....	MCS_minus
MCS+.....	MCS_plus
MRT.....	Magnetresonanztomographie
MT.....	Movement Time
n.b.....	nicht bekannt
n.r.....	nicht relevant
N1.....	NonREM 1
N2.....	NonREM 2
N3.....	NonREM 3
OIRDA.....	okzipitale, intermittierende, rhythmische Deltaaktivität
PSG.....	Polysomnographie
REM.....	Rapid Eye Movement
S1.....	Stadium 1
S2.....	Stadium 2
S3.....	Stadium 3
S4.....	Stadium 4
SCN.....	Nucleus Suprachiasmaticus
SEP.....	sensorisch evoziertes Potential
SWA.....	Slow Wave Aktivität
SWS.....	Slow Wave Sleep
TC.....	Thalamokortikal
TIRDA.....	temporale, intermittierende, rhythmische Deltaaktivität
TRN.....	Thalamoretikuläre Nukleus
UWS.....	Zustand der reaktionslosen Wachheit

A-2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Dimensionen des Bewusstseins.....	10
Abbildung 2. Ausmaß an Arousal und Awareness bei komatösen Patienten und Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen (UWS, MCS).	14
Abbildung 3. Regionale Verlangsamung der Grundaktivität.....	21
Abbildung 4. Charakteristische EEG Aktivität im Alphakoma.	22
Abbildung 5. Intermittierende, rhythmische Deltaaktivität.....	23
Abbildung 6. Triphasische Wellen im EEG.....	24
Abbildung 7. Generalisierte epileptiforme Entladung im EEG.	24
Abbildung 8. Modell zur Verhaltensevaluation bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen und mögliche Störfaktoren in der Verhaltensevaluation.	28
Abbildung 9. Zwei-Prozessmodell nach Borbély (1982).	41
Abbildung 10. Schlafstadium S1.	50
Abbildung 11. Schlafstadium S2.....	51
Abbildung 12. Schlafstadium S3.....	52
Abbildung 13. Schlafstadium REM.	53
Abbildung 14. Exemplarisches Hypnogramm für eine typische Abfolge von Schlafstadien im gesunden Menschen. (Rasch & Born, 2013).	57
Abbildung 15. Schlafspindelaktivität im Schlafstadium S2. Schlafspindel markiert im kontinuierlichen EEG und vergrößert dargestellt.....	58
Abbildung 16. Elektrodenmontage nach dem 10-20 System.	88
Abbildung 17. Elektrodenmontage. Anordnung der Elektroden (EEG, EOG, EMG)..	89
Abbildung 18. Anordnung des Messmaterials am Patientenbett.	91
Abbildung 19. Anpassungen der Kriterien zur Schlafstadieneinteilung bei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörung.	97
Abbildung 20. Anzahl der Augen-zu Momente am Tag und in der Nacht bei UWS, MCS und CC Patienten.	104
Abbildung 21. Anzahl der Augen-zu Momente pro Stunde.....	106
Abbildung 22. Anzahl der Wechsel zwischen Augen-auf und Augen-zu in den einzelnen Patientengruppen.	107
Abbildung 23. Gesamtschlafmenge in den Patientengruppen differenziert nach Tag und Nacht.	109
Abbildung 24. Prozentuale Häufigkeit von elektrophysiologischen Schlaf im 24 h Verlauf, differenziert nach Patientengruppe.	111
Abbildung 25. Zusammenhang zwischen behavioralen Schlaf (Augen-zu Momenten) und elektrophysiologischen Schlaf (Gesamtschlafdauer).	112
Abbildung 26. Zusammenhang zwischen Alter und SWS (Slow Wave Sleep) Schlafmenge. ...	115
Abbildung 27. Exemplarische Hypnogramme von drei Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen.	116
Abbildung 28. Schlafstadium S2 ohne Schlafspindeln bei einem MCS Patienten.	117
Abbildung 29. Schlafmenge in den einzelnen Schlafstadien in der Nacht.	120
Abbildung 30. Schlafmenge in den einzelnen Schlafstadien am Tag.	121
Abbildung 32. Punktdiagramm CRS-r Gesamtwert und Menge im Schlafstadium S1..	130

A-3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien zur Abgrenzung des Zustandes der schweren Bewusstseinsstörung und zur Differenzierung innerhalb der Patientengruppe.....	11
Tabelle 2. Subskalen der Coma Recovery Scale- revised (CRS-r) mit den einzelnen Aufgaben...	18
Tabelle 3. Beschreibung der elektrophysiologischen Aktivität in den einzelnen Schlafstadien und Kriterien zur Schlafstadieneinteilung.....	56
Tabelle 4. Studieneinschlusskriterien für Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen	80
Tabelle 5. Studienausschlusskriterien für Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen	81
Tabelle 6. Demographische Daten. Differenziert nach Patientengruppe.	83
Tabelle 7. Klinischer Zustand der ausgewerteten UWS Patienten.....	84
Tabelle 8. Klinischer Zustand der ausgewerteten MCS Patienten	85
Tabelle 9. Studieneinschlusskriterien für die klinische Kontrollgruppe	86
Tabelle 10. Studienausschlusskriterien für die klinische Kontrollgruppe.....	87
Tabelle 11. Häufigkeiten der einzelnen Schlafstadien innerhalb der Patientengruppen	118
Tabelle 12. Gesamtschlafmenge und Schlafmenge in den einzelnen Schlafstadien über den 24-h Zeitraum.	122
Tabelle 13. Spindelhäufigkeiten und Charakteristika. Differenziert nach Patientengruppe.	125
Tabelle 14. Behaviorale Schlafanzeichen und CRS-r Gesamt- und Subskalenwerte	127
Tabelle 15. Korrelationen zwischen CRS-r Wert und Schlafmenge.....	129
Tabelle 16. Korrelationsanalysen zwischen Schlafspindeleigenschaften und CRS-r Gesamt- und Subskalenwerten.....	131

A-4 Flow-Chart zur Patientenauswahl

