

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein

**Untersuchung zur Fatigue bei Multipler Sklerose
Eine polysomnographische Studie**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Elke Rennefeld
aus Düsseldorf
2005

gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Moskopp

Tag der mündlichen Prüfung: 01.06.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein
Koreferent: Prof. Dr. med. D. Moskopp

Zusammenfassung

Untersuchung zur Fatigue bei Multipler Sklerose
Eine polysomnographische Studie
Rennefeld, Elke

Aus einer Gruppe von 260 Multiple Sklerose-Patienten (MS) wurden 12 Patienten mit stark ausgeprägter Fatigue (MS-F) 12 Patienten ohne Fatigue (MS-NF) gegenübergestellt. Um Ursachen für Fatigue zu finden, wurden die beiden Gruppen zwei Nächte im Schlaflabor beobachtet und bezüglich der Schlafarchitektur und dem Auftreten von Periodic Leg Movements (PLM) verglichen.

Die MS-Fatigue Gruppe wies ein vermindertes Auftreten der Schlafstadien 3 (S 3) und 4 (S 4) auf (S 3: MS-F: 41 min., MS-NF: 78 min., $p = 0,012$; S 4: MS-F 60 min., MS-NF 78 min., $p = 0,219$). Eine umgekehrte Relation ergab sich für das Schlafstadium 2 (S 2): MS-F 200 min., MS-NF 138 min., $p = 0,02$). Das Schlafprofil der MS-Fatigue Patienten war flacher als bei MS-Non-Fatigue Patienten. Sie verbrachten mehr Zeit im Schlafstadium 2, der Anteil an Schlafstadium 3 und 4 war geringer.

MS-Fatigue Patienten wiesen im Mittel signifikant mehr PLM-Sequenzen auf als Patienten der MS-NF Gruppe (MS-F: 25,83, MS-NF 7,92, $p = 0,017$). Auch die Gesamtdauer der PLM-Sequenzen über die Nacht war in der Gruppe der MS-F erhöht: (MS-F: 138,97 min., MS-NF: 45,58 min., $p = 0,017$). Bei der Verteilung der PLM auf die einzelnen Schlafstadien fiel vor allem ein hoher Anteil der PLM an den Schlafstadien 3, 4 und REM in der MS-F Gruppe auf (S 3: MS-F 43,53 %, MS-NF 12,27 %, $p = 0,033$; S 4: MS-F 43,64 %, MS-NF 11,91 %, $p = 0,020$; REM: MS-F 29,39 %, MS-NF 9,00 %, $p = 0,128$).

Bemerkenswert ist das Auftreten der PLM in den Schlafstadien 3, 4 und REM, da z.B. beim Restless Legs Syndrome (RLS) PLM vorwiegend in den Stadien 1 und 2 auftreten und in den Stadien 3, 4 und REM unterdrückt werden. Dies könnte als Hinweis dafür gewertet werden, dass bei MS-F Patienten Hemmechanismen gestört sind, die normalerweise für eine Unterdrückung der PLM in den tieferen Schlafstadien sorgen.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sich ein Teil der Fatigue durch einen Mangel an Tiefschlaf und gehäuftes Auftreten von PLM in Stadium 3, 4 und REM erklären läßt.

1	Einleitung	1
2	Theoretische Grundlagen.....	4
2.1	Multiple Sklerose: Das Krankheitsbild.....	4
2.1.1	Definition:.....	4
2.1.2	Häufigkeit:.....	4
2.1.3	Ätiologie:.....	4
2.1.4	Symptome:.....	5
2.1.5	Verlauf:.....	5
2.1.6	Diagnose:.....	5
2.1.7	EDSS-Score:.....	7
2.2	Multiple Sklerose und Fatigue.....	8
2.2.1	Einführung.....	8
2.2.2	Fatigue Skalen	9
2.2.3	Fatigue und Depression	9
2.2.4	Fatigue und Schwere/Verlauf der MS Erkrankung.....	12
2.2.5	Fatigue und psychologische Faktoren.....	13
2.2.6	Fatigue und zerebrale Bildgebung	14
2.2.7	Fatigue und elektrophysiologische Parameter	15
2.2.8	Multiple Sklerose und Schlafstörungen.....	16
2.3	Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movements (PLM)	19
2.3.1	Einführung und Definition.....	19
2.3.2	Sekundäre Formen des Restless Legs Syndroms.....	23
2.3.3	Differentialdiagnosen bei Schlafstörungen.....	23
2.3.4	Polysomnographie zur Diagnose des RLS und der PLM	24
2.3.4.1	Definition PLM:.....	24
2.3.5	Schlafprofil bei RLS und PLM.....	25
2.3.6	Pathophysiologie des RLS.....	25
2.3.7	Therapie beim RLS.....	26
2.3.8	Periodic Limb Movement Disorder	27
3	Methodik.....	28
3.1	Untersuchungskollektiv.....	28
3.1.1	Auswahl der Patienten	28
3.1.2	Zuordnung zu verschiedenen Gruppen.....	28
3.1.3	Vergleich einflussnehmender Größen	29

3.2	Standardisierter Fragebogen	30
3.2.1	Die Fatigue-Severity-Scale	30
3.2.2	Die MS-specific-Fatigue-Scale (MS-FS)	31
3.3	Polysomnographie.....	32
3.3.1	Brainlab	32
3.3.2	Angewandte Untersuchungstechnik	32
3.4	Statistische Methoden.....	34
4	Ergebnisse.....	35
4.1	Schlaffragebogen:	35
4.2	Polysomnographie:	39
4.2.1	Schlafstadien.....	39
4.2.2	Periodic Leg Movements (Übersicht):.....	43
4.2.3	Periodic Leg Movements (bezogen auf die Schlafstadien).....	46
4.2.3.1	Anteil der LM an PLM.....	46
4.2.3.2	Anteil der PLM an Schlafstadien	49
5	Diskussion	52
6	Literaturverzeichnis	59
7	Abkürzungsverzeichnis	69
8	Danksagung	71
9	Lebenslauf	72

1 Einleitung

Fatigue ist ein häufiges und den Patienten oft stark beeinträchtigendes Symptom der Multiplen Sklerose. Es tritt in vielen Fällen auch bei nur leichtem Krankheitsverlauf auf. Vielen Ärzten ist die Bedeutung dieses Symptoms für den Patienten und sein Einfluß auf dessen Alltag noch nicht bewußt.

Ca. 80 % der MS-Patienten leiden unter Fatigue, wovon 66 % Fatigue täglich erleben. 28 % der Patienten gaben an, es sei das sie am meisten beeinträchtigende Symptom [Freal et al. 1984; Krupp et al. 1988]. Allein dies sollte die Bedeutung dieses Symptoms deutlich machen.

Fatigue wird beschrieben als Gefühl von Müdigkeit, ein Fehlen von Energie oder als ein Gefühl von Erschöpfung während oder nach körperlicher oder geistiger Anstrengung [Krupp et al. 1988; Freal et al. 1984].

Als subjektives Gefühl ist es ein Symptom, welches sich schwer messen oder erklären läßt. Es wurden spezielle standardisierte Fragebögen entwickelt, die die Fatigue objektiv zu erfassen suchen, um Ergebnisse vergleichbar zu machen [Krupp et al. 1989; Vercoulen et al. 1994; Chalder et al. 1993]. Hierzu zählt z.B. die Fatigue Severity Scale (FSS) von Krupp et al. [1989].

Krupp et al. fanden einige Aspekte der Fatigue bei MS, die diese von Fatigue bei Gesunden unterscheidet. Der Einfluß von Hitze auf die Fatigue und der Einfluß von Fatigue auf Tätigkeiten des Alltags sind spezifisch für MS [Krupp et al. 1988]. Inzwischen gibt es verschiedene Studien, die versuchen die Fatigue weiter zu klassifizieren, z.B. in physikalische Fatigue und geistige Fatigue [Ford et al. 1998] oder in zentrale und periphere Fatigue. Die unterschiedlichen Einteilungen zeigen noch einmal die Vielschichtigkeit des Symptoms und die sich hieraus ergebenden Probleme bei der Definition.

Hinsichtlich der Ursachen der Fatigue bei Multipler Sklerose gibt es bis heute keine befriedigende Erklärung. Wissenschaftliche Untersuchungen auf diesem Gebiet sind immer noch selten. Zu den Ursachen, die bei MS-Fatigue untersucht wurden gehören:

- Zusammenhang zwischen Fatigue und Krankheitsaktivität, Verlauf und Schwere der MS-Erkrankung [Krupp et al. 1988; Krupp et al. 1995; Vercoulen et al. 1996; Colo-

simo et al. 1995; Bergamaschi et al. 1997; van der Werf et al. 1998; Kroenke et al. 2000; Bakshi et al. 2000; Iriarte et al. 2000]

- Relation zwischen Fatigue und Depression [Krupp et al. 1988; Krupp et al. 1994; Vercoulen et al. 1996; Ford et al. 1998; Bakshi et al. 2000; Kroenke et al. 2000; Iriarte et al. 2000]
- Fatigue und zerebrale Bildgebung [van der Werf et al. 1998; Bakshi et al. 1999; Roelcke et al. 1997]
- Fatigue und Schlafstörungen [Clark et al. 1992; Ferini-Strambi et al. 1994; Potolicchio et al. 1991; Bohr et al. 1999; Leo et al. 1991; Saunders et al. 1991; Taphoorn et al. 1993]
- Fatigue und immunologische Aktivität [Mainero et al. 1999]
- Fatigue und psychopathologische Veränderungen [Vercoulen et al. 1996]
- Fatigue und elektrophysiologische Veränderungen [Iriarte et al. 1998]

Es gibt nur sehr wenige Studien, die sich mit MS-Fatigue und Schlafstörungen befassen. Die meisten von ihnen behandeln das Thema anhand von Fragebögen zur Qualität des Schlafes. Hier werden Fragen nach Einschlaf- und Durchschlafstörungen gestellt, nach Nickerchen während des Tages oder nächtlichem Erwachen.

Es gibt nur zwei veröffentlichte Studien, in denen MS-Patienten in einem Schlaflabor untersucht wurden, um die Schlafqualität und eventuelle Pathologien objektiv festzustellen:

Ferini-Strambi et al. fanden eine reduzierte Schlafeffizienz, periodische Beinbewegungen (Periodic limb movements, PLM) und häufigeres Erwachen bei MS-Patienten [Ferini-Strambi et al. 1994].

Potolicchio et al. [1991] fanden PLM bei 64 % der von ihnen untersuchten MS-Patienten.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Unterschiede im Schlaf von MS-Patienten mit MS-Fatigue und MS-Patienten ohne MS-Fatigue mit Hilfe der Polysomnographie zu evaluieren. Hierbei lassen sich folgende Fragen formulieren:

1. Wie unterscheidet sich der Schlaf von MS-Patienten ohne Fatigue von denen mit Fatigue ?
2. Haben die beiden Patientengruppen eine unterschiedliche Schlafarchitektur?

3. Bieten PLM eine Erklärung für die Fatigue?
4. Haben die Patienten mit Fatigue signifikant mehr PLM, die ihre Fatigue erklären könnten? Was sind die Charakteristika dieser PLM ? Wie verteilen sie sich auf die einzelnen Schlafstadien?
5. Falls Änderungen der Schlafarchitektur oder PLM mit Fatigue assoziiert sind, gibt es Zusammenhänge zum Verlauf und Schwere der MS?

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Multiple Sklerose: Das Krankheitsbild

In diesem Kapitel wird kurz die aktuelle Lehrmeinung zur Multiplen Sklerose (MS) dargestellt. Auf Quellenangaben wird daher verzichtet.

2.1.1 Definition:

Die Multiple Sklerose ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie verläuft chronisch und führt zu einer Demyelinisierung der Axone sowohl im Bereich des Gehirns als auch des Rückenmarks.

2.1.2 Häufigkeit:

Die Prävalenz für die Bundesrepublik Deutschland beträgt zwischen 68 und 89 pro 100.000 Einwohner, die jährliche Inzidenz 2,03 bis 2,41 pro 100.000.

Frauen werden häufiger betroffen als Männer. Der Faktor hierfür wird mit 1,8 angegeben.

Hinsichtlich der Häufigkeit zeigt sich auf der Nordhalbkugel ein Nord-Süd Gefälle mit polwärts zunehmendem Auftreten.

Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr, es kommen aber auch Ersterkrankungen vor dem 10. und nach dem 60. Lebensjahr vor.

2.1.3 Ätiologie:

Trotz intensiver Forschung ist immer noch ein großer Teil der Krankheitsursache der MS ungeklärt.

Es werden Umweltfaktoren angeführt, die wie epidemiologische Untersuchungen vermuten lassen, einen Einfluß auf die Erkrankung zu haben scheinen.

Die unterschiedliche Ausbreitung der MS von Nord nach Süd weist auf einen geographischen Einfluß hin.

In genetische Studien konnte eine Korrelation der MS mit bestimmten Volksgruppen und bestimmten HLA Genen gezeigt werden.

Bei MS-Patienten konnten wiederholt erhöhte Virusantikörper im Liquor nachgewiesen werden, die eine Beteiligung von Viren bei der Entstehung der MS vermuten lassen.

Auf die Bedeutung des Immunsystems weisen morphologische Befunde in den MS Plaques hin, ebenso entzündliche Reaktionen im Liquor, Fluktuationen der T-Zell Population in Blut und Liquor, Ähnlichkeiten zur experimentellen Autoimmunencephalitis (EAE) und das Ansprechen eines Schubes auf Immunsuppressiva bzw. die Aktivierung durch Interferon.

2.1.4 Symptome:

Bei der Multiplen Sklerose kann es zu praktisch allen neurologischen und neuropsychologischen Symptomen kommen, die sich aufgrund von Läsionen im Zentralen Nervensystem erklären lassen.

Zu den häufigen Symptomen gehören motorische Ausfälle, oft in Form von spastischen Paresen, sensible Symptome, Sehstörungen, zerebelläre Symptome, vegetative Symptome, wie z.B. Blasenentleerungsstörungen oder Obstipation und depressive Symptome.

2.1.5 Verlauf:

Es werden drei unterschiedliche Verlaufsformen der MS unterschieden:

- schubförmig mit jeweils vollständiger Remission (38 %)
- sekundär chronisch progredient, mit anfangs rein schubförmigem Verlauf und anschließend chronischer Progredienz (44 %)
- primär chronisch progredient, ohne abgesetzte Schübe (18 %)

[Poser et al. 1983]

2.1.6 Diagnose:

Die Diagnose der MS ergibt sich aus dem Zusammentreffen mehrerer klinischer Symptome und paraklinischer Untersuchungsbefunde (Liquorbefund, evozierte Potentiale, Kernspintomographie), da es kein Symptom gibt, das für die MS spezifisch ist. Andere neurologische Erkrankungen müssen als Differentialdiagnose ausgeschlossen werden.

Zu den paraklinischen Untersuchungen, die es heutzutage ermöglichen, die Diagnose Multiple Sklerose auch schon sehr früh und sicher zu stellen, gehören:

- **der Liquorbefund:** Bei 90-95 % der Patienten lassen sich oligoklonale Banden nachweisen. Diese können jedoch auch bei Zuständen nach Enzephalitis, Meningitis oder bei entzündlichen Polyneuropathien nachweisbar sein. Ca. 80 % der Patienten weisen ein erhöhtes, autochthones Gesamtimmunglobulin im Liquor auf. Ca. 30-50 % haben eine leichte mononukleäre Pleozytose mit Plasmazellen.
- **die evozierten Potentiale:** Transkraniell evozierte motorische Potentiale und visuell evozierte Potentiale sind bei ca. 80 % der Patienten pathologisch. Auch somatosensorische und Hirnstammpotentiale können verändert sein.
- **die Kernspintomographie:** Diese hat sich in den letzten Jahren unter den bildgebenden Verfahren als Untersuchungsmethode der Wahl durchgesetzt. Es zeigen sich hyperintense Areale die besonders periventrikulär und im Corpus callosum angeordnet sind, aber sich auch sonst in jedem Teil des ZNS finden können.

Nach Poser et al. [1983] galt die MS als klinisch gesichert, wenn

- entweder mindestens zwei Schübe und zwei räumlich voneinander getrennte Herde im ZNS, die durch den neurologischen Befund dokumentiert sein müssen, belegt werden,
- oder 2 Schübe und ein Herd im neurologischen Befund erhoben und ein zusätzlicher Herd in der paraklinischen Untersuchung belegt wird [Poser et al. 1983].

Seit 2001 gibt es jedoch neue diagnostische Kriterien, nach denen eine MS diagnostiziert werden darf. Hierzu erschien in den *Annals of Neurology* 2001 ein Artikel von McDonald et al. mit dem Titel *Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis*.

Auch hier ist der Fokus auf den objektiven Nachweis von Läsionen, getrennt durch Raum und Zeit, gerichtet. Je nach klinischem Bild müssen die klinischen Befunde durch MRT Befund, Liquorbefund und auffällige VEP gestützt werden. Allein beim Nachweis von zwei Schüben sowie dem objektiven klinischen Nachweis von zwei oder mehr Läsionen ist keine apparative Zusatzdiagnostik notwendig. Die neuen Kriterien erleichtern die Diagnose MS bei Patienten mit einer Vielzahl von Symptomen, bei Patienten mit nur einem Symptom, das für MS verdächtig ist, bei typischem relapsing remitting Verlauf und bei Patienten mit schleichendem primär progressivem Verlauf ohne deutliche Schübe und ohne Remission. Nach ausführlicher Diagnostik wird die Diagnose „MS“,

„Possible MS“ oder „not MS“ gestellt. Diese Begriffe ersetzen die zuvor benutzten Bezeichnungen „clinically definite“ und „probable MS“ [McDonald et al. 2001].

Als Differentialdiagnose müssen entsprechend der symptomatischen Vielfalt andere Erkrankungen ausgeschlossen werden, die ebenfalls einen multilokulären ZNS Befall aufweisen, wie z.B. die akute disseminierte Enzephalomyelitis, Immunvaskulitiden, Neuroborreliose oder eine HIV-Infektion.

2.1.7 EDSS-Score:

Um den Grad der neurologischen Beeinträchtigung zu klassifizieren und vergleichbar zu machen, wurde von Kurtzke eine Skala, die Extended Disability Status Scale (EDSS) eingeführt [Kurtzke 1983].

Sie berücksichtigt die Beeinträchtigung in verschiedenen funktionellen Systemen und macht auf dieser Grundlage eine Einteilung von 0 bis 10, in Schritten von jeweils 0,5. Hierbei bedeutet 0 eine normale neurologische Untersuchung, 10 bedeutet Tod durch MS. Zu den funktionellen Systemen gehören die Pyramidenbahn, das zerebelläre System, der Hirnstamm, sensorisches System, Darm und Blasenfunktion, visuelles System, zerebrales (oder mentales) System und andere Systeme.

2.2 Multiple Sklerose und Fatigue

2.2.1 Einführung

Neben vielen anderen körperlichen und psychischen Belastungen ist Fatigue ein häufiges und den Alltag der Patienten stark beeinträchtigendes Symptom bei Multipler Sklerose.

Fatigue wird beschrieben als ein Gefühl überwältigender Müdigkeit, Energielosigkeit oder ein Gefühl der Erschöpfung während oder nach physischer oder mentaler Anstrengung [Krupp et al. 1988; Freal et al. 1984].

Obwohl ein großer Teil der MS-Patienten unter diesem Symptom leidet, wird es immer noch relativ wenig beachtet. Auch Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet sind recht spärlich. Sie betreffen den Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression [Krupp et al. 1994; Vercoulen et al. 1996; Ford et al. 1997; Bakshi et al. 2000; Kroenke et al. 2000; Iriarte et al. 2000], Fatigue und Verlauf der MS-Erkrankung [Krupp et al. 1988; Vercoulen et al. 1996; Colosimo et al. 1995; Bergamaschi et al. 1997; Van der Werf et al. 1998; Kroenke et al. 2000; Bakshi et al. 2000; Iriarte et al. 2000], Fatigue und zerebraler Bildgebung [Van der Werf et al. 1998; Bakshi et al. 1999; Maneiro et al. 1999; Roelcke et al. 1997], Fatigue und Muskelermüdung [Iriarte et al. 1998], Fatigue und Schlafstörungen [Clark et al. 1992; Potolicchio et al. 1991; Ferini-Strambi et al. 1994; Leo et al. 1991; Saunders et al. 1991; Taphoorn et al. 1993; Bohr et al. 1999]. Bis heute gibt es keine befriedigende Erklärung für dieses Symptom.

Fatigue ist ein Symptom, welches auch bei Gesunden vorkommt. Krupp et al. [1988] konnten jedoch zeigen, daß es einige Aspekte gibt, die Fatigue bei MS-Patienten von Fatigue bei Gesunden unterscheidet.

Gemeinsam ist beiden Gruppen das Bedürfnis nach Ruhe beim Auftreten von Fatigue. Dies wird begleitet von einem Verlust an Motivation und Ausdauer, einer Verschlechterung der Fatigue am Ende des Tages, nach körperlicher Betätigung und bei Depression. Einen mildernden Einfluß auf die Fatigue haben Ruhe, Schlaf, Sex und positive Erlebnisse.

Krupp et al. [1988] fanden 6 Charakteristika, die die MS-Fatigue von der Fatigue Gesunder unterscheiden: Patienten mit MS berichteten öfter, daß Fatigue (1) anhaltende

körperliche Aktivität verhindere, (2) sich durch Hitze verschlechtere, (3) körperliche Aktivität unterbreche, (4) schnell auftrete, (5) verhindere, getroffene Vereinbarungen einzuhalten und (6) oft Probleme verursache.

Die Häufigkeit von Fatigue bei MS wird in verschiedenen Studien mit einer Prävalenz zwischen 76 und 92 % angegeben [Freal et al. 1984; Murray 1985; Krupp et al. 1988; Schwartz et al. 1993; Fisk et al. 1994; van der Werf et al. 1998].

Die Beeinträchtigung, die MS-Patienten durch die Fatigue erfahren, wird auch klar, wenn man die Patienten befragt, welches das Symptom im Zusammenhang mit ihrer MS-Erkrankung sei, das sie am meisten beeinträchtigt. In einer Studie von Krupp et al. [1988] gaben 28 (87 %) der 32 MS-Patienten Fatigue an. Außerdem beschrieben 65 % der 32 MS-Patienten ihre Fatigue als mittelschwer oder schwer, während in der gesunden Kontrollgruppe nur 15 % der 17 Gesunden ihre Fatigue als mittelschwer oder schwer einstufen.

2.2.2 Fatigue Skalen

Um das Ausmaß der Fatigue zu beurteilen und meßbar zu machen, wurden verschiedene Fatigue Skalen entwickelt.

Die am häufigsten verwendete ist die Fatigue Severity Scale (FSS) von Krupp et al. [1989]. Sie wurde anhand von MS-Patienten, Patienten mit Lupus Erythematodes und einer gesunden Kontrollgruppe validiert. Diese Skala besteht aus 9 Aussagen, die die Patienten auf einer Skala von 1 bis 7 beurteilen müssen. Hierbei zeigt 1 volle Übereinstimmung und 7 Ablehnung der Aussage (siehe Methodik:3.2.1). Während die Kontrollgruppe einen Mittelwert von 2,3 Punkten bei der Beurteilung der Aussagen aufweist, liegt die mittlere Punktzahl in der Gruppe der MS-Patienten bei 4,8.

Andere Fatigue Skalen sind z.B. die Subjektive Fatigue Subscale of the Checklist of Individual Strength (CIS) [Vercoulen et al. 1994], die Fatigue Rating Scale (FRS) [Chalder et al. 1993] oder die Fatigue Descriptive Scale (FDS) [Iriarte and de Castro 1994].

2.2.3 Fatigue und Depression

Der Zusammenhang zwischen Depression und Fatigue bei MS ist ein viel diskutiertes Thema.

In der Gruppe der MS Kranken ist die Rate an Depressionen höher als bei Gesunden [Krupp et al. 1988; Vercoulen et al. 1996].

Krupp et al. [1988] nutzten die CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, Bethesda, Md) als screening-test in einer Studie von 1988. Mehr als 16 Punkte auf dieser Skala bedeuten das Vorhandensein depressiver Symptome. In der Gruppe der MS Kranken hatten 47 % einen CES-D Score über 16 im Vergleich zu 12% der gesunden Kontrollpersonen. Beim Vergleich der MS-Patienten mit Fatigue gegenüber denen ohne Fatigue konnten Krupp et al. jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich Depression feststellen. Allerdings wird die Aussagefähigkeit der letzten Aussage durch die kleine Untergruppe der MS-Patienten ohne Fatigue (4 Patienten) eingeschränkt.

In einer Studie von Krupp et al. [1994] litt einer der 18 MS-Patienten (5,5 %) akut unter Depressionen. Es wurde ebenfalls die CES-D Skala zur Einschätzung der Depression eingesetzt. Die Lebenszeitwahrscheinlichkeit für Depression betrug 3/18 (17 %). Der Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression wurde jedoch nicht untersucht.

Vercoulen et al. [1996] untersuchten den Zusammenhang zwischen Depression und Fatigue bei 50 Patienten mit MS, 51 Patienten mit Chronic Fatigue Syndrom (CFS) und bei 53 Gesunden. Sie untersuchten Depressionen mit Hilfe des BDI Scores (Beck Depression Inventory) [Beck et al. 1961]. Bei einem Cutoff score von 16 litten 17 % der MS-Patienten unter Depressionen, aber niemand aus der gesunden Kontrollgruppe. Auch in dieser Studie fand sich keine Korrelation zwischen BDI Score und Fatigue (gemessen mit der CIS) bei MS-Patienten.

Einen positiven Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression fanden Ford et al. [1998]. Sie unterschieden zwei verschiedene Arten von Fatigue: geistige Fatigue und physische Fatigue. Fatigue wurde mit der FRS (Fatigue Rating Scale) gemessen. Depression wurde mit Hilfe der HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale; Zigmond et al. 1983) Skala eingeteilt. 19,1 % der 68 MS-Patienten litten unter Depressionen. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Depression und allgemeiner Fatigue bzw. geistiger Fatigue, nicht jedoch zu physischer Fatigue.

Auch Bakshi et al. [2000] stellten einen Zusammenhang zwischen Depression und Fatigue fest. Sie untersuchten 41 MS-Patienten mit Hilfe der DSM-IV Kriterien für depressive Symptome [American Psychiatric Association 1994], des HDI (Hamilton Depression Inventory); [Reynolds 1995] und des BDI (Beck Depression Inventory). Sowohl HDI als auch BDI korrelierten positiv mit dem FSS. In der Gruppe der depressiven MS-Patienten betrug der Anteil an Patienten mit hohem FSS 81 %, bei den nichtdepressiven MS-Patienten nur 46 %.

Sie vermuten die negativen Ergebnisse früherer Studien könnten mit dem kleineren Untersuchungskollektiv, einer Beeinflussung der neuropsychologischen Befindlichkeit durch Medikamente oder dem Gebrauch anderer Methoden zur Bestimmung der Fatigue zusammenhängen. Die Beziehung zwischen Fatigue und Depression könne auf einen gemeinsamen zugrunde liegenden Faktor hinweisen, wie z.B. gemeinsame psychologische Faktoren oder spezifische Läsionen des Gehirns, insbesondere der weißen Substanz zwischen limbischem System und frontalem Kortex.

Auch Kroenke et al. [2000] fanden eine hohe Korrelation zwischen den beiden Symptomen Fatigue und Depression bei einer Studie mit 207 MS-Patienten.

Sie benutzten den FSS zur Einschätzung der Fatigue und die SDS (Self rating Depression Scale); [Zung 1965] zur Beurteilung der Depression. Sie korrigierten die Korrelation um einige Faktoren, die überlappend auf die Beziehung zwischen Depression und Fatigue einwirken (z.B. Erziehung und Schwere der MS Erkrankung) und fanden immer noch eine signifikante Korrelation.

Iriarte et al. [2000] untersuchten 155 MS-Patienten auf Fatigue und unterschieden hier zwischen körperlicher Erschöpfung, Kraftlosigkeit und aus der Fatigue resultierender Verschlechterung anderer Symptome. 118 Patienten litten unter Fatigue (76,13 %). Die Depression wurde mit der HDI (Hamilton Scale for Depression) beurteilt. Die 26 Patienten mit starker Depression hatten einen höheren Wert (7,78) auf der FDS (Fatigue Descriptive Scale) als die 93 Patienten ohne (4,54) oder die 36 Patienten mit leichter Depression (5,02). Depressionen hatten einen hohen prädiktiven Wert (0,8) und eine hohe Spezifität (0,67), aber Sensitivität (0,46) und negativer prädiktiver Wert (0,26) waren niedrig.

2.2.4 Fatigue und Schwere/Verlauf der MS Erkrankung

Ein weiterer Faktor, den viele Autoren untersuchten ist der Zusammenhang zwischen der neurologischen Beeinträchtigung bei Multipler Sklerose gemessen am EDSS (siehe 2.1.7) und dem Auftreten bzw. der Schwere der Fatigue. Auch hier gibt es kontroverse Ergebnisse:

Krupp et al. [1988] untersuchten eine Gruppe von 32 MS-Patienten. Fatigue wurde mit Hilfe des VAS (Visual Analogue Score) gemessen. Sie konnten keinen Zusammenhang zwischen Fatigue und EDSS finden.

In einer Medikamentenstudie zur Behandlung der Fatigue maßen Krupp et al. [1995] die Fatigue mit Hilfe der FSS (Fatigue Severity Scale). Es wurden 119 Patienten mit einem FSS von mindestens 4,0 in die Studie aufgenommen. Der EDSS lag zwischen 0 und 6. Hierbei fand sich eine leichte Korrelation zwischen EDSS und FSS.

Vercoulen et al. [1996] gaben in einer Studie zur Beurteilung von Fatigue bei MS-Patienten und bei Patienten mit Chronic Fatigue Syndrome an, daß der EDSS keine Beziehung zur Fatigue habe. Der EDSS lag in dieser Studie zwischen 1 und 6, Fatigue wurde mit Hilfe der Subjective Fatigue Subscale of the Checklist of Individual Strength (CIS) gemessen.

Einen etwas anderen Ansatz zu diesem Thema findet man bei Colosimo et al. [1995]. Sie untersuchten einmal den Zusammenhang zwischen EDSS allgemein und Fatigue und zwischen Fatigue und den einzelnen Systemen, die bei der Zusammenstellung des EDSS beurteilt werden. Sie untersuchten 507 MS-Patienten mit EDSS Werten zwischen 0 und 9. Hierbei fand sich für Patienten mit hohem EDSS ein signifikant höheres Risiko, Fatigue zu entwickeln. Bei der Untersuchung der einzelnen Systeme konnten sie einen positiven Zusammenhang zwischen Fatigue einerseits und zerebellären, sphinktären, pyramidalen und sensitiven Symptomen, nicht jedoch mit Hirnstamm-, visueller- und kognitiver Beeinträchtigung finden.

Auch Bergamaschi et al. [1997] konnten eine Relation zwischen EDSS und Fatigue bei 100 untersuchten MS-Patienten feststellen. Sie untersuchten nur Patienten mit einem

EDSS < 6 und konnten hier eine starke Beziehung zwischen EDSS und Fatigue feststellen. Außerdem stellten sie einen Zusammenhang zwischen schwerer Fatigue einerseits und Pyramidenbahnzeichen und Spastik andererseits her. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, daß Fatigue bei MS eine Folge der beeinträchtigten Ausbreitung von Aktionspotentialen in den demyelinisierten Axonen sein könne. Dies werde noch dadurch gestützt, daß Hitze, von der bekannt ist, daß sie die Leitgeschwindigkeit in Nerven herabsetzen kann, die Fatigue ebenfalls bei vielen Patienten verschlimmere (69 % in dieser Studie, zwischen 83 und 92 % bei Murray 1985; Fisk et al. 1994).

Van der Werf et al. [1998] konnten keinen Zusammenhang zwischen EDSS und Fatigue feststellen.

Ähnlich wie Colosimo et al. [1995] untersuchten auch Kroencke et al. [2000] die Untergruppen des EDSS bei 207 MS-Patienten. Sie fanden eine Korrelation des EDSS mit Fatigue. Diese wurde in Bezug auf Alter, Dauer der Erkrankung und depressive Stimmungen korrigiert und blieb dabei immer noch positiv. Bei den Untergruppen fand sich die höchste Korrelation zu pyramidalen Symptomen, aber auch zu zerebellären, sensiblen und solchen, die Blase und Darm betreffen.

Bakshi et al. [2000] fanden eine Korrelation zwischen EDSS und Fatigue gemessen mit Hilfe der FSS bei 71 MS-Patienten. Nachdem sie diese jedoch in Bezug auf Depression korrigierten, konnte die Korrelation nicht aufrecht erhalten werden.

Iriarte et al. [2000] untersuchten Patienten mit EDSS zwischen 0 und 8. Die Patienten mit Fatigue hatten einen höheren EDSS und höhere Werte in der Pyramidenbahnskala als die Patienten ohne Fatigue. Die Beteiligung der Pyramidenbahn zeigte eine hohe Sensitivität (85,5 %), aber nur eine geringe Spezifität (51 %).

2.2.5 Fatigue und psychologische Faktoren

Vercoulen et al. [1996] beschäftigten sich mit der Frage, inwieweit psychologische Faktoren eine Rolle beim Auftreten von Fatigue spielen. Sie fanden heraus, daß z.B. das Gefühl der Kontrolle über die Beschwerden oder die Konzentration auf Körperempfindungen in Beziehung zur Fatigue stehen. Ein geringes Gefühl der Kontrolle gehe einher

mit hohen Fatigue-Scores. Ebenso gehe eine starke Fokussierung auf Körperempfindungen mit einer hohen Punktzahl auf der FSS einher.

2.2.6 Fatigue und zerebrale Bildgebung

Einige Studien beschäftigen sich mit der Frage, ob sich in Bezug auf die Fatigue anatomische Korrelate oder auch Stoffwechselprozesse im Gehirn finden lassen, die dieses Symptom erklären können.

Van der Werf et al. [1998] beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen Fatigue Beschwerden und sichtbaren zerebralen Veränderungen im MRT bei MS-Patienten. 71 % der von ihnen untersuchten 45 Patienten klagten über schwere Müdigkeit, die mehrmals pro Woche im Verlauf der letzten drei Monate auftrat. Zerebrale Abnormitäten wurden mit Hilfe von T1- und T2 gewichteten MRT Bildern festgehalten. Die Schwere der Fatigue zeigte keinen Zusammenhang zum generellen Ausmaß der zerebralen Abnormitäten. Auch bei den regionalen Läsionen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit Fatigue und denen ohne Fatigue. Die Autoren geben zu bedenken, daß leichte, diffuse Entzündungsprozesse mit Hilfe des MRT nicht entdeckt werden können, und deshalb die Frage offen bleibe, inwieweit endokrinologische Prozesse an der Fatigue beteiligt seien.

Auch Bakshi et al. [1999] untersuchten die Korrelation von Auffälligkeiten in Gehirn MRT (T1 und T2 gewichtet) und MS-Fatigue. Sie konnten ebenfalls keine Unterschiede bei regionalen oder globalen Abnormitäten zwischen den beiden Gruppen feststellen.

Auch die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen und eine damit verbundene Veränderung der Blut-Hirnschranke könnte eine Erklärung für die Fatigue bei MS-Patienten bieten. Dies wurde von Mainero et al. [1999] untersucht. Sie beobachteten 11 MS-Patienten mit EDSS Werten zwischen 0 und 3 über drei Monate und fertigten in vierwöchigen Abständen MRT Bilder nach Standard und dreifacher Dosis Injektion von Gadolinium (Gd-DTPA) an. Es fand sich zu keiner Zeit eine Korrelation zwischen Anzahl und Volumen der Gd speichernden Läsionen und der Schwere der Fatigue. Auch zwischen Änderungen der MRT Aktivität und Änderungen in der Schwere der Fatigue fand sich kein signifikanter Zusammenhang.

Roelcke et al. [1997] setzten die F-fluorodeoxyglucose Positronen Emissions Tomographie ein, um den zerebralen Glukoseverbrauch bei Patienten mit MS-Fatigue im Vergleich zu Patienten ohne MS-Fatigue zu messen. Hierbei ergab sich für beide Gruppen eine geringere globale Verstoffwechslung als bei Gesunden. Es bestand jedoch keine Korrelation mit der Schwere der Fatigue. Beim Vergleich der beiden MS-Gruppen untereinander ergab sich jedoch eine geringere Verstoffwechslung der CMRGlu in einzelnen Gebieten bei den MS-Fatigue-Patienten. Betroffen waren Gebiete bilateral in einem präfrontalen Areal, das den lateralen und medialen präfrontalen Kortex und die angrenzende weiße Substanz einschließt. Auch der prämotorische Kortex, das Putamen, und das rechte Motorareal waren beteiligt. Dies könne ein Hinweis dafür sein, daß bei MS-Fatigue Patienten die fronto-kortico-subkorticalen Bahnen gestört seien.

2.2.7 Fatigue und elektrophysiologische Parameter

Bei der Beurteilung von Fatigue als subjektivem Empfinden stellt sich auch die Frage, inwieweit dieses Symptom mit Ermüdungserscheinungen der Muskulatur zusammenhängen können. Ermüdbarkeit von Muskeln ist ein Symptom, das objektiv meßbar ist.

Mit dieser Ermüdbarkeit und dem Verhältnis zur Fatigue beschäftigten sich Iriarte et al. in einer Studie von 1998. Sie versuchten die Existenz von muskulärer Ermüdung bei MS zu bestätigen. Sie untersuchten, ob sie eine Korrelation zu subjektiver Fatigue, die mit der FSS (Fatigue Severity Scale) und der FDS (Fatigue Descriptive Scale) gemessen wurde, herstellen konnten. 50 MS-Patienten und 50 Kontrollpersonen wurden bei der Ausführung von isometrischen und isotonischen Tests mit der dominanten Hand beobachtet. Die Stärke wurde als Basiskondition gemessen und noch einmal nach einer Erholungspause nach isometrischen bzw. isotonischen Übungen. Es wurde die maximal erreichte Kraft, Kraft in Korrelation zum Gewicht, Neigung der Ermüdung in 11 aufeinanderfolgenden Kontraktionen und Kraft und Dauer einer Maximalbelastung gemessen. Alle Patienten mit MS wiesen eine geringere isometrische und isotonische Kraft auf, aber die Erholung entsprach der Erholung in der Kontrollgruppe. Zwischen dem Symptom der Fatigue und der Basiskraft zeigte sich eine negative lineare Korrelation. Iriarte et al. stellten die Hypothese auf, daß zwischen der geringeren Kraft und der Fatigue zwar keine Ursache-Wirkungs-Beziehung bestehen müsse, daß aber diese beiden Sym-

ptome einen gemeinsamen Ursprung haben könnten. Dies könne z.B. eine subklinische Pyramidenbahnschädigung sein.

2.2.8 Multiple Sklerose und Schlafstörungen

Einige Forscher beschäftigen sich mit der Frage, ob Schlafstörungen eine Ursache für die Fatigue bei MS-Patienten sein könnten. Clark et al. [1992] fanden bei einer Untersuchung an 143 MS-Patienten eine Prävalenz von 25,2 % für Schlafstörungen. Zu den bei MS-Patienten gefundenen Schlafstörungen zählen eine verlängerte Einschlafzeit, PLM, Schlafapnoe-Syndrom und die Narkolepsie. Mit PLM bei MS-Patienten beschäftigten sich Potolicchio et al. [1991], Ferini-Strambi et al. [1994] und Bohr et al. [1999].

Potolicchio et al. [1991] untersuchten 11 MS-Patienten mit Hilfe der Polysomnographie. Sie fanden bei 7 Patienten PLM (64 %) und Mikroarousals mit einem nächtlichen Mittelwert von 59 pro Stunde. 6 dieser Patienten wurden mit Clonazepam zur Nacht behandelt, wobei 3 der 6 auf diese Behandlung ansprachen. Bei den übrigen 3 Patienten wurde ein Behandlungsversuch mit Amantadin unternommen. Einer der Patienten sprach hierauf an.

Ferini-Strambi et al. [1994] untersuchten eine Gruppe von 25 MS-Patienten mit einem EDSS < 6 und 25 Kontrollpersonen polysomnographisch. Hier fanden sich bei 9 MS-Patienten (36 %) PLM sowie bei 2 der gesunden Kontrollpersonen (8 %). Bei der Gruppe der MS-Patienten war der mittlere PLM Index 96 pro Stunde, bei den zwei Betroffenen der Kontrollgruppe 9 und 31. In bezug auf den EDSS und die Pyramidenbahn zeigte sich kein Unterschied bei Patienten mit PLM und ohne PLM. Bei den MS-Patienten zeigte sich weiterhin eine deutlich verminderte Schlafeffizienz und ein häufigeres nächtliches Erwachen. Die WASO (waking time after sleep onset) war in der MS Gruppe signifikant erhöht. Die Schlafarchitektur und auch die Schlafzeit der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander. Der Anteil an REM und NREM Schlaf war bei beiden Gruppen gleich. Von den 6 Patienten die über Insomnie klagten, fanden sich bei 2 Patienten PLM und bei 2 Patienten PLM und zentrale Schlafapnoe. Gleichzeitig fertigten Ferini-Strambi et al. T2 gewichtete MRT bei den Patienten an. Die Patienten mit PLM hatten größere MRT Läsionen in den infratentoriellen Gebieten, besonders im Kleinhirn und Hirnstamm.

In einer Studie von Clark et al. [1992] wurden 143 MS-Patienten auf Schlafstörungen anhand von Fragen zum Schlaf untersucht. Gleichzeitig gingen Clark et al. der Frage nach, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Depressionen bei MS und Schlafstörungen besteht. Sie untersuchten, ob den Schlafstörungen spezielle anatomische Gebiete im Gehirn zuzuordnen sind. Sie fanden Schlafstörungen bei 25,2 %. Schlafschwierigkeiten standen im Zusammenhang mit einem höheren Level an Depression (gemessen mit dem BDI-Score: Becks Depression Inventory). In den MRT fanden sich bei den Patienten, die Schlafstörungen angaben, signifikant mehr Läsionen in den Gebieten der rechten und linken frontalen supraventrikulären weißen Substanz und der tiefen weißen Substanz der Insula. Clark et al. spekulierten, daß die Unterbrechung der normalen Fortleitung von Aktionspotentialen in diesen Gebieten PLM verursachen könne. Bei Wegnahme der Patienten mit Läsionen in den oben genannten Gebieten und Schlafstörungen aus der Gruppe der MS-Patienten mit Schlafstörungen glich sich die Inzidenz von Schlafbeschwerden in dieser Gruppe der Inzidenz bei der Kontrollgruppe an.

Leo et al. [1991] verteilten an 47 MS-Patienten und 63 Kontrollpersonen strukturierte Schlafragebögen. MS-Patienten gaben häufiger an, tagsüber ein Nickerchen zu machen (53 % gegenüber 21 %), öfter nachts wach zu werden, sich seltener an Träume zu erinnern und längere Schlafphasen zu haben. Korrelationsanalysen ergaben eine negative Auswirkung von Blasenstörungen auf die Einschlafzeit, nächtliches Erwachen und frühes morgendliches Erwachen. Spastik korrelierte stark mit nächtlichem Erwachen. Nächtliches Erwachen zeigte eine Korrelation zu Tagesmüdigkeit. Schlafstörungen korrelierten nicht mit der Dauer der Erkrankung oder dem EDSS.

Saunders et al. [1991] untersuchten 100 MS-Patienten und Kontrollen mit Hilfe eines Schlafragebogens, dem Beck Depression Inventory und der Visual Analogue Scale für Fatigue. MS-Patienten berichteten häufiger über Einschlafstörungen, unruhigen Schlaf, nicht erholsamen Schlaf und frühes Erwachen am Morgen. Auch Schlafzeit, Anzahl des nächtlichen Erwachens und Anzahl der Nickerchen über Tag waren in der Gruppe der MS-Patienten erhöht. Als Gründe für das häufige Erwachen wurden Blasenstörungen (68 %), Ängstlichkeit (46 %) und Muskelspasmen oder Steifigkeit (35 %) angegeben. 33 % der MS-Patienten nahmen Schlafmittel, 44 % Antidepressiva. Der Schlafmit-

telverbrauch korrelierte mit den Werten für Depression und Fatigue. Depression korrelierte mit der Einschlafschwierigkeit und dem frühmorgendlichen Erwachen.

Das Ziel einer Studie von Taphoorn et al. [1993] bestand darin, herauszufinden, ob Müdigkeit und Schlafstörungen bei MS durch einen gestörten zirkadianen Rhythmus zustande kommen. Sie wendeten die Aktigraphie und den MSLT (Multiple sleep latency test) bei 16 MS-Patienten an. Es zeigte sich kein Unterschied im zirkadianen Rhythmus zwischen MS und Kontrollgruppe.

Bohr et al. [1999] gingen der Frage nach, ob die Inzidenz von PLM bei MS höher ist als die Inzidenz bei anderen neurologischen Erkrankungen. Sie untersuchten 68 MS-Patienten und 94 Patienten mit einer anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung. Bei der Polysomnographie fanden sich bei 24 der 94 neurologisch Erkrankten PLM (26 %), bei den MS Kranken bei 50 der 68 MS-Patienten (74 %).

2.3 Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movements (PLM)

2.3.1 Einführung und Definition

Das Restless Legs Syndrom (RLS) ist eine relativ häufige neurologische Erkrankung, die schon seit langem bekannt ist, der aber bis in die 70er Jahre wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde, und die auch heute noch von vielen Ärzten wenig beachtet wird. Ihren Namen bekam die Erkrankung 1945 von K. A. Ekbom, der sie mit allen Details klinischer Symptomatik, Epidemiologie und dem vermuteten Erbgang beschrieb und auch bereits ihre sekundären Formen bei Eisenmangelanämie, Niereninsuffizienz, in der Schwangerschaft und nach Magenresektion erwähnte. Schon damals wurde die Häufigkeit des RLS von ihm auf 3-5 % der Gesamtbevölkerung geschätzt. Heute geht man von ca. 10-15 % aus [Lavigne und Montplaisir 1994]. Eine aktuelle epidemiologische Untersuchung aus Deutschland, der die u.g. Kriterien zugrunde liegen, fand eine Prävalenz von 9,8 % innerhalb der Bevölkerung mit einem Alter zwischen 65 und 83 Jahre [Rothdach et al. 2000]. Die Prävalenz bei Frauen war mit 13,9 % gegenüber der der Männer mit 6,1 % erhöht.

Erste Untersuchungen zu nächtlichen Beinbewegungen gab es in den 50er Jahren. Symonds beschrieb periodisch auftretende nächtliche Beinbewegungen als erster und bezeichnete sie als *nocturnal myoclonus* [Symonds 1953]. Er sah sie jedoch noch nicht im Zusammenhang mit dem RLS. Dieser wurde das erste Mal von Lugaresi [Lugaresi et al. 1966] vermutet und 1982 von ihm und Coccagna nachgewiesen [Coccagna u. Lugaresi 1982]. Coleman benannte schließlich die einzelnen motorischen Phänomene und stellte das periodische Auftreten in den Vordergrund [Coleman et al. 1980]. Er prägte den Begriff *periodic movement in sleep (PMS)*, der den des *nocturnal myoclonus* ersetzte. Hierbei definierte er genau Dauer, Periodizität und Frequenz der Bewegungen. Die Definition wurde 1993 nur geringfügig geändert [Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association 1993]. Da die Bewegungen nicht nur die Beine betreffen, sondern auch an den Armen vorkommen können, hat sich zwischenzeitlich der Begriff Periodic Limb Movement (PLM) durchgesetzt. (Zu weiteren Details s.2.3.4.1)

Symptomatik:

Walters et al. definierten 1995 Kriterien, die die Diagnose RLS festlegen: Hierzu gehören vier Minimalkriterien, die obligat sind, und die Nebenkriterien 5-9.

Minimalkriterien:

1. Bewegungsdrang der Extremitäten, üblicherweise assoziiert mit sensiblen Symptomen: Die Patienten berichten über Parästhesien, die hauptsächlich die Beine betreffen, aber auch in den Armen lokalisiert sein können. Einzig eine faziale Symptomatik kommt nie vor [Walters et al. 1991]. Die Symptome, die als ziehend, reißend, prickelnd, brennend, schmerzhaft, krampfartig, juckend oder wie ein Messerstich beschrieben werden, sind meist in der Tiefe lokalisiert. Am häufigsten betroffen sind die Waden [Ekbom 1970]. Die Beschwerden können sowohl einseitig, beidseitig oder alternierend rechts oder links auftreten [Trenkwalder et al. 1996]. Einige Patienten beklagen eine Verschlechterung der Symptomatik bei Erhöhung der Umgebungstemperatur. Typisch für das RLS ist, daß diese Mißempfindungen oft in Ruhe oder Entspannung auftreten oder sich in diesen Situationen verstärken. Dies kann sowohl tagsüber, als auch vor dem Zubettgehen oder in der Nacht sein [Pelletier et al. 1992]. Ein entscheidendes Kriterium für RLS ist die Verbindung dieser sensiblen Symptomatik mit dem Bewegungsdrang. Dieser wird als äußerst unangenehm beschrieben. Das alleinige Auftreten von sensiblen Symptomen muß an Erkrankungen wie Polyneuropathie denken lassen, während es für das RLS typisch ist, daß sensible Symptome und Bewegungsdrang zusammen auftreten.
2. Motorische Unruhe: Um ihre Parästhesien oder Mißempfindungen zu erleichtern, bewegen sich RLS-Patienten manchmal kontinuierlich. Hierbei gibt es einen willkürlichen und einen unwillkürlichen Anteil. Unwillkürlich in dem Sinne, daß sich die Patienten gezwungen sehen, diese Bewegungen auszuführen, willkürlich in dem Sinne, daß sie selber bestimmen welche Bewegungen sie machen, und sie auch kurzfristig unterdrücken können [Walters et al. 1995]. Diese Bewegungen bestehen aus häufigem Drehen im Bett, Umhergehen oder Anwendung sensibler Reize, wie z.B. Kalt-Warm-Duschen oder Reiben.
3. Die Symptome verschlechtern sich in Ruhe oder treten nur in Ruhe auf: Sie können zumindest teilweise und vorübergehend durch Aktivität reduziert werden. Sowohl

bei körperlicher als auch bei geistiger Entspannung können RLS Symptome auftreten oder sich verschlechtern. Typische Situationen sind Autofahrten (meist als Beifahrer), Kino oder Theaterbesuche, abendliches Fernsehen, Konferenzen oder auch Immobilisation im Gipsverband [Danek und Pollmächer 1990]. Starke geistige Tätigkeit scheint trotz der Ruhesituation das RLS zu verhindern. Auch Lagewechsel kann die Ausprägung des RLS bei manchen Patienten beeinflussen. So können die Symptome, die beim Liegen mit ausgestreckten Beinen auftreten, beim Anziehen der Beine sistieren. Daß die Beschwerden durch körperliche Betätigung beeinflussbar sind, bietet den Patienten die Möglichkeit, durch Umhergehen, gymnastische Übungen etc. die Beschwerden zu lindern.

4. Zunahme der RLS Symptomatik am Abend und in der Nacht: Das vierte obligate Kriterium des RLS ist die zirkadiane Rhythmik. Leicht betroffenen Patienten berichten oft, daß die Symptome am Nachmittag oder am Abend in Ruhesituationen auftreten oder zunehmen, während Ruhephasen am Morgen problemlos verlaufen. Bei schwer betroffenen Patienten ist diese zirkadiane Rhythmik gelegentlich aufgehoben, ebenso kommt dies häufig unter Behandlung vor.

Nebenkriterien:

5. Schlafstörungen sind ein häufiges Problem bei therapiebedürftigen RLS-Patienten [Ekblom 1970; Walters et al. 1991]: Die Schlafstörungen können sich als Einschlaf- oder Durchschlafstörung manifestieren. Bei den Einschlafstörungen kann es zu einer um Stunden verzögerten Schlaflatenz kommen, bei den Durchschlafstörungen wachen die Patienten im Laufe der Nacht mehrmals auf, so daß die Schlafeffizienz häufig unter 50 % liegt. Zu Beginn der Schlafstörungen sind diese oft nur intermittierend und beeinträchtigen die Patienten nur wenig. Im höheren Lebensalter nimmt aber sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere der Symptomatik zu und kann zu Konzentrationsstörungen, Unzufriedenheit und verminderter Lebensqualität führen.
6. Unwillkürliche Bewegungen: A: Periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Limb or Leg Movements in Sleep (PLMS)): Den Partnern der RLS Patienten fällt oft auf, daß diese im Bett kurze ruckartige Beinbewegungen ausführen, die wie Stö-

ße wahrgenommen werden. Dies ist ein wegweisender Hinweis auf ein RLS und kann meist polysomnographisch nachgewiesen werden. Es handelt sich beim PLM um eine stereotype, repetitive Dorsalflexion der Großzehe mit Spreizen des kleinen Zehs, ähnlich dem Babinski-Zeichen. Zusätzlich kann das Bein im Sprung-, Knie- und Hüftgelenk gebeugt werden. Die Bewegungen treten in Intervallen von 20-40 Sekunden auf und dauern definitionsgemäß 0.5-5 Sekunden. Am häufigsten sind sie in den Schlafstadien 1 und 2. Es müssen mindestens vier Bewegungen in Serie auftreten um die Definitionskriterien der PLM zu erfüllen. **B:** Unwillkürliche Bewegungen im Wachzustand: Ca. 50 % der RLS Patienten berichten über motorische Phänomene im Wachzustand [Hening et al. 1986]. Diese Beinbewegungen äußern sich als teilweise periodische, wenige Millisekunden dauernde Myoklonien oder als repetitive motorische Aktivität, die bis zu 6-8 Sekunden dauern kann, ähnlich den Dyskinesien [Boghen und Peyronnard 1976; Montplaisir 1985; Trenkwalder et al. 1996]. Bis jetzt gibt es für die motorischen Aktivitäten im Wachzustand keine einheitliche Bezeichnung. Heute gebräuchliche Begriffe sind z.B. *dyskinesias while awake* [Hening et al. 1986], *familial myoclonus* [Boghen u. Peyronnard 1976] und *daytime myoclonus* [Trenkwalder et al. 1993]. Die periodischen Bewegungen im Wachen, die auch als *periodic limb movements during wakefulness* (PLMW) bezeichnet werden, werden von einigen als Korrelat der *periodic limb movements in sleep* (PLMS) gesehen [Pollmächer u. Schulz 1993].

7. Neurologische Untersuchung: Beim idiopathischen RLS ist die neurologische Untersuchung unauffällig. Neurologische Befunde schließen ein idiopathisches RLS jedoch nicht aus. Beim sekundären RLS, wie z.B. bei Niereninsuffizienz, kann eine Polyneuropathie auftreten. Das Ausmaß dieser urämischen Polyneuropathie steht nicht mit dem RLS bei Urämie in Zusammenhang [Ondo u. Jankovic 1996, Winkelmann et al. 1996; Collado Seidel et al. 1997].
8. Klinischer Verlauf: Die RLS Symptome können in jedem Lebensalter beginnen. Am häufigsten ist jedoch der Beginn der Erkrankung zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr [Walters et al. 1996]. Zu dieser Zeit werden die Patienten selten wirklich durch die Beschwerden beeinträchtigt. Es gibt beschwerdefreie Intervalle von Wochen oder Monaten. Zwischen dem vierzigsten und fünfzigsten Le-

bensjahr werden die Schlafstörungen jedoch meist therapiebedürftig [Coccagna u. Lugaresi 1982]. Es handelt sich beim RLS um eine chronische Erkrankung, deren Verlauf sowohl intermittierend als auch progredient sein kann. Über ein völliges Sistieren der einmal aufgetretenen Symptome wurde bisher nicht berichtet.

9. Die Familienanamnese der Patienten ist oft positiv: Der Anteil liegt bei mindestens 60 %. Der Erbgang ist wahrscheinlich autosomal dominant, wobei die Variabilität in der klinischen Ausprägung relativ groß ist.

2.3.2 Sekundäre Formen des Restless Legs Syndroms

Außer der idiopathischen Form des RLS gibt es noch einige andere Erkrankungen, bei denen das RLS auftritt. Hierzu gehört die Niereninsuffizienz, betroffen sind auch Patienten unter Dialyse. Das RLS entwickelt sich parallel zum Anstieg des Kreatinins, ist also urämisch assoziiert. Die Symptomatik des sekundären RLS unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der des idiopathischen RLS. Nach Nierentransplantation ist sie rückbildungsfähig [Yasuda et al. 1986]. Auch in der Schwangerschaft [Ekbohm 1970; Botez u. Lambert 1977; Goodman et al. 1988], bei Eisenmangel [Ekbohm 1960; 1970], rheumatoider Arthritis oder M. Parkinson [Salih et al. 1994] kommt das RLS vor. Außer durch diese Erkrankungen kann das RLS auch medikamentös induziert sein. Zu den auslösenden Medikamenten gehören vor allem Dopamin D2-Rezeptor Antagonisten. Hierzu zählen einmal die klassischen Neuroleptika vom Butyrophenon Typ als auch Antiemetika, wie Metoclopramid. Weiterhin kann das RLS durch trizyklische Antidepressiva [Ware et al. 1984], durch Antikonvulsiva [Drake et al. 1988], Mianserin [Paik et al. 1989] oder auch Lithium [Heimann u. Christie 1986; Terao et al. 1991] und Koffein [Lutz 1978; Walters u. Hening 1987] ausgelöst bzw. verstärkt werden.

2.3.3 Differentialdiagnosen bei Schlafstörungen

Stehen die Schlafstörungen im Vordergrund, müssen weitere motorische Störungen im NREM Schlaf in Betracht gezogen werden. PLM treten auf: beim Schlaf-Apnoe-Syndrom [Mosko et al. 1988; Schönbrunn et al. 1990], bei Narkolepsie [Boivin et al. 1993] und selten auch bei Bruxismus [Lavigne u. Montplaisir 1994].

2.3.4 Polysomnographie zur Diagnose des RLS und der PLM

Um die periodischen Beinbewegungen des RLS zu erfassen und gleichzeitig mögliche zusätzliche Schlafstörungen diagnostizieren zu können, ist die Polysomnographie die entscheidende technische Untersuchung. Die Schlafstadien werden nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [1968] ausgewertet (siehe Methodik).

2.3.4.1 Definition PLM:

Die PLM (Periodic Leg Movements in Sleep), die erstmals von Coleman genau definiert wurden [Coleman 1982], werden mit dem Oberflächen EMG von beiden Mm tib. ant. abgeleitet. 1995 wurde die Definition noch einmal von der American Sleep Disorder Association überarbeitet [ASDA 1995]:

- Die Dauer der Kontraktionen, abgeleitet von den Mm tib. ant., beträgt zwischen 0,5 und 5 Sekunden mit einer Amplitude von mehr als 25 % der Kalibrierungsbewegung.
- Vier oder mehr Beinbewegungen bilden eine Sequenz, die Intervalle zwischen den einzelnen Beinbewegungen betragen 5 bis 90 Sekunden. Die Beinbewegungssequenzen müssen in allen Schlafstadien und im Wachen gezählt werden.
- Um das Ausmaß der Schlafstörung zu erfassen, müssen alle Beinbewegungen und ihre Assoziation mit Arousals und Weckreaktionen ausgewertet werden. Um eine Assoziation von Beinbewegungen und Arousals zu postulieren, darf der Beginn des Arousals nicht mehr als 3 Sekunden nach Beginn der Beinbewegung auftreten.
- Beinbewegungen, die mit respiratorischen Ereignissen einhergehen, werden als solche klassifiziert und gewertet.

Werden die obigen Kriterien angewandt, zeigt sich eine hohe Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Untersuchern [Bliwise et al. 1991].

Aus der Gesamtzahl der PLM, geteilt durch die Anzahl der abgeleiteten Stunden, die im Bett verbracht werden (*time in bed* = TIB), ergibt sich der PLM-Index oder PLM-Arousal-Index, der neben der Schlafeffizienz als Maß für die Schwere einer RLS-bedingten Schlafstörung gilt.

Betrachtet man die einzelnen Schlafstadien, so sind die PLM in den Stadien 1 und 2 am häufigsten, während sie in den Stadien 3 und 4 nur selten auftreten. Im REM Schlaf sind sie nur sporadisch zu finden oder verschwinden ganz. Auch im Wachen treten die periodischen Beinbewegungen bereits auf [Lugaresi 1986; Hening et al. 1986; Pollmächer

u. Schulz 1993; Trenkwalder et al. 1993]. PLM an sich sind jedoch noch kein pathologischer Befund, sie treten auch bei ca. 5 % der Bevölkerung im Alter zwischen 30 und 50 auf, bei über 50-jährigen sogar bei 30 % [Lugaresi et al. 1986; Ancoli-Israel 1991]. Periodische Bewegungen im Wachen sind jedoch sicher pathologisch.

2.3.5 Schlafprofil bei RLS und PLM

Während der Nacht werden 3-7 Zyklen von jeweils ca. 90 Minuten durchlaufen, in denen anfangs die Tiefschlafstadien 3 und 4, später der REM-Schlaf überwiegt.

Der normale Rhythmus von 90 Minuten ist bei RLS Patienten meist partiell aufgehoben. Vor allem das erste Drittel der Nacht ist betroffen. Die Patienten haben eine verlängerte Einschlaf latenz, eine Zunahme der Wachphasen und der Stadien 1 und 2, während die Tiefschlafstadien 3 und 4 seltener oder gar nicht erreicht werden. Außerdem ist die REM-Latenz verlängert und der REM Anteil am Gesamtschlaf erniedrigt [Coccagna u. Lugaresi 1982]. Dadurch liegt die Schlaffeffizienz teilweise unter 50 %.

2.3.6 Pathophysiologie des RLS

Die Pathophysiologie des RLS ist immer noch ungeklärt. Die Wirksamkeit von dopaminergen und opioiden Medikamenten hebt aber die Rolle von Dopaminrezeptoren und dem Opiatsystem hervor.

Untersuchungen mit Blockaden von Opiatrezeptoren zeigten, daß Naloxon die Wirkung von Opiaten auf RLS wieder aufhebt und die RLS Symptome beim opiatbehandelten Patienten dadurch wieder auftreten [Hening et al. 1986].

Staedt et al. [1995] beobachteten mit Hilfe der SPECT eine verminderte Aufnahme von IBZM (einem hoch selektiven ZNS D2 Dopamin Rezeptor Liganden) in striatalen Strukturen bei 20 Patienten mit nächtlichem Myoklonus-Syndrom und schwerer Insomnie verglichen mit einer Kontrollgruppe von 10 Gesunden. Gleichzeitig fanden sie einen Anstieg der Aufnahme unter einer Dopaminersatztherapie und eine Verbesserung der Schlafqualität.

Ein weiterer Hinweis auf die Entstehung der RLS ist das Auftreten von PLM bei Epidural- bzw. Spinalanästhesie. Watanabe et al. [1990] fanden bei einem 86-jährigen Mann während einer Spinalanästhesie PLM, die dem nächtlichen, schlafbezogenen Myoklonus sehr ähnelten. Die PLM wurden nur in der Zeit beobachtet, in der das Lokalanästhe-

tikum auf das Rückenmark wirkte. Dies könne ein Hinweis darauf sein, daß das Rückenmark an der Entstehung der PLM beteiligt sei. Das Lokalanästhetikum könne genauso wie der NREM Schlaf eine Unterdrückung der absteigenden, hemmenden Bahnen oder eine Pyramidenbahnstörung verursachen.

2.3.7 Therapie beim RLS

Medikamentös muß das RLS nur behandelt werden, wenn die Symptome den Patienten so einschränken, daß die Lebensqualität dadurch gemindert wird oder die Schlafstörungen zu Tagesmüdigkeit führen.

Ein Medikament, das zur Therapie eingesetzt werden kann, ist das L-Dopa + Decarboxylase-Hemmer. Es verringert die unangenehmen Mißempfindungen an den Beinen und reduziert gleichzeitig die periodischen Beinbewegungen [Brodeur et al. 1988; Kaplan et al. 1993; Trenkwalder et al. 1995]. Der Wirkmechanismus der L-Dopa Therapie ist jedoch bis heute noch nicht bekannt.

Eine weitere Möglichkeit bietet die Behandlung mit Dopaminagonisten, wie z.B. Bromocriptin oder Pergolid. Auch hier zeigt sich eine deutliche Besserung der RLS Symptomatik. Wegen Übelkeit als Nebenwirkung muß diese Behandlung zusätzlich mit Domperidon kombiniert werden [Winkelman et al. 1997].

Auch Opiate, z.B. Codein oder Morphin, haben eine positive Auswirkung auf die nächtlichen Beinbewegungen und die Mißempfindungen. Auch hier ist der Wirkmechanismus unbekannt, es wird eine Wirkung an spinalen Schmerzrezeptoren vermutet.

Wenn die vorhergenannten Medikamente nicht gegeben werden können (z.B. wegen unerwünschter Nebenwirkungen) oder wenn nur ein intermittierender Einsatz nötig ist, können auch Benzodiazepine als Alternative verwendet werden. Es wird vermutet, daß sie die Weckschwelle heben, so daß sich die durch die PLM hervorgerufenen Arousal-Reaktionen vermindern lassen [Mittler et al. 1986]. Hierbei ist Clonazepam Mittel der Wahl. Für die langfristige Therapie sollte jedoch den dopaminergen Präparaten und Opiaten der Vorzug gegeben werden.

Kleinere Studien berichten auch über den möglichen Einsatz von Antikonvulsiva (Carbamazepin, Gabapentin) und dem zentralen Alpha-Blocker Clonidin [Telstad et al. 1984, Zucconi et al. 1989; Ehrenberg et al. 2000; Handwerker und Palmer 1985; Ausserwinkler und Schmidt 1989; Zoe et al. 1994].

2.3.8 Periodic Limb Movement Disorder

PLM können auch unabhängig von einem RLS auftreten. Hierbei klagen die Patienten über Tagesmüdigkeit, jedoch nicht über subjektive Schlafstörungen, wie Einschlaf- oder Durchschlafstörungen. Die Häufigkeit des PLM-Syndroms nimmt mit steigendem Lebensalter zu.

Die maximale Frequenz der PLM liegt oft in der ersten Nachthälfte [Culpepper et al. 1992]. Auch sind Schlafstörungen bekannt, die mit einer erhöhten Anzahl an PLM einhergehen, wie z.B. das Schlaf-Apnoe-Syndrom, bei dem die PLM allerdings gleichmäßig über die Nacht verteilt sind [Ancoli-Israel 1985], die Narkolepsie [Culpepper et al. 1992] und die REM-Schlaf-Verhaltensstörung [Schenck u. Mahowald 1990].

McCall et al. interpretierten außerdem jede zusätzliche neurologische Erkrankung als Risikofaktor [McCall et al. 1991].

3 Methodik

3.1 Untersuchungskollektiv

3.1.1 Auswahl der Patienten

Im Zeitraum Januar 1998 bis Februar 2000 wurden 24 Patientinnen und Patienten der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster (UKM) mit den Diagnosen

- schubförmig remittierende Multiple Sklerose
- schubförmig teilremittierende Multiple Sklerose
- sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose

im Schlaflabor der Neurologischen Klinik polysomnographisch überwacht. Patienten mit der Diagnose primär chronische Multiple Sklerose wurden von der Studie ausgeschlossen, da diese Verlaufsform vergleichsweise selten und meist mit stärkerer Behinderung verbunden ist, so daß Inhomogenitäten der Untergruppen erwartet werden mußten.

Die Patienten wurden anhand eines Fragebogens ausgewählt. Dieser wurde 400 MS-Patienten zugeschickt und von 260 Patienten ausgefüllt zurückgesandt. Hiervon wurden 24 Patienten nach u.a. Kriterien ausgesucht. Die Patienten wurden über den Ablauf der Studie informiert und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme.

Daraufhin wurden sie im Schlaflabor des UKM untersucht. Bei Aufnahme in die Studie wurden folgende Daten standardisiert erhoben:

Name, Geburtsdatum, Gewicht, Größe, EDSS-score, FSS-score, MS-FS-score, Diagnose, Medikamenteneinnahme.

Bei allen Patienten wurden in zwei aufeinanderfolgenden Nächten Polysomnographien durchgeführt. Die Daten der zweiten Nacht wurden zur Auswertung verwendet.

3.1.2 Zuordnung zu verschiedenen Gruppen

Es wurden 24 MS-Patienten polysomnographisch untersucht. Sie wurden in zwei Gruppen ausgewählt:

1. MS-Patienten mit Fatigue

2. MS-Patienten ohne Fatigue

Die Einteilung in die beiden Gruppen erfolgte anhand der Fatigue-severity-scale (FSS) [Krupp et al. 1988] und der Multiple-Sclerosis-specific-Fatigue Scale (MS-FS) von Schwartz et al. [1993]. Aus diesen beiden Skalen wurde eine Gesamtpunktzahl ermittelt. 12 Patienten aus der 5. Quintile mit einer Gesamtpunktzahl von > 89 Punkten wurden der Gruppe mit Fatigue zugeteilt, 12 Patienten aus der 1. Quintile mit einer Gesamtpunktzahl < 61 der Gruppe ohne Fatigue (s. 3.2.1 und 3.2.2).

Zuerst wurde die Gruppe der MS-Patienten mit Fatigue untersucht, danach wurde zu jedem Patienten mit Fatigue ein Gegenpatient ausgewählt, der diesem in Bezug auf Alter, Geschlecht, Erkrankungsbeginn, EDSS score und Verlaufsform der MS weitgehend entsprach.

3.1.3 Vergleich einflussnehmender Größen

In der MS-Fatigue Gruppe gab es 11 weibliche Patienten und 1 männlichen Patienten, in der MS-Non-Fatigue Gruppe 9 weibliche und 3 männliche Patienten.

Der Bodymaßindex in der MS-Fatigue Gruppe lag durchschnittlich bei $25,18 \text{ kg/m}^2$ (18,28-31,01), in der MS-Non-Fatigue Gruppe bei $24,19 \text{ kg/m}^2$ (17,47-35,43).

In der MS-Fatigue Gruppe hatten 8 Patienten einen schubförmig remittierenden Verlauf, 2 Patienten einen schubförmig teilremittierenden Verlauf und 2 Patienten einen sekundär chronisch progredienten Verlauf. In der MS-Non-Fatigue Gruppe betrug der Anteil an schubförmig remittierend Betroffenen 5, an schubförmig teilremittierend Betroffenen 4 und sekundär chronisch progredient Betroffenen 3.

In der Gruppe der MS-Fatigue Patienten betrug die durchschnittliche Dauer der MS 15,08 Jahre (4-38), bei der Gruppe der MS-Non-Fatigue 10,92 Jahre (3-36).

Das Anfangsalter bei Ausbruch der MS lag in der MS-Fatigue Gruppe bei 27,75 (15-47), in der MS-Non-Fatigue Gruppe bei 28,75 (22-43).

Der EDSS bei der MS-Fatigue Gruppe betrug im Mittel 3,75 (1,0-6,0), bei der MS-Non-Fatigue 3,79 (1,0-6,5).

Der FSS lag in der MS-Fatigue Gruppe bei durchschnittlich 6,65 (6,22-7,0), bei der MS-Non-Fatigue Gruppe bei 2,81 (1,0-4,67).

Die Gesamtpunktzahl lag in der MS-Fatigue Gruppe im Mittel bei 94,33 (89,0-105,0), in der MS-Non-Fatigue Gruppe bei 44,92 (15,0-61,0).

3.2 Standardisierter Fragebogen

Jeder Patient erhielt vor der Schlafableitung einen Fragebogen, der in vier verschiedene Abschnitte unterteilt war. Dieser Fragebogen ist der gleiche, der auch zur Einteilung der Patienten in die beiden Gruppen verwendet wurde:

- Allgemeine Fragen:
Vorerkrankungen, Körpergewicht, Größe, Medikamenteneinnahme, Nachtarbeit, Verkehrsunfälle, Operationen an Kopf und Hals
- Fragen zum Schlaf:
Schlafstörungen, Schlafdauer, Schlafmittelgebrauch, Enuresis, Träume, Atempausen, Beinbewegungen, Tagesmüdigkeit, Schlaflähmung
- MS spezifische Fragen:
Sehstörungen, Schmerzen, Fehlempfindungen, depressive Stimmungen, Lähmungen, Spastik, Muskelzittern, Blasen-Störungen
- Fragen zum Fatigue-Syndrom:
Es wurden zwei Skalen zur Beurteilung der MS-Fatigue eingesetzt:
 - Die Fatigue-Severity-Scale (FSS)
 - Die MS-specific-Fatigue-Scale (MS-FS)

3.2.1 Die Fatigue-Severity-Scale

Die Fatigue-Severity-Scale besteht aus 9 Fragen, die von den Patienten auf einer Skala von 1-7 beantwortet werden können. Dabei zeigt 7 vollste Übereinstimmung und 1 starke Verneinung des genannten Aspekts.

1. Meine Motivation und Antrieb sind geringer, wenn ich müde oder erschöpft bin.
2. Körperliche Aktivität führt bei mir zu Ermüdung und Erschöpfung.
3. Ich bin leicht erschöpfbar oder ermüdbar.
4. Ermüdung oder Erschöpfung verschlechtern meine körperlichen Funktionen.
5. Ermüdung führt bei mir häufig zu Problemen.
6. Ich bin häufig zu müde oder erschöpft, um mich länger körperlich zu betätigen.
7. Ich bin häufig zu müde oder erschöpft, um bestimmte Pflichten oder Verantwortlichkeiten zu übernehmen.
8. Ermüdung oder Erschöpfung gehört zu den 3 für mich am stärksten belastenden Beschwerden.

9. Ermüdung oder Erschöpfung beeinträchtigt meine Arbeit, Familie oder Freizeitaktivität.

Krupp et al. [1988] fanden für die FSS eine hohe innere Konsistenz und eine hohe Stabilität über die Zeit und Sensitivität bei klinischen Veränderungen. MS-Patienten hatten einen mittleren FSS von 4,8 im Vergleich zu 2,3 bei gesunden Kontrollpersonen.

3.2.2 Die MS-specific-Fatigue-Scale (MS-FS)

Die Multiple-Sclerosis-specific-Fatigue-Scale besteht aus 6 Fragen, die ebenfalls auf einer Skala von 1-7 beantwortet werden können.

1. Hitze verstärkt meine Erschöpfung/Müdigkeit.
2. Lange Inaktivität verstärkt meine Erschöpfung/Müdigkeit.
3. Streß fördert meine Erschöpfung/Müdigkeit.
4. Depressionen fördern meine Erschöpfung/Müdigkeit.
5. Bei kühlen Temperaturen mindert sich die Erschöpfung/Müdigkeit.
6. Positive Ereignisse mindern meine Erschöpfung /Müdigkeit.

Diese Skala ist relativ spezifisch für MS-Fatigue und beachtet exogene und endogene Effekte auf die Fatigue. Sie wurde 1993 von Schwartz et al. entwickelt.

3.3 Polysomnographie

3.3.1 Brainlab

Die Schlafableitungen wurden mit dem Polysomnographiegerät BRAINLAB der Firma Schwarzer durchgeführt.

3.3.2 Angewandte Untersuchungstechnik

Die Registrierung erfolgte nach dem Standard der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) in dem akkreditierten Schlaflabor des UKM.

Abgeleitet wurden zur Bestimmung der Schlafstadien nach dem Manual von Rechtschaffen und Kales 1968:

- das EEG (Positionen C 3/Mastoid re, C 4/Mastoid li, zusätzlich Cz/Oz,
- die Augenbewegungen (Elektrookulogramm: EOG re /li),
- die Muskelspannung am Kinn (Elektromyogramm: EMG).

Zur Kontrolle kardiorespiratorischer Funktionen wurden abgeleitet:

- das Elektrokardiogramm (EKG),
- die Atemparameter an Mund und Nase, Thorax und Abdomen,
- die Sauerstoffsättigung.

Gleichzeitig wurde

- der Muskeltonus der Beine durch Ableitung der Mm. tib. ant. rechts und links registriert.

Am Vorabend wurden die Sensoren plaziert und fixiert. Die nächtlicher Ableitung fand von 22.00 h bis 7.30 h statt. Danach schloß sich die automatische Analyse mit Hilfe des BRAINLAB-Programms an.

Die automatische wie auch die sich anschließende visuelle Nachvalidierung der EEG Kurven erfolgte nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [1968]:

- 30 Sekunden Epochen (Registriereschwindigkeit 10 mm/sec = 300 mm/Sichtseite im Monitor) stellen die Grundlage zur Bewertung und Einteilung der Schlafstadien dar.

- Stadium Wach: Als Stadium Wach werden Epochen definiert, in denen mehr als die Hälfte der Zeit alpha-Aktivität vorliegt.
- Stadium 1: Ein Stadium 1 liegt vor, wenn die alpha-Aktivität zerfällt und dafür mehr als die Hälfte der Epoche von einer unregelmäßigen, meist relativ flachen delta/theta Grundaktivität belegt ist und Vertex-Wellen vorkommen.
- Stadium 2: Als Stadium 2 werden Epochen mit mindestens einer Schlafspindel und/oder einem K-Komplex definiert.
- Stadium 3: Ein Schlafstadium 3 wird festgestellt, wenn die delta-Wellen mit einer Frequenz von 0,5-2/s mit base to peak Amplitude über 0,75 μ V 20-50 % einer Epoche einnehmen.
- Das Schlaf-EEG wird als Stadium 4 deklariert, wenn die oben (für Stadium 3) definierte delta-Aktivität mehr als 50 % einer Epoche einnimmt.
- Das Stadium REM ist gekennzeichnet durch das EEG Bild eines flachen Schlafes mit oder ohne Sägezahnwellen, bei gleichzeitigem Auftreten schneller Augenbewegungen (REM = „Rapid Eye Movement“) und Verlust an tonischer Muskelaktivität, gemessen an der Kinnmuskulatur.

Die visuell validierten Hypnogramme weisen zuverlässig Wach- und Schlafphasen nach und stellen somit die Grundlage für die sich anschließende visuelle Nachvalidierung der Atemparameter sowie der Beinbewegungen dar. Die visuelle Nachvalidierung der EMG der Mm. tib. ant. erfolgte nach den Kriterien von Coleman [1982]:

- Beinbewegung (Leg Movement: LM): uni-/bilateral gesteigerte Beinmuskelaktivität über eine Dauer von jeweils 0,5-5 Sekunden mit mindestens 2 facher Amplitude des entspannten Wachzustandes.
- Periodische Beinbewegungen (Periodic Limb Movement: PLM): Sequenzen von 4 oder mehr aufeinanderfolgenden LM-Ereignissen.
- Intervall vom Beginn eines LM zum Anfang des nächsten LM: minimal 5 bis maximal 90 Sekunden.
- LM-Intervall: vom Ende eines LM bis zum Beginn des nächsten LM.
- PLM-Bewegungsindex: Anzahl der PLM im Schlaf/h bezogen auf die Gesamtschlafzeit.

3.4 Statistische Methoden

Die gesammelten Daten wurden im Computerprogramm SPSS for Windows eingegeben und ausgewertet.

Als statistische Tests wurden der nichtparametrische Mann-Wilcoxon-U Test für stetige Merkmale und die Kreuztabelle für diskrete Merkmale verwendet. Das Signifikanz Niveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Die Verwertung der Daten erfolgt aufgrund der geringen Untersuchungsgesamtheit als explorative Datenanalyse, so daß die angegebenen p-Werte nur als Hinweis gewertet werden dürfen.

4 Ergebnisse

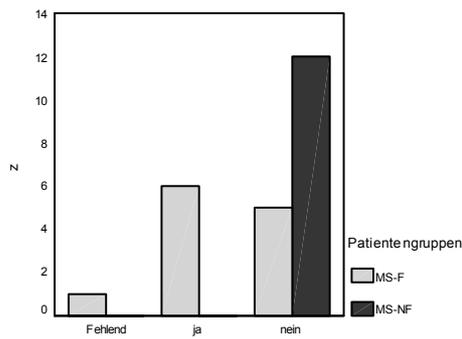
4.1 Schlafragebogen:

Bei der Auswertung des Schlafragebogens ließen sich folgende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen:

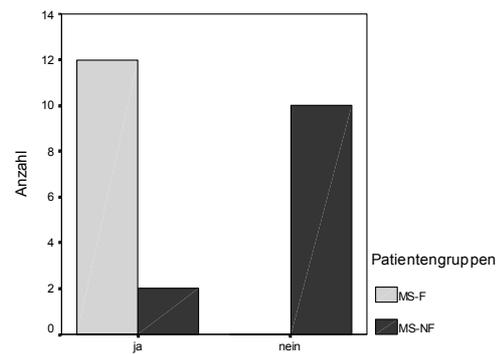
In der Gruppe der MS-Fatigue Patienten litten signifikant mehr Patienten anamnestisch unter Einschlafstörungen ($p = 0,005$) oder Tagesmüdigkeit ($p < 0,001$). Durchschlafstörungen erreichten das Signifikanzniveau gerade nicht ($p = 0,056$).

Bei der Angabe der Bettliegezeit (TIB), der Einschlafzeit und der reinen Schlafzeit ließ sich kein Unterschied für die Bettliegezeit ($p = 0,590$) und die reine Schlafzeit ($p = 0,799$) feststellen, wohl aber eine Differenz bei der Einschlafzeit ($p = 0,008$), die in der MS-Fatigue Gruppe bei 43 Minuten im Mittel (Median 30 Minuten) und in der MS-Non-Fatigue Gruppe bei 14 Minuten (Median 10 Minuten) lag.

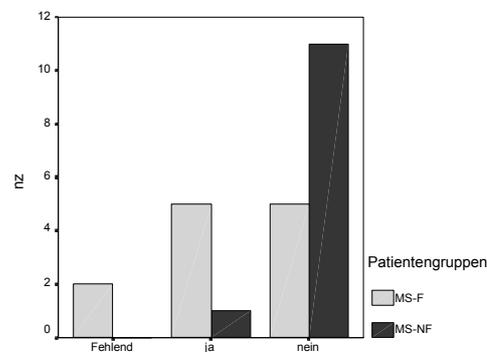
(Grafik 1-6)



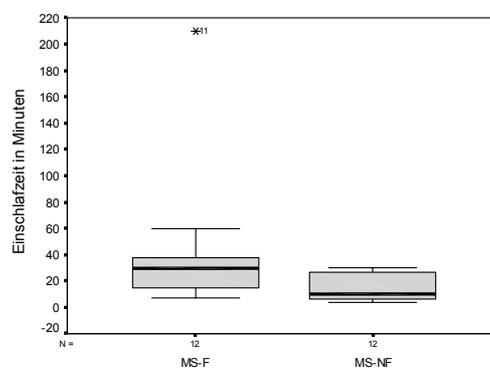
Grafik 1: Einschlafstörungen



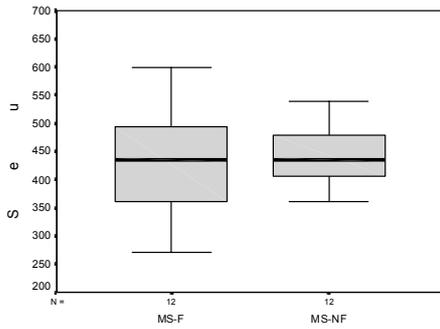
Grafik 2: Tagesmüdigkeit



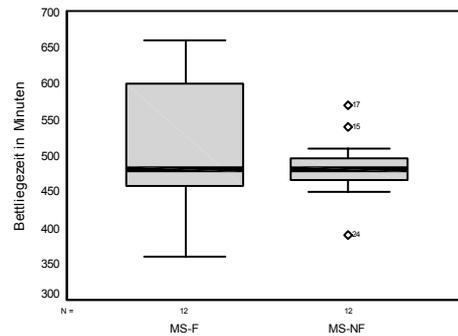
Grafik 3: Durchschlafstörungen



Grafik 4: Einschlafzeit



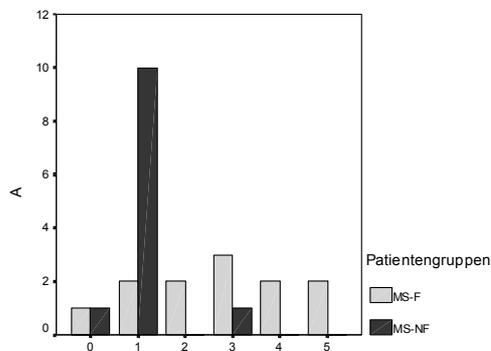
Grafik 5: Schlafzeit (TST)



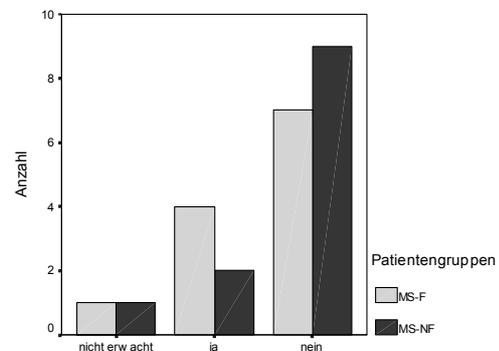
Grafik 6: Bettliegezeit

Auch erwachten Patienten aus der MS-Fatigue Gruppe häufiger im Verlauf der Nacht ($p = 0,008$) hatten aber keine größeren Schwierigkeiten als die MS-Non-Fatigue Gruppe wieder einzuschlafen ($p = 0,81$).

(Grafik 7-8)



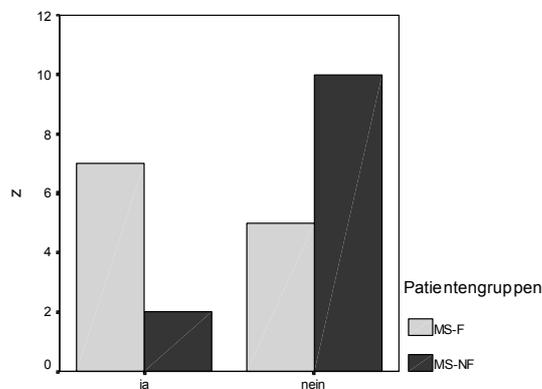
Grafik 7: nächtliches Erwachen



Grafik 8: Schwierigkeiten wieder einzuschlafen

Auf die Frage nach Beinbewegungen während des Schlafes, gaben mehr Patienten aus der MS-Fatigue Gruppe an, unter diesem Symptom zu leiden; das Ergebnis erwies sich allerdings als nicht signifikant ($p = 0,089$). (MS-Fatigue Gruppe: 7/12 ; MS-Non-Fatigue 2/12).

(Grafik 9)



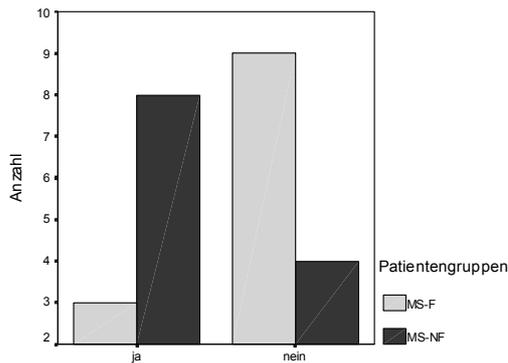
Grafik 9: Wiederholte Beinbewegungen

In der MS-Fatigue Gruppe fühlen sich weniger Patienten morgens ausgeschlafen (3/12) als in der MS-Non-Fatigue Gruppe (8/12). Dieses Ergebnis ist jedoch auch nicht signifikant ($p = 0,10$).

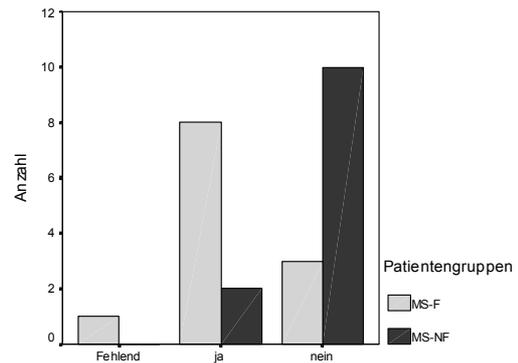
(Grafik 10)

Tagsüber wach zu bleiben, erwies sich bei mehr Patienten aus der MS-Fatigue Gruppe als Problem (8/12 gegenüber 2/12) ($p = 0,012$).

(Grafik 11)



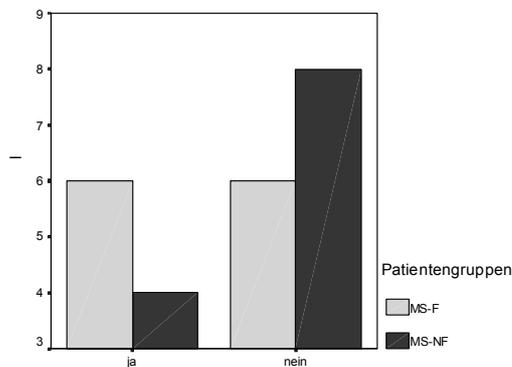
Grafik 10: Morgens ausgeschlafen



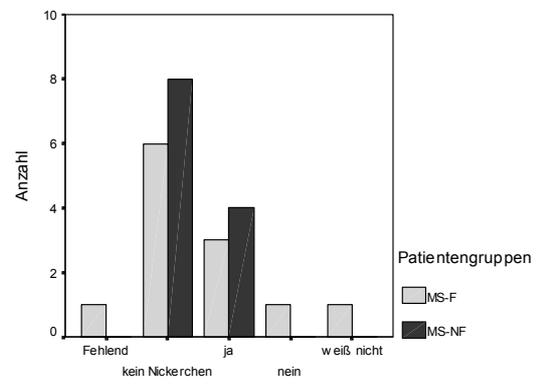
Grafik 11: Schwierigkeiten am Tag wach zu bleiben

Bezüglich der Anzahl der Nickerchen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht voneinander ($p = 0,68$), auch der Erholungswert des Nickerchens wurde ähnlich eingeschätzt ($p = 0,733$).

(Grafik 12-13)



Grafik 12: oft/regelmäßiges Nickerchen

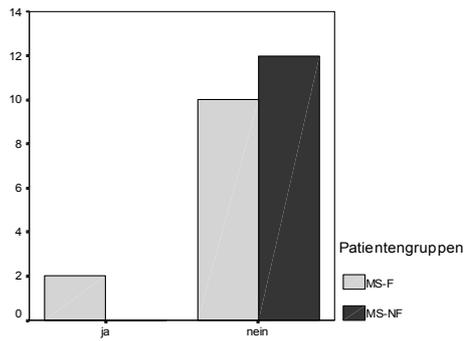


Grafik 13: nach Nickerchen erholt

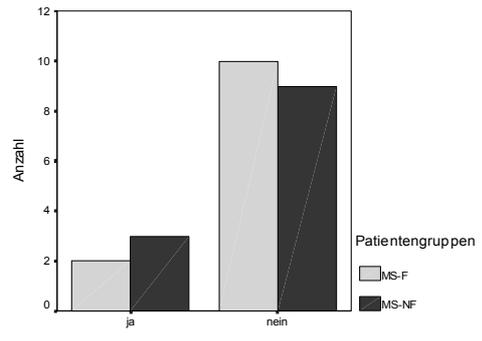
Auf die Frage, welche der Symptome sie am meisten beeinträchtigt, gehörten weder bei der MS-Fatigue Gruppe noch bei der MS-Non-Fatigue Gruppe Schlafstörungen ($p = 1,0$), Müdigkeit ($p = 0,478$), Depressionen ($p = 1,0$) oder Spastik ($p = 1,0$) dazu.

Jedoch gaben bei der MS-Fatigue Gruppe 11 Patienten an, schon mal oder im Moment unter depressiven Verstimmungen zu leiden, während es bei der MS-Non-Fatigue Gruppe nur 7 waren. ($p = 0,037$)

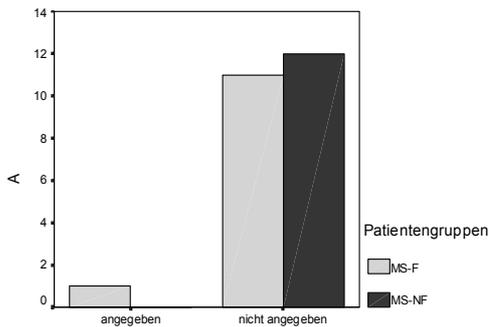
(Grafik 14-17)



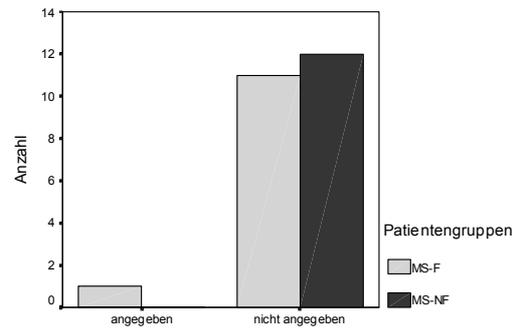
Grafik 14: Müdigkeit beeinträchtigt am meisten



Grafik 17: Spastik beeinträchtigt am meisten



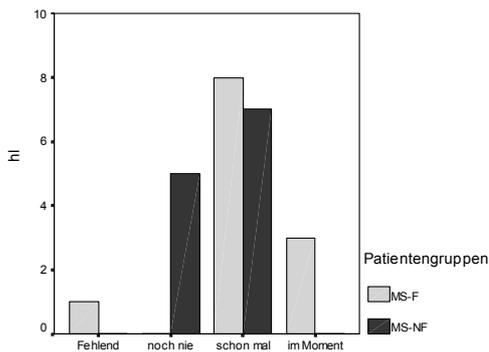
Grafik 16:
Depressionen beeinträchtigen am meisten



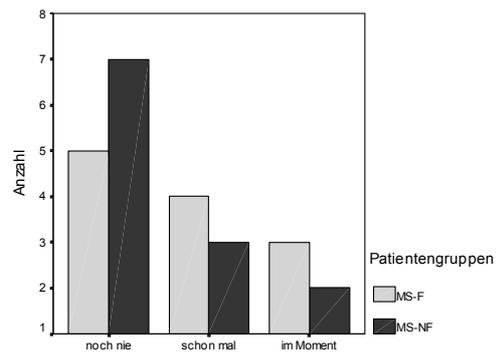
Grafik 15:
Schlafstörungen beeinträchtigen am meisten

Unter einer deutlich behindernden Spastik litten in der MS-Fatigue Gruppe 3/12 Patienten im Moment, 4/12 schon mal. In der MS-Non-Fatigue Gruppe hatten 3/12 schon mal eine deutlich behindernde Spastik und 2/12 im Moment ($p = 0,684$).

(Grafik 18-19)



Grafik 18: Depressive Stimmungen



Grafik 19: deutlich behindernde Spastik

4.2 Polysomnographie:

Die Ergebnisse der Polysomnographie beinhalten einmal die Auswertung der verschiedenen Schlafstadien als auch der Schlafzeiten, wie Schlafperiodenzeit (SPT) und Schlafzeit (TST), sowie der Schlafeffizienz.

Besonderes Interesse bestand an der Auswertung der EMG Kurven für beide Beine. Hierbei wurden PLM Sequenzen bezüglich der Anzahl und Dauer, Anzahl der Leg Movements und Verteilung auf die verschiedenen Schlafstadien verglichen.

4.2.1 Schlafstadien

Untersucht wurden Wachzeit, REM-Schlaf, Schlafstadium 1, 2, 3, 4, Movement time (MT), Schlafzeit (TST), Schlafperiodenzeit (SPT), Anzahl der Wachperioden und die Schlafeffizienz in der 2. Ableitungsnacht.

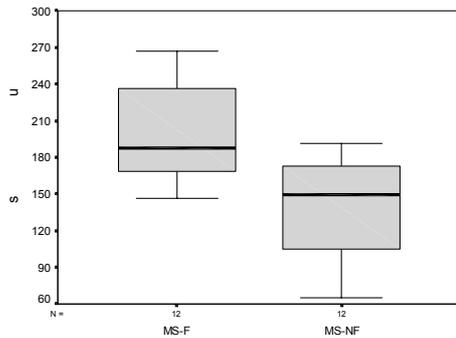
	MS-F	MS-NF	p
Wachzeit	58 min.	49 min.	0,76
REM	94 min.	91 min.	0,76
S 1	24 min.	18 min.	0,41
S 2	200 min.	138 min.	0,02
S 3	41 min.	78 min.	0,012
S 4	60 min.	78 min.	0,219
MT	16 min.	24 min.	0,114
SPT	493 min.	475 min.	0,198
TST	430 min.	426 min.	0,63
Anzahl der Wachperioden	9,42	9,58	0,80
Schlafeffizienz (TST/SPT)	87 %	89,75 %	0,59
Schlafeffizienz (TST/TIB)	76,33 %	75 %	0,551

Tabelle 1: Mittelwerte der Dauer der einzelnen Schlafstadien

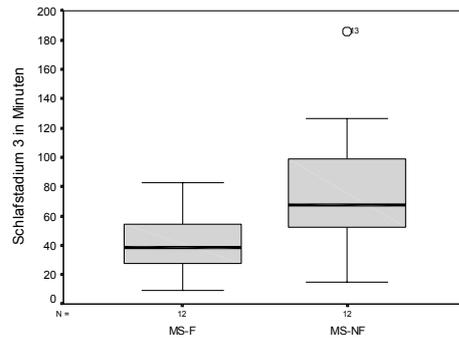
Signifikante Unterschiede ergaben sich für Schlafstadium 2 und 3:

Der Mittelwert für Stadium 2 lag bei der MS-Fatigue Gruppe bei 200 Minuten, bei der MS-Non-Fatigue Gruppe nur bei 138 Minuten ($p = 0,02$). Für das Stadium 3 ergab sich eine umgekehrte Relation: MS-Fatigue Gruppe 41 Minuten im Mittel, MS-Non-Fatigue 78 Minuten ($p = 0,012$).

(Grafik 20-21)



Grafik 20: Schlafstadium 2



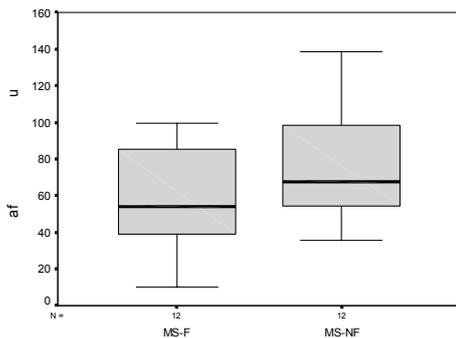
Grafik 21: Schlafstadium 3

Auch das Schlafstadium 4 zeigte sich bei den MS-Patienten mit Fatigue erniedrigt im Vergleich zu den Patienten ohne Fatigue (60 Minuten gegenüber 78 Minuten). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,219$).

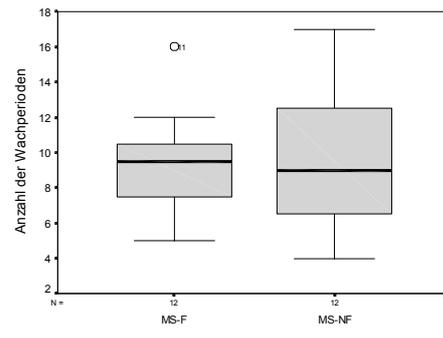
(Grafik 22)

Die Anzahl der Wachperioden unterschied sich nicht in den beiden Gruppen, sie lag bei beiden im Durchschnitt bei 9 ($p = 0,799$).

(Grafik 23)



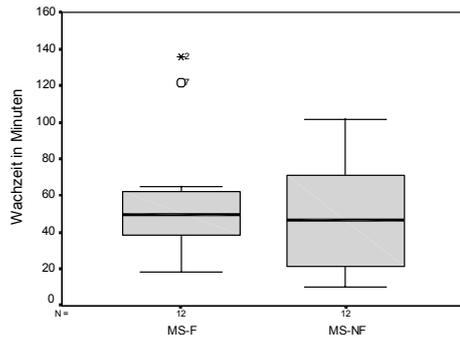
Grafik 22: Schlafstadium 4



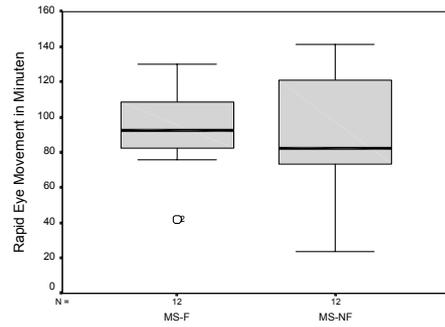
Grafik 23: Anzahl der Wachperioden

Für die übrigen Zeiten (Wachzeit, REM, S 1, MT, TST, SPT,) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Wachzeit: $p = 0,755$; REM: $p = 0,755$; S 1: $p = 0,410$; MT: $p = 0,114$; TST: $p = 0,630$; SPT: $p = 0,198$).

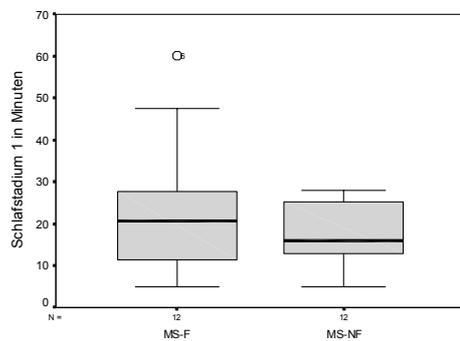
(Grafik 24-29)



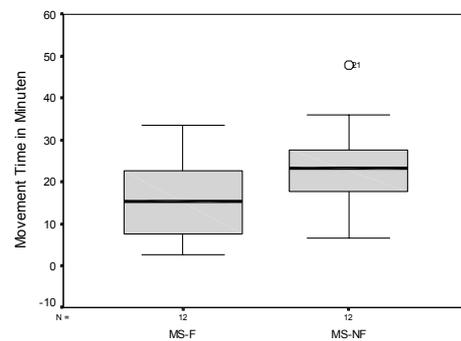
Grafik 24: Wachzeit



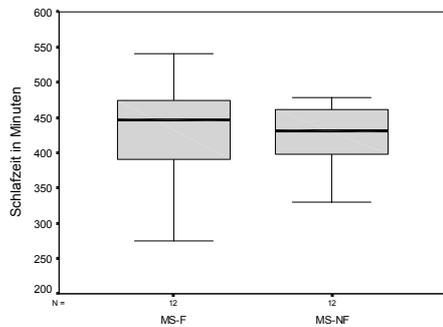
Grafik 25: Rapid Eye Movement



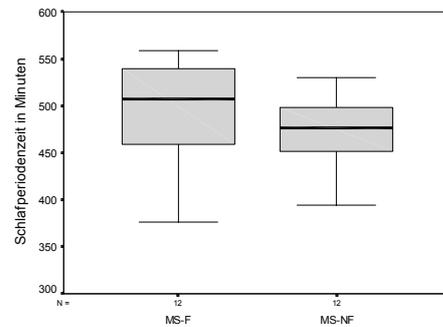
Grafik 26: Schlafstadium 1



Grafik 27: Movement Time (MT)



Grafik 28: Schlafzeit (TST)



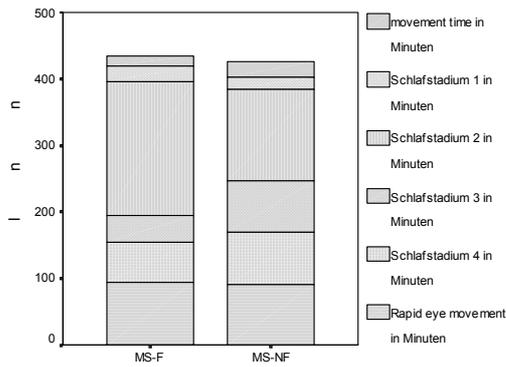
Grafik 29: Schlafperiodenzeit (SPT)

Stellt man die Verteilung der Schlafstadien als kumuliertes Balkendiagramm dar, so wird noch einmal die unterschiedliche Verteilung der Schlafstadien deutlich.

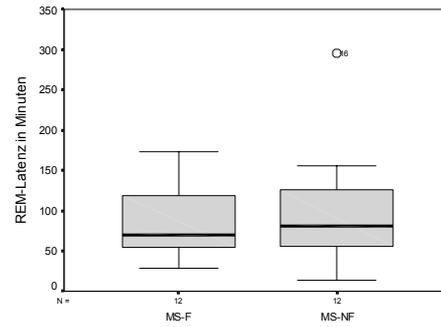
(Grafik 30)

Hinsichtlich der REM-Latenz findet sich zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied ($p = 0,799$).

(Grafik 31)



Grafik 30: Schlafstadienanteile an TST



Grafik 31: REM-Latenz

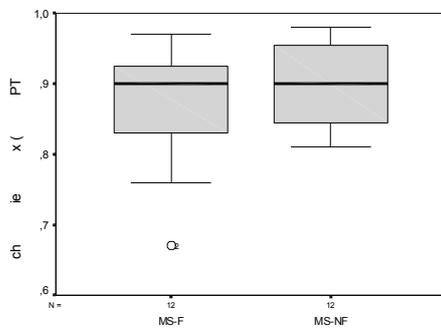
Die Schlafeffizienz wurde einmal als Quotient aus TST zu SPT berechnet und ein zweites Mal als Quotient aus TST zu TIB.

Beim ersten Quotienten lag die Effizienz der MS-Fatigue Gruppe bei einem Mittelwert von 87 % (Median 90%), die der MS-Non-Fatigue Gruppe bei 90% (Median 90%).

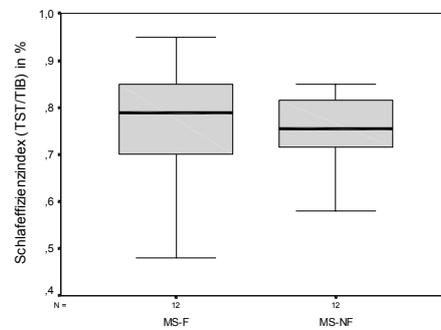
Bei der Berechnung nach TST zu TIB ergab sich ein Mittelwert von 76% (Median 79%) für die MS-Fatigue Gruppe und 75% (Median 75%) für die MS-Non-Fatigue Gruppe.

Statistisch unterscheiden sich diese Ergebnisse nicht voneinander (SEI 1: $p = 0,590$; SEI 2: $p = 0,551$).

(Grafik 32-33)



Grafik 32: Schlafeffizienz 1 (SEI 1)



Grafik 33: Schlafeffizienz 2 (SEI 2)

4.2.2 Periodic Leg Movements (Übersicht):

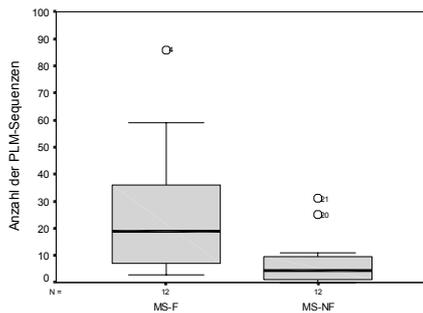
Hinsichtlich der PLM wurden Anzahl, Gesamtdauer der Sequenzen, Gesamtzahl der LM in PLM, die mittlere PLM Dauer, die mittlere Anzahl der LM in PLM, die mittlere Dauer der LM in PLM und die mittlere LM-Intervalldauer gemessen.

Unterschiede gab es bei der Anzahl der PLM Sequenzen, der Gesamtdauer, der Gesamtzahl der LMs innerhalb der PLM und der mittleren Anzahl der LM in PLM.

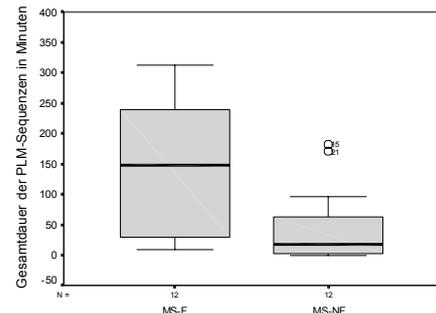
	MS-F	MS-NF	p
Anzahl der PLM Sequenzen	25,83	7,92	0,017
Gesamtdauer der PLM Sequenzen	138,97 min.	45,58 min.	0.017
Gesamtzahl der LM in PLM	365,83	97,00	0,012
Mittlere PLM Dauer	5,72 min.	4,43 min.	0,101
mittlere Anzahl der LM in PLM	13,73	9,17	0,033
mittlere Dauer der LM in PLM	2,20 sek.	2,03 sek.	0,932
mittlere LM Intervalldauer	28,65 sek.	31.55 sek.	0,347

Tabelle 2: Übersicht über PLM

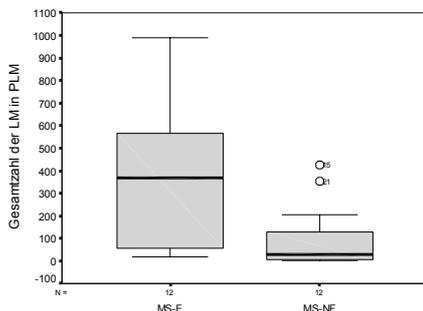
MS-Fatigue Patienten hatten sowohl signifikant mehr PLM (Mittelwert 26 im Vergleich zu 8; $p = 0,017$), die Gesamtdauer der PLM war größer (139 Minuten gegenüber 46 Minuten; $p = 0,017$), die Gesamtzahl der LM in PLM war ebenfalls größer (366 gegenüber 97; $p = 0,012$) und die mittlere Anzahl der LM in PLM war erhöht (14 im Vergleich zu 9; $p = 0,033$)
(Grafik 34-37)



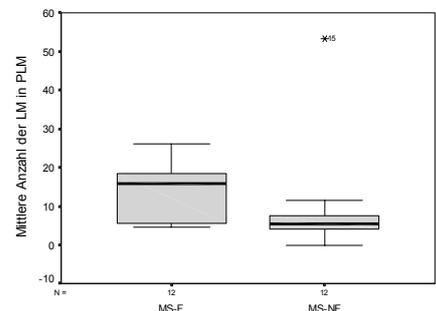
Grafik 34: Anzahl der PLM-Sequenzen



Grafik 35: Gesamtdauer der PLM-Sequenzen

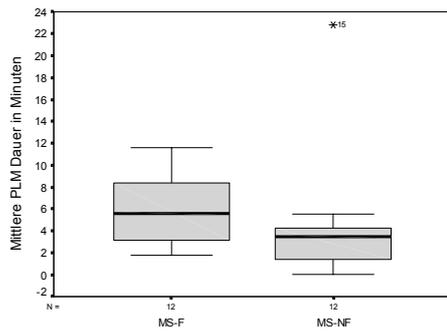


Grafik 36: Gesamtzahl der LM

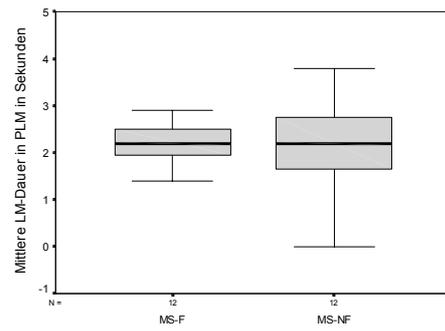


Grafik 37: Mittlere Anzahl der LM in PLM

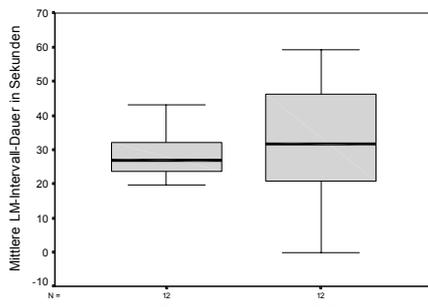
Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für die mittlere PLM Dauer ($p = 0,101$), die mittlere LM Dauer in den PLM ($p = 0,932$) und die mittlere LM-Intervalldauer ($p = 0,347$).
(Grafik 38-40)



Grafik 38: Mittlere PLM-Dauer



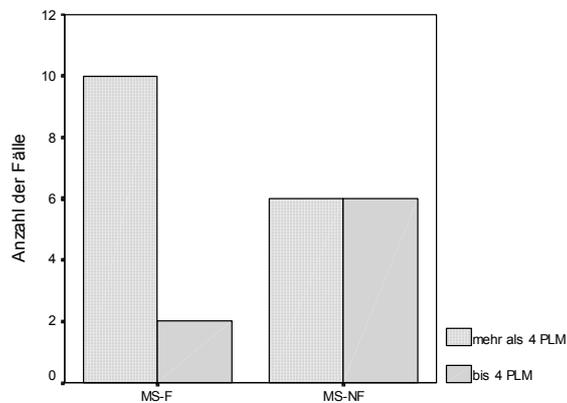
Grafik 39: Mittlere LM-Dauer in PLM



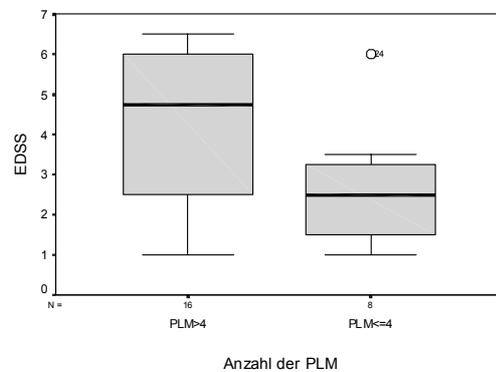
Grafik 40: Mittlere LM-Intervall-Dauer

Von den 12 MS-F Patienten hatten 10 mehr als 4 PLM (83%), bei der MS-NF Gruppe 6 von 12 (50%); ($p = 0,193$). Bei den 16 Patienten mit PLM lag der EDSS bei 4,312, bei den 8 Patienten ohne PLM lag er bei 2,678. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,061$).

(Grafik 41-42)



Grafik 41: Häufigkeit der PLM



Grafik 42: PLM und ihre Beziehung zum EDSS

4.2.3 Periodic Leg Movements (bezogen auf die Schlafstadien)

4.2.3.1 Anteil der LM an PLM

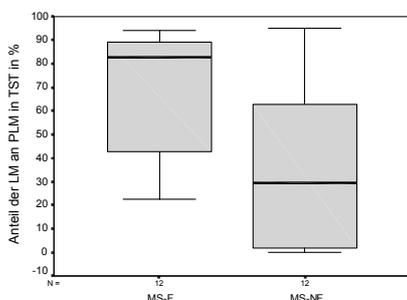
Untersucht wurden der Anteil der LM, die Teil von PLM während der einzelnen Schlafstadien sind.

	MS-F	MS-NF	P
Anteil der LM an PLM in TST	68,45 %	35,13 %	0,020
Anteiler der LM an PLM in Wake	7,75 %	9,33 %	0,551
Anteil der LM an PLM in S 1	62,02 %	38,05 %	0,160
Anteil der LM an PLM in S 2	72,63 %	31,53 %	0,010
Anteil der LM an PLM in S 3	72,62 %	29,79 %	0,028
Anteil der LM an PLM in S 4	73,12 %	30,80 %	0,039
Anteil der LM an PLM in REM	57,27 %	27,09 %	0,052
Anteil der LM an PLM in non-REM	69,70 %	33,48 %	0,017
Anteil der LM an PLM in MT	46,31 %	27,10 %	0,068

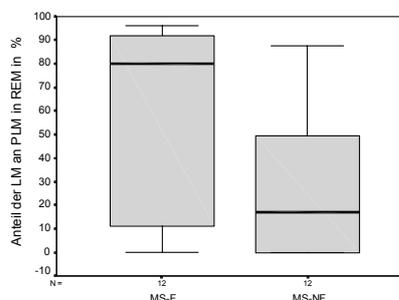
Tabelle 3: Anteil der LM an PLM innerhalb eines Schlafstadiums

Beim Vergleich des Anteils der LM an den PLM, bezogen auf die verschiedenen Schlafstadien, ergaben sich Unterschiede für die TST ($p = 0,020$), für REM ($p = 0,052$), für Non-REM ($p = 0,017$), für S 2 ($p = 0,010$), S 3 ($p = 0,028$), und S 4 ($p = 0,039$).

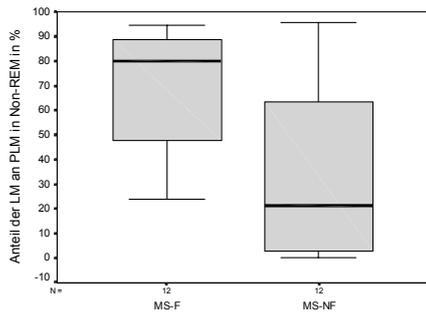
(Grafik 43-48)



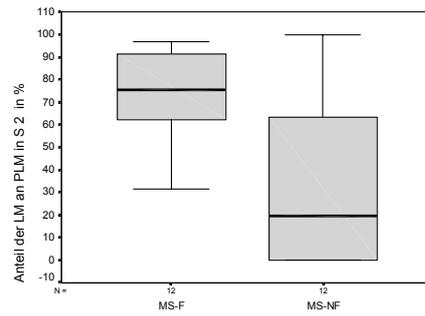
Grafik 43: Anteil der LM an PLM in



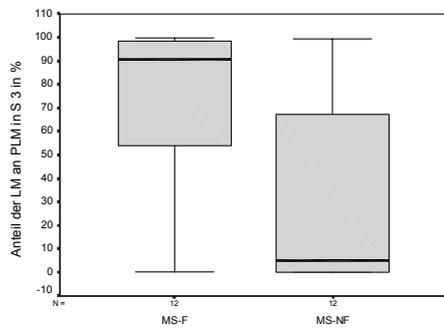
Grafik 44: Anteil der LM an PLM in



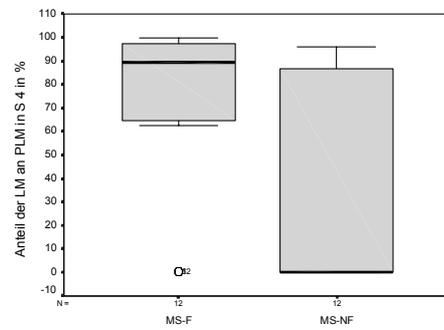
Grafik 45: Anteil der LM an PLM in Non-REM



Grafik 46: Anteil der LM an PLM in S2

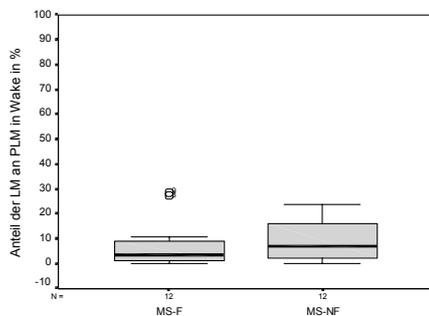


Grafik 47: Anteil der LM an PLM in S3

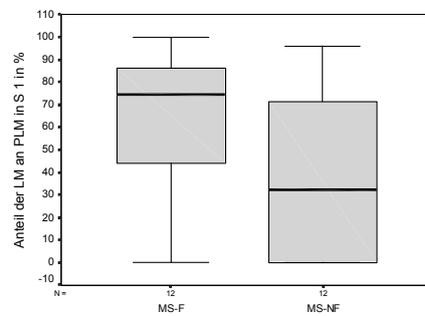


Grafik 48: Anteil der LM an PLM in S4

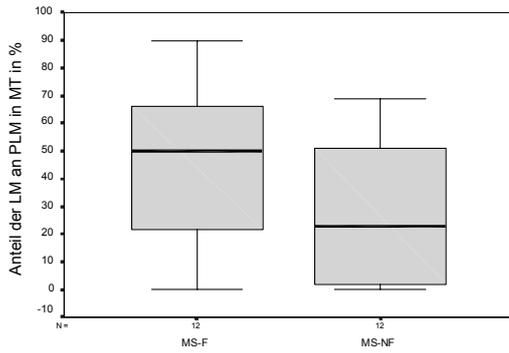
Kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der LM, die Teil von PLM sind, ergab sich für Wake ($p = 0,551$), S 1 ($p = 0,160$) und Movement Time ($p = 0,068$). (Grafik49-51)



Grafik 49: Anteil der LM an PLM in Wake

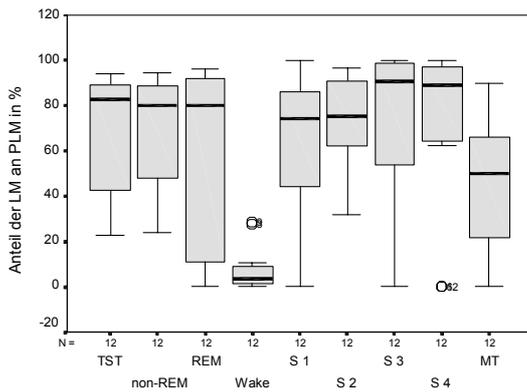


Grafik 50: Anteil der LM an PLM in S1

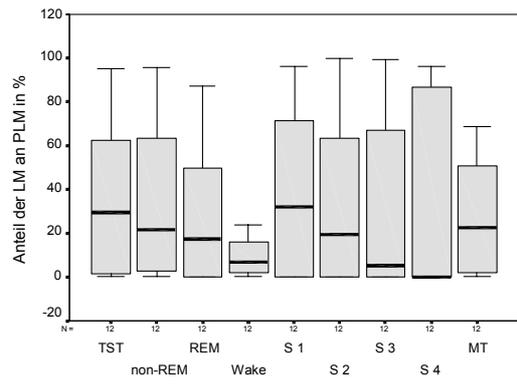


Grafik 51: Anteil der LM an PLM in MT

Grafik 52 und 53 zeigen eine Übersicht des Anteils der LM, die Teil von PLM sind.
 Grafik 52 zeigt die MS-F-Gruppe, Grafik 53 die MS-NF-Gruppe.



Grafik 52: Anteil der LM an PLM bei MS-F



Grafik 53: Anteil der LM an PLM bei MS-NF

4.2.3.2 Anteil der PLM an Schlafstadien

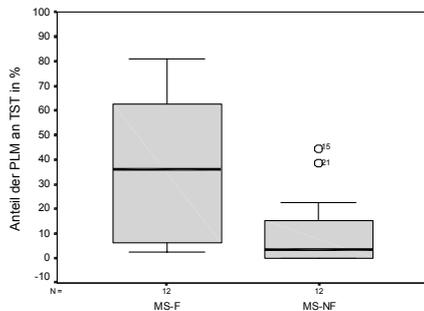
Es wurde verglichen, welchen Anteil (in Prozent) die PLM an den einzelnen Schlafstadien haben.

	MS-F	MS-NF	P
Anteil der PLM an TST	35,59 %	10,83 %	0,012
Anteil der PLM an Wake	4,04 %	3,06 %	0,551
Anteil der PLM an S1	26,65 %	14,48 %	0,178
Anteil der PLM an S2	33,23 %	9,92 %	0,005
Anteil der PLM an S3	43,53 %	12,27 %	0,033
Anteil der PLM an S4	43,64 %	11,91 %	0,020
Anteil der PLM an REM	29,39 %	9,00 %	0,128
Anteil der PLM an non-REM	37,23 %	11,72 %	0,010
Anteil der PLM an MT	36,29 %	17,22 %	0,089

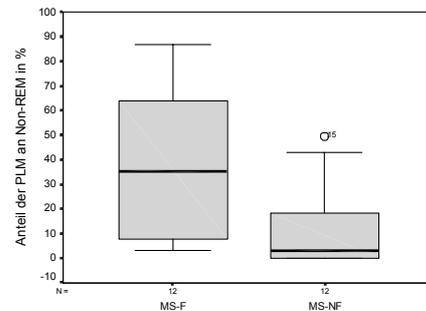
Tabelle 4: Anteil der einzelnen Schlafstadien, in denen PLM vorkommen

Beim Vergleich des Anteils der Schlafstadien, in denen PLM vorkommen, fanden sich Unterschiede zwischen der MS-F-Gruppe und der MS-NF-Gruppe bei der TST ($p = 0,012$), Non-REM ($p = 0,010$), S 2 ($p = 0,005$), S 3 ($p = 0,033$) und S 4 ($p = 0,020$).

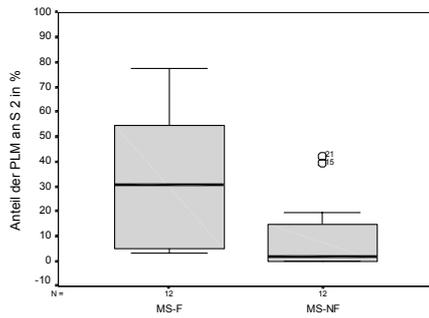
(Grafik 54-58)



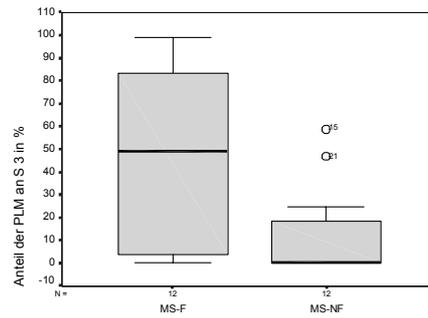
Grafik 54: Anteil der PLM an TST



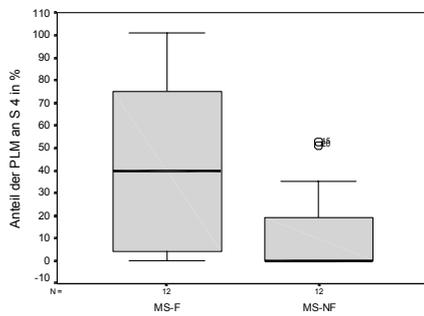
Grafik 55: Anteil der PLM an Non-REM



Grafik 56: Anteil der PLM an S2



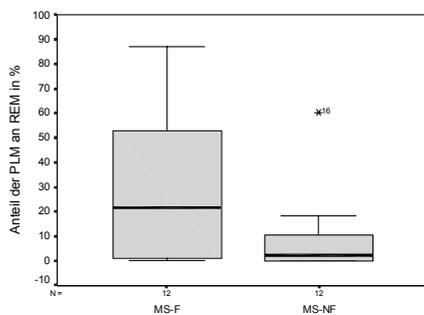
Grafik 57: Anteil der PLM an S3



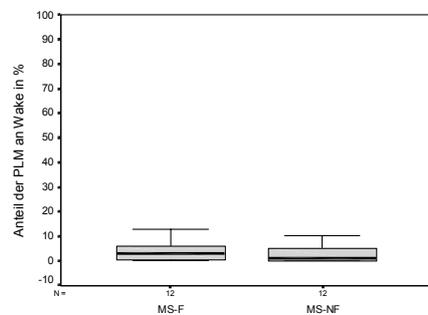
Grafik 58: Anteil der PLM an S4

Bei REM ($p = 0,128$), Wake ($p = 0,551$), S 1 ($p = 0,178$) und MT ($p = 0,089$) fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Anteils des Schlafstadiums, in dem PLM vorkommen.

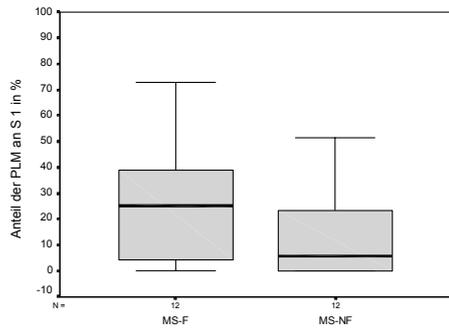
(Grafik 59-62)



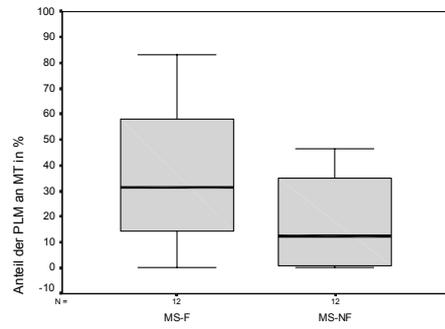
Grafik 59: Anteil der PLM an REM



Grafik 60: Anteil der PLM an Wake

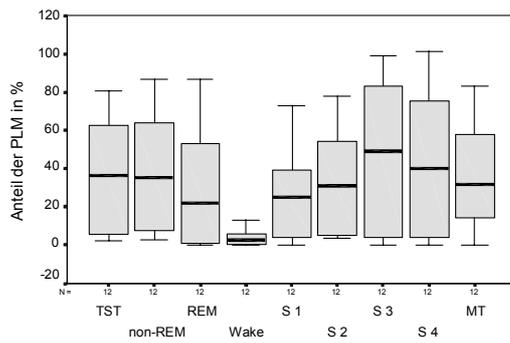


Grafik 61: Anteil der PLM an S1

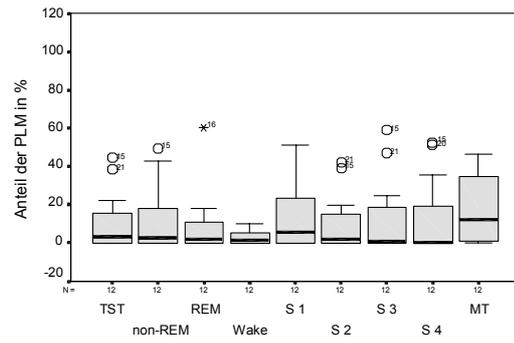


Grafik 62: Anteil der PLM an MT

Grafik 63 und 64 zeigen eine Übersicht über den Anteil der PLM an den einzelnen Schlafstadien. Grafik 63 zeigt die MS-F Gruppe, Grafik 64 die MS-NF-Gruppe.



Grafik 63:
Anteil der PLM an den Schlafstadien bei MS-F



Grafik 64:
Anteil der PLM an den Schlafstadien bei MS-NF

5 Diskussion

Die Ursache des Multiplen Sklerose-Fatigue Syndroms ist nicht geklärt. Bislang gibt es nur wenige Studien, die sich mit Schlafstörungen bei MS-Patienten beschäftigen. Zu den Schlafstörungen, deren Zusammenhang mit der MS-Fatigue untersucht wurde, gehören:

- PLM bei MS-Patienten [Poticchio et al. 1991; Ferini-Strambi et al. 1994; Klösch et al. 1999; Bohr et al. 1999]
- Einzelberichte zur polysymptomatischen Narkolepsie [Schlüter et al. 1996] und zur zentralen Schlafapnoe [Wunderlin et al. 1997]
- Störungen der zirkadianen Rhythmik [Taphoorn et al. 1992]

Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe der Polysomnographie Hinweise und Erklärungen für das Auftreten von Fatigue bei MS-Patienten zu erhalten. Hierzu wurde eine Gruppe von 12 Patienten mit MS-Fatigue mit einer Gruppe von 12 MS-Patienten ohne Fatigue verglichen. Die Patienten wurden zwei Nächte lang im neurologischen Schlaflabor des Universitätsklinikums Münster untersucht.

Ferini-Strambi et al. [1994] fanden hinsichtlich der Schlafarchitektur (Anteil an den verschiedenen Schlafstadien) keine signifikanten Unterschiede zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Der Anteil der Stadien 1 (6,6 % / 6,2 %), 2 (50,5 % / 55,4 %), 3 und 4 (21,1 % / 20,5 %) sowie der Anteil an REM (21,7 % / 20,5 %) war gleich hoch.

In den hier untersuchten Gruppen ergaben sich hinsichtlich der Schlafarchitektur folgende Ergebnisse:

Die Patienten der MS-Fatigue Gruppe wiesen einen geringeren Anteil am Tiefschlafstadium 3 auf (41 Minuten gegenüber 78 Minuten, $p = 0,012$). Gleichzeitig fand sich auch ein signifikanter Unterschied im Schlafstadium 2; hier allerdings in umgekehrter Relation. MS-Patienten mit Fatigue hatten einen höheren Anteil an Schlafstadium 2 (200 Minuten gegenüber 138 Minuten); ($p = 0,02$).

Dies zeigt, daß die MS-Fatigue Patienten ein flacheres Schlafprofil aufweisen als die MS-Non-Fatigue Patienten. Sie verbringen mehr Zeit in den Schlafstadien 1 und 2, und der Anteil an den Schlafstadien 3 und 4 ist geringer.

In der totalen Schlafzeit und der Schlafperiodenzeit unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch nicht voneinander.

Hinsichtlich des nächtlichen Erwachens und der Wachzeit unterscheiden sich die bei uns beobachteten Gruppen nicht voneinander. Die Anzahl der Wachperioden ist jedoch bei beiden mit einer Anzahl von 9 deutlich erhöht. Ebenfalls hoch ist die Wachzeit mit 58 (MS-F) bzw. 49 Minuten (MS-NF), der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht signifikant.

In der Studie von Ferini-Strambi et al. [1994] wachten die MS-Patienten durchschnittlich 9,9 mal im Vergleich zu 3,2 mal bei der gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,001$) auf. Die Wachzeit bei MS-Patienten gaben sie mit 75,3 Minuten gegenüber 26,8 Minuten bei der Kontrollgruppe an ($p < 0,001$).

Unsere Ergebnisse stimmen also mit denen von Ferini-Strambi überein. Es zeigt sich jedoch, daß auch die MS-Patienten, die nicht über Fatigue klagen, Durchschlafstörungen aufweisen.

Die Schlafeffizienz ist ebenfalls in beiden Gruppen erniedrigt, unterscheidet sich aber im Vergleich der Gruppen untereinander nicht: 76 % (MS-F) gegenüber 75 % (MS-NF); ($p = 0,551$).

Auch hier stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Ferini-Strambi [1994] überein (74,9 % für die MS-Gruppe; 90,1 % für die Kontrollgruppe).

Untersucht wurde in dieser Studie auch das Auftreten von PLM.

Die MS-F Gruppe wies im Mittel signifikant mehr PLM Sequenzen auf als die MS-NF Gruppe (26 Sequenzen gegenüber 8; $p = 0,017$). Hierbei hatten in der MS-F Gruppe 10 Patienten mehr als 4 Sequenzen (83 %), in der MS-NF Gruppe hatten nur 6 Patienten (50 %) mehr als 4 Sequenzen.

Ferini-Strambi et al. [1994] fanden PLM bei 36 % der MS-Patienten, während nur 8 % der gesunden Kontrollgruppe PLM aufwiesen.

Bixler et al. [1982] geben das Vorkommen von PLM bei Gesunden mit 11 % an.

Auch Potolicchio et al. [1991] untersuchten das Auftreten von PLM bei MS-Patienten polysomnographisch. Sie fanden PLM bei 7 von 11 Patienten (64 %).

Bohr et al. [1999] verglichen das Auftreten von PLM bei MS-Patienten und Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen. Bei der Gruppe der MS-Patienten hatten 50 von 68 Patienten PLM (74 %), während bei der Gruppe der Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen nur 24 von 94 Patienten PLM aufwiesen (26 %).

Alle diese Studien zeigen also eine erhöhte Inzidenz von PLM bei MS-Patienten. Bisher wurden jedoch nur MS-Patienten mit Gruppen verglichen, die entweder andere neurologische Erkrankungen aufwiesen oder gesund waren. Es wurde keine Unterscheidung innerhalb der Gruppe der MS-Kranken in MS-Fatigue und MS-Non-Fatigue Patienten vorgenommen, um den Einfluß der PLM auf die Fatigue zu untersuchen.

Diese Studie zeigt nun, daß es einen Unterschied im Auftreten der PLM gibt, wenn man die MS-Patienten vorher in Gruppen mit und ohne Fatigue einteilt.

Auch Gesamtdauer der PLM Sequenzen über die Nacht ($p = 0,017$), Gesamtzahl der LM innerhalb der PLM ($p = 0,012$) und die mittlere Anzahl der LM innerhalb der PLM ($p = 0,033$) zeigten sich bei dieser Studie in der MS-F Gruppe erhöht.

Es wurde die Verteilung der LM, die Teil von PLM sind, und die Verteilung der PLM auf die einzelnen Schlafstadien untersucht.

Hierbei ergab sich, daß sowohl bei der Verteilung der LM als auch bei der Verteilung der PLM der Anteil in der MS-F Gruppe signifikant höher liegt als in der MS-NF Gruppe. Dies zeigte sich für die Verteilung der LM in den Schlafstadien S 2, S 3, S 4, TST, Non-REM und REM (REM allerdings nur grenzwertig: $p = 0,052$), nicht jedoch in MT, Wake und S1. Bei der Verteilung der PLM ist der Anteil in der MS-F-Gruppe in den Schlafstadien S 2, S 3, S 4, TST und non-REM, nicht jedoch in MT, Wake, S1 und REM signifikant erhöht.

Besonders auffällig bei der MS-F Gruppe ist der hohe Anteil der PLM in den Stadien 3 und 4 (Median 49 %/ 39 %) und der hohe Anteil der PLM am REM Schlaf (Median 21 %). Auch der Anteil an LM, die Teil von PLM sind, ist in Stadium 3 und 4 am höchsten (Median 90 %).

Bei der MS-NF Gruppe ist der Median hinsichtlich des Anteils der PLM an den Schlafstadien in den Stadien 1 und 2 am höchsten, liegt jedoch auch hier nur bei 6 % bzw. 2 %. In den Stadien 3 und 4 beträgt der Median der PLM nur 0-1 % und im REM-Schlaf 2 %.

Dies zeigt noch einmal die unterschiedliche Ausprägung der PLM in den beiden Untersuchungsgruppen. Besonders überraschend ist, daß in der MS-F Gruppe der größte Anteil der PLM in den Stadien 3 und 4 auftaucht.

Lugaresi et al. [1986] und Pollmächer und Schulz [1993] zeigen einen Häufigkeitsgipfel der PLM beim RLS in den Schlafstadien 1 und 2 und ein seltenes Auftreten in den Stadien 3 und 4.

Die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der MS-Non-Fatigue Gruppe stimmen mit den Angaben der vorhergenannten Autoren überein.

Die Ergebnisse der MS-F Gruppe widersprechen diesen Ergebnissen jedoch erheblich. Hier zeigte sich gerade ein großer Anteil (39 %/ 49 %) der PLM in den Stadien 3 und 4 und auch der hohe Anteil der PLM am REM-Schlaf ist auffällig.

In den bisherigen Studien zu PLM bei MS-Patienten [Poticchio et al. 1991; Bohr et al. 1999; Ferini-Strambi et al. 1994] wurde zwar ein gehäuftes Auftreten von PLM bei MS-Patienten festgestellt, die Autoren stellten jedoch nicht die Verbindung zwischen MS-Fatigue und PLM her und untersuchten auch nicht die Verteilung innerhalb der einzelnen Schlafstadien.

Es stellt sich die Frage, wie sich die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse pathophysiologisch erklären lassen. Beim RLS und bei PLM gibt es pathophysiologische Erklärungsansätze, die von spinal induzierten PLM ausgehen [Yokota et al. 1991; Brown et al. 2000; Smith 1985]. Unter diesem Erklärungsansatz lassen sich auch die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse diskutieren:

Yokota et al. [1991] untersuchten 10 Patienten mit Myelopathien, die Beinbewegungen aufwiesen. Hierzu gehörten Patienten mit Multipler Sklerose, Rückenmarksverletzung, zervikaler Spondylose und Rückenmarksinfarkt. 2 der Patienten hatten einen kompletten Querschnitt. Dies führte zu der Annahme, daß das Rückenmark, das nun unabhängig von supraspinalem Einfluß ist, für die Entstehung der PLM verantwortlich sein könne. Normalerweise werden im REM-Schlaf PLM weitgehend unterdrückt. Dies war bei den 2 Patienten mit Querschnitt nicht der Fall. Auch bei unseren Patienten zeigte die MS-Fatigue Gruppe PLM während des REM Schlafes, während in der MS-Non-Fatigue Gruppe die PLM im REM-Schlaf weitestgehend unterdrückt wurden.

Die Beispiele der Patienten mit Querschnitt könnten ein Hinweis darauf sein, daß durch die Unterbrechung der spinalen Bahnen periodische Prozesse auf Rückenmarksebene induziert oder enthemmt werden. Alle Patienten der Studie von Yokota et al. [1991] hatten Flexionsrückzugsreflexe. Diese ähneln den PLM so sehr, daß Yokota et al. [1991] die Vermutung aufstellten, daß beide einen gemeinsamen Mechanismus besitzen könnten. Es wird vermutet, daß die spinalen Automatismen aus einer Unterbrechung des dorsalen retikulospinalen Traktes resultieren, der dorsolateral des Kortikospinaltraktes verläuft und normalerweise verantwortlich ist für die Regulation des Reflexbogens [Eccles und Lundberg 1959; Lance und Mcleod 1981]. Dies könne die Bahn sein, die auch bei PLM geschädigt ist.

Brown et al. [2000] untersuchten den Einfluß von Baclofen (einem Antispastikum) auf PLM bei einem Patienten mit Myelitis transversa. Sie fanden heraus, daß, obwohl Baclofen die polysynaptischen spinalen Reflexe gut unterdrückt und ein effektives Mittel gegen Spastik bei Rückenmarkserkrankungen ist, es keinen Einfluß auf die PLM bei diesem Patienten hatte.

Auch Kravitz et al. [1992] und Guilleminault und Flagg [1984] fanden keine Besserung der PLM unter Baclofen. Dies spricht gegen die Theorie, daß PLM eine Steigerung eines spinalen Reflexes ist. Es könnten aber trotzdem andere spinale Mechanismen als die Reflexbahn betroffen sein oder rostrale Gebiete des ZNS.

Trenkwalder et al. [1996] vermuteten, subkortikale oder retikuläre rhythmische Mechanismen könnten periodisch einen spinalen Generator der PLM enthemmen oder ein Ungleichgewicht des dopaminergen, opioiden oder adrenergen Systems des ZNS könnte für die Entstehung der rhythmischen Bewegungen verantwortlich sein.

Brown et al. [2000] fanden bei ihrem Patienten auch eine PLM Aktivität während des REM-Schlafes. Dies stimmt mit dem Befund bei Yokota et al. [1991] überein, die dies ebenfalls bei 2 Patienten mit Querschnitt beobachteten. Dieses Ergebnis favorisiert eine Entstehung auf spinaler Ebene, die nicht von supraspinal moduliert wird.

Bis jetzt ging man davon aus, daß dopaminerge Medikamente auf supraspinale Gebiete wirken und hier die Entstehung von PLM hemmen. Es gibt jedoch inzwischen Hinweise [Erikson et al. 1996], daß Dopaminrezeptoren auch bei Rückenmarksneuronen vorkommen und dopaminerge Medikamente auch einen antispastischen Effekt bei Rückenmarksverletzungen haben. Beim Einsatz von L-Dopa zeigte sich in einer Studie von

de Mello et al. [1999] bei 13 Patienten mit Querschnitt zwischen T7 und T12, die PLM aufwiesen, im Vergleich zu Placebo eine Verringerung der PLM Frequenz.

Andere Studien befürworten eine supraspinale Entstehung der PLM.

Smith [1985] vermutet, daß PLM durch den Verlust von Hemmechanismen während des NREM Schlafes auf die Pyramidenbahn zustande kommen könne.

Wechsler et al. [1986] fanden zusätzlich eine lange Verzögerung des Blinkreflexes bei PLM-Patienten. Sie vermuteten die Entstehung von PLM auf Höhe der Pons oder höher. In Studien von Bonvallet et al. [1954]; Kjallquist et al. [1964]; Coccagna et al. [1971] und Evans [1976] zeigte sich auch eine 20-40 Sekunden Periodizität für die Pulsfrequenz, Blut-, und Liquordruck und EEG arousals. Diese Periodizität ist vergleichbar mit der der PLM und wird von rhythmischen Schwankungen der Erregbarkeit im Hirnstamm gesteuert [Lugaresi et al. 1986].

Ferini-Strambi et al. [1994] fanden größere MRT Läsionen besonders im Kleinhirn als auch im Hirnstamm bei MS-Patienten, die PLM aufwiesen.

Es gibt Hinweise, die darauf hindeuten, daß Läsionen auf Rückenmarksebene dafür verantwortlich sein könnten, daß bei den MS-F Patienten die PLM im Gegensatz zu den MS-NF Patienten auch in den Schlafstadien 3 und 4 sowie im REM Schlaf auftreten. Interessant wäre, ob man z.B. im MRT bei diesen Patienten Läsionen auf der Rückenmarksebene finden könnte. In der Studie von Yakota et al. fanden sich bei den 2 untersuchten MS-Patienten, die PLM aufwiesen, Läsionen auf Rückenmarksebene, hier wurden die PLM jedoch im REM-Schlaf unterdrückt.

Man könnte nun vermuten, daß bei den Patienten mit MS-Fatigue, bei denen die PLM auch in den Tiefschlafstadien 3 und 4 und im REM Schlaf auftreten, die Erholsamkeit des Schlafes nachhaltiger gestört wird als bei den MS-Patienten, bei denen PLM hauptsächlich in den Schlafstadien 1 und 2 auftreten. PLM kommen auch bei 11 % der normalen Bevölkerung vor. Mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit zu. Hier treten die Bewegungen jedoch hauptsächlich in den Stadien 1 und 2 auf. Diese Personen leiden nicht zwangsläufig unter Schlafstörungen oder Tagesmüdigkeit. D.h., PLM an sich sind noch kein pathologischer Befund.

Sowohl bei der MS-F als auch bei der MS-NF Gruppe war jedoch die Schlafeffizienz erniedrigt sowie das nächtliche Erwachen häufiger als in der Normalbevölkerung. Der Leidensdruck war aber nur bei der MS-Fatigue Gruppe vorhanden. Bei der polysomnographischen Untersuchung fand sich der Unterschied in den beiden Gruppen in einem

verminderten Anteil der Schlafstadien 3 und 4, der höheren Anzahl der PLM Sequenzen, der längeren Gesamtdauer und vor allem dem Auftreten der PLM in den Stadien 3, 4 und REM.

Pathophysiologisch könnte man von einem Generator der PLM auf spinaler Ebene ausgehen, der physiologischerweise im REM Schlaf durch supraspinale Mechanismen gehemmt wird. Bei Läsionen auf Ebene des Rückenmarks (welche Bahnen betroffen sind, wäre noch zu untersuchen) werden diese Hemmechanismen ausgeschaltet, so daß nun die PLM auch hier zum Vorschein treten können, wie dies in unserer MS-Fatigue Gruppe der Fall ist.

Zu Beginn der Studie stellten wir folgende Hypothese auf:

Fatigue bei MS steht in Zusammenhang mit Schlafstörungen, die polysomnographisch nachweisbar sind.

Am Ende der Studie läßt sich diese Hypothese bestätigen und zwei neue Hypothesen hinzufügen:

1. Der verminderte Anteil an Schlafstadien 3 und 4 sowie der hohe Anteil an PLM in diesen Stadien sind für die Fatigue bei MS-Patienten verantwortlich.
2. Physiologischerweise werden im REM Schlaf PLM unterdrückt. Durch Läsionen auf Rückenmarksebene werden diese Mechanismen aufgehoben und PLM treten auch in diesen Stadien auf.

Fatigue bei MS ist sicherlich ein vielschichtiges Problem. Wie in den theoretischen Grundlagen beschrieben, gibt es viele verschiedene Ansätze, eine Ursache hierfür zu finden. Schlafstörungen und insbesondere PLM sind nur einer dieser Ansätze. Unsere Studie bietet einen Erklärungsansatz, wodurch die Fatigue bei MS-Patienten in einigen Fällen zu erklären wäre. Außerdem könnte mit Hilfe der Studie ein weiterer Hinweis zur Entstehung von PLM gegeben sein.

Interessant wäre ein Therapieversuch der PLM bei den Patienten mit MS-Fatigue. Bei Besserung der Fatigue-Symptomatik wäre dies ein weiterer Hinweis auf die ursächliche Bedeutung der PLM.

Außerdem könnten vergleichende MRT Studien auf Rückenmarksebene zeigen, inwieweit sichtbare Läsionen in diesem Bereich mit dem Auftreten von PLM auch in den Schlafstadien 3, 4 sowie REM übereinstimmen.

6 Literaturverzeichnis

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. American Psychiatric Press 1994: Washington, DC
- 2) American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of actigraphy in the clinical assessment of sleep disorders. *Sleep* 1995;18:285-287
- 3) Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Kaplan OJ. Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J Geront* 1985;40:419-425
- 4) Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:496-500
- 5) Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993;16:748-759
- 6) Ausserwinkler M, Schmidt P. Erfolgreiche Behandlung des restless legs-Syndroms bei chronischer Niereninsuffizienz mit Clonidin. *Schweiz Med Wochenschr* 1989;119:184-186
- 7) Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, Stengel LM, Ekes R, Kinkel PR. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 1999;53:1151-1153
- 8) Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Janardhan V, Dubey N, Kinkel PR. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000;6:181-185
- 9) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh JK. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571
- 10) Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1997;12:247-251
- 11) Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36:129-140
- 12) Bliwise DL, Keenan S, Burnburg D, Mattice C, Minkley P, Pursley A, Zelonis J. Inter-rater reliability for scoring periodic leg movements in sleep. *Sleep* 1991;14:249-251
- 13) Boghen D, Peyronnard JM. Myoclonus in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1976;33:368-370

- 14) Bohr KC, Spillner C, Haas J. Incidence of periodic leg movements in multiple sclerosis and other neuro-psychiatric disorders. *Sleep Research Online*, 1999, Vol.2 (Supplement 1):331
- 15) Boivin DB, Lorrain D, Montplaisir J. Effects of bromocriptine on periodic limb movements in human narcolepsy. *Neurology* 1993;43:2134-2136
- 16) Bonvallet M, Dell P, Hiebel G. Tonus sympathique et activite electrique corticale. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1954;6:119-144
- 17) Botez MI, Lambert B. Folate-deficiency and restless legs syndrome in pregnancy. *N Eng J Med* 1977;297:670
- 18) Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-Dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988;38:1845-1848
- 19) Brown LK, Heffner JE, Obbens EA. Transverse myelitis associated with restless legs syndrome and periodic movements of sleep responsive to an oral dopaminergic agent but not to intrathecal baclofen. *Sleep* 2000;23:591-594
- 20) Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37:147-153
- 21) Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:641-643
- 22) Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Manzini A. Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971;31:277-281
- 23) Coccagna G, Lugaresi E. All-night polygraph in patients with painful diseases. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1982;13:149-153
- 24) Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980;8:416-421
- 25) Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In Guilleminault C. (Ed), *Sleeping and waking disorders: Indications and techniques*, Addison-Wesley, Menlo Park CA 1982:265-295

- 26) Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998;31:324-328
- 27) Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, Pozzilli C. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995;92:353-355
- 28) Culpepper WJ, Badia P, Shaffer JI. Time-of-night patterns in PLMS activity. *Sleep* 1992;15:306-311
- 29) Danek A, Pollmächer T. Restless-legs-Syndrom. *Klinik, Differentialdiagnose, Therapieansätze. Nervenarzt* 1990;61:69-76
- 30) deMello MT, Poyares DL, Tufik S. Treatment of periodic leg movements with a dopaminergic agonist in subjects with total spinal cord lesions. *Spinal Cord* 1999;37:634-637
- 31) Drake ME. Restless legs with antiepileptic drug therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 1988;90:151-154
- 32) Eccles RM, Lundberg A. Supraspinal control of interneurons mediating spinal reflexes. *J Physiol* 1959;147:565-574
- 33) Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, Crowley PF, Walters AS. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:574-578
- 34) Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1945;158 (suppl):4-122
- 35) Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868-873
- 36) Ekbom KA. Restless legs. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of clinical neurology*. North Holland Publishing Company, Amsterdam New York 1970;311-320
- 37) Eriksson J, Olausson B, Jankowska E. Antispastic effects of l-dopa. *Exp Brain Res* 1996;111:296-304
- 38) Evans BM. Patterns of arousal in comatose state. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1976;39:392-402
- 39) Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, Comi G, Smirne S. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994;125:194-197

- 40) Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21:9-14
- 41) Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998;45:33-38
- 42) Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;65:135-138
- 43) Goodman JD, Brodie C, Ayida GA. Restless leg syndrome in pregnancy. *BMJ* 1988;297:1101-1102
- 44) Guilleminault C, Flagg W. Effect of baclofen on sleep-related periodic leg movements. *Ann.Neurol* 1984;15:234-239
- 45) Handwerker JV Jr, Palmer RF. Clonidine in the treatment of „restless leg“ syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:1228-1229
- 46) Heiman EM, Christie M. Lithium-aggravated nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Am J Psychiatry* 1986;143:1191-1192
- 47) Hening WA, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Cote L, Fahn S. Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. *Neurology* 1986;36:1363-1366
- 48) Iriarte J, de Castro P. Proposal of a new scale for assessing fatigue in patients with multiple sclerosis. *Neurologia* 1994;9:96-100
- 49) Iriarte J, de Castro P. Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis. *Europ J Neurol* 1998;5:579-585
- 50) Iriarte J, Katsamakis G, de Castro P. The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999;5:10-16
- 51) Iriarte J, Subira ML, de Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000;6:124-130
- 52) Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993;16:717-723
- 53) Kjallquist A, Lundberg N, Ponten U. Respiratory and cardiovascular changes during rapid spontaneous variations of ventricular fluid pressure in patients with intracranial hypertension. *Acta Neurol Scand* 1964;40:291-317

- 54) Klösch G, Asenbaum S, Kollegger H, Vass K, Zeitlhofer J. Sleep quality and fatigue in multiple sclerosis-preliminary results. *Sleep Research Online* 1999; 2(Supplement 1):490
- 55) Kravitz HM, Corcos DM, Hansen G, Penn RD, Cartwright RD, Gianino J. Intrathecal baclofen. Effects on nocturnal leg muscle spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 1992;71:48-52
- 56) Kroenke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability and disease pattern. *Mult Scler* 2000;6:131-136
- 57) Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:435-437
- 58) Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46:1121-1123
- 59) Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, Halper J, Johnson B, Morgante L, Grimson R. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995;45:1956-1961
- 60) Krupp LB, Sliwinski M, Masur DM, Friedberg F, Coyle PK. Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994;51:705-710
- 61) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452
- 62) Lance JW, Mcleod JG. *A physiological approach to clinical neurology*, William Clomes (Beccles) Ltd., Bessles, London, 1981:80-81
- 63) Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739-743
- 64) Leo GJ, Rao SM, Bernardin L. Sleep disturbance in multiple sclerosis. *Neurol* 1991;41(suppl 1):320
- 65) Lugaresi E, Coccagna G, Gambi D, Ceroni GB, Poppi M. Apropos of some nocturnal myoclonic manifestations. (Symonds' nocturnal myoclonus). *Rev Neurol* 1966;115:547-555
- 66) Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Adv Neurol* 1986;43:295-307

- 67) Lutz EG. Restless legs, anxiety and caffeinism. *J Clin Psychiatry* 1978;39:693-698
- 68) Mainero C, Faroni J, Gasperini C, Filippi M, Giugni E, Ciccarelli O, Rovaris M, Bastianello S, Comi G, Pozzilli C. Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:454-458
- 69) McCall WV, Edinger JD, Lininger A. Neurological findings in insomniacs with periodic limb movements. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:429-430
- 70) McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127
- 71) Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and tenazepam. *Sleep* 1986;9:385-392
- 72) Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, De Champlain J, Young SN, Lapierre G. Familial restless legs with periodic movements in sleep: electrophysiologic, biochemical, and pharmacologic study. *Neurology* 1985;35:130-134
- 73) Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night-to-night variability in sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in the elderly. *Sleep* 1988;11:340-348
- 74) Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:251-254
- 75) Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441
- 76) Paik IH, Lee C, Choi BM, Chae YL, Kim CE. Mianserin-induced restless legs syndrome. *Br J Psychiatry* 1989;155:415-417
- 77) Pelletier G, Lorrain D, Montplaisir J. Sensory and motor components of the restless legs syndrome. *Neurology* 1992;42:1663-1666
- 78) Pollmächer T, Schulz H. Periodic leg movements (PLM): their relationship to sleep stages. *Sleep* 1993;16:572-577
- 79) Poser S, Poser W, Schlaf G, Firnhaber W, Lauer K, Wolter M, Evers P. Prognostic indicators in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1986;74:387-392
- 80) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria

- for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231
- 81) Potolicchio SJ, Calderon ET, Richert J. Periodic limb movements of sleep and chronic fatigue in multiple sclerosis: correlations between diagnosis and treatment. *Neurology* 1991;41(suppl 1):320
 - 82) Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/BrainResearch Institute 1968, Los Angeles
 - 83) Reynolds WM, Kobak KA. Hamilton Depression Inventory. A Self-Report Version of the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Psychological Assessment Resources: Odessa 1995.
 - 84) Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohm A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radu EW, Steck A, Leenders KL. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997;48:1566-1571
 - 85) Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. Neurology* 2000;54:1064-1068
 - 86) Salih AM, Gray RE, Mills KR, Webley M. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:60-63
 - 87) Saunders J, Whitham R, Schaumann B. Sleep disturbance, fatigue, and depression in multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41(suppl 1):320
 - 88) Schenck CH, Mahowald MW. Polysomnographic, psychiatric and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89,5 % of 57 cases. *Cleve Clin J Med* 1990;57(suppl):9-23
 - 89) Schlüter B, Aguigah G, Andler W. Hypersomnie bei Multipler Sklerose. *Klin Pädiatr* 1996;208:103-105
 - 90) Schönbrunn E, Riemann D, Hohagen F, Berger M. Restless legs und Schlafapnoe Syndrom-zufällige Koinzidenz oder kausale Beziehung? *Nervenarzt* 1990;61:306-311

- 91) Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993;37:753-762
- 92) Smith RC. Relationship of periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and the Babinski sign. *Sleep* 1985;8:239-243
- 93) Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H, Hajak G, Munz DL, Emrich D, Ruther E. Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:8-10
- 94) Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H, Hajak G, Munz DL, Emrich D, Ruther E. Single photon emission tomography (SPET) imaging of dopamine D2 receptors in the course of dopamine replacement therapy in patients with nocturnal myoclonus syndrome (NMS). *J Neural Transm Gen Sect* 1995;99:187-193
- 95) Symonds CP. Nocturnal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953;16:166-171
- 96) Taphoorn MJ, van Someren E, Snoek FJ, Strijers RL, Swaab DF, Visscher F, de Waal LP, Polman CH. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol* 1993;240:446-448
- 97) Telstad W, Sorensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:444-446
- 98) Terao T, Terao M, Yoshimura R, Abe K. Restless legs syndrome induced by lithium. *Biol Psychiatry* 1991;30:1167-1170
- 99) Trenkwalder C, Oertel WH. Restless Legs Syndrom und Akathisie. In: Möller H-J, Przuntek H (Hrsg.) *Therapie im Grenzgebiet von Neurologie und Psychiatrie*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1993;38-47
- 100) Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, Krüger HP, Ramm S, Künzel M, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18:681-688
- 101) Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. *Muscle Nerve* 1996;19:155-162
- 102) Van der Werf SP, Jongen PJ, Lycklama a Nijeholt GJ, Barkhof F, Hommes OR, Bleijenberg G. Fatigue in multiple sclerosis: interrelations between fatigue com-

- plaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 1998;160:164-170
- 103) Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1994;38:383-392
 - 104) Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53:642-649
 - 105) Walters AS, Hening W. Clinical presentation and neuropharmacology of restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:225-237
 - 106) Walters AS, Hening W, Rubinstein M, Chokroverty S. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991;14:339-345
 - 107) Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The international Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10:634-642
 - 108) Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the „Night-Walkers“ survey. *Neurology* 1996;46:92-95
 - 109) Ware JC, Brown FW, Moorad PJ, Pittard JT, Murphy M, Franklin D. Nocturnal myoclonus and tricyclic antidepressants. *Sleep Res* 1984;13:72
 - 110) Watanabe S, Ono A, Naito H. Periodic leg movements during either epidural or spinal anesthesia in an elderly man without sleep-related (nocturnal) myoclonus. *Sleep* 1990;13:262-266
 - 111) Wechsler LR, Stakes JW, Shahani BT, Busis NA. Periodic leg movements of sleep (nocturnal myoclonus): an electrophysiological study. *Ann Neurol* 1986;19:168-173
 - 112) Winkelmann JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372-378
 - 113) Winkelmann J, Wetter TC, Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Treatment of restless legs syndrome with pergolide—an open clinical trial. *Mov Disord* 1998;13:566-569

- 114) Wunderlin BW, Kesselring J, Ginzler H, Walser B, Kuhn M, Reinhart WH (1997) Fatigue in multiple sclerosis is not due to sleep apnoe. *European Journal of Neurology* 1997;4:72-78
- 115) Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci* 1991;104:13-18
- 116) Yasuda T, Nishimura A, Katsuki Y, Tsuji Y. Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation- a case report. *Clin Transpl* 1986;138
- 117) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370
- 118) Zoe A, Wagner ML, Walters AS. High-dose clonidine in a case of restless legs syndrome. *Ann Pharmacother* 1994;28:878-881
- 119) Zucconi M, Coccagna G, Petronelli R, Gerardi R, Mondini S, Cirignotta F. Nocturnal myoclonus in restless legs syndrome effect of carbamazepine treatment. *Funct Neurol* 1989;4:263-271
- 120) Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:64-71

7 Abkürzungsverzeichnis

ASDA	American Sleep Disorder Association
BDI	Beck Depression Inventory
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CFS	Chronic Fatigue Syndrome
CIS	Checklist of Individual Strength
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EAE	experimentelle Autoimmunencephalitis
EDSS	Extended Disability Status Scale
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookkulogramm
FDS	Fatigue Descriptive Scale
FRS	Fatigue Rating Scale
FSS	Fatigue Severity Scale
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylene Triaminopentoacetic Acid
HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDI	Hamilton Depression Inventory
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
LM	Leg Movement
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MS	Multiple Sklerose
MS-F	Multiple Sklerose Fatigue Gruppe
MS-FS	Multiple Sclerosis-specific Fatigue Scale
MS-NF	Multiple Sklerose Non-Fatigue Gruppe
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
MT	Movement Time
M. tib. ant.	Musculus tibialis anterior
PLM	Periodic Limb Movement

PLMS	Periodic Limb Movement in Sleep
PLMW	Periodic Limb Movement during Wakefulness
PMS	Periodic Movement in Sleep
REM	Rapid Eye Movement
RLS	Restless Leg Syndrome
S 1	Schlafstadium 1
S 2	Schlafstadium 2
S 3	Schlafstadium 3
S 4	Schlafstadium 4
SDS	Self Rating Depression Scale
SPECT	Single Photon Emission Tomography
SPT	Sleep Period Time
TIB	Time In Bed
TST	Total Sleep Time
UKM	Universitätsklinikum Münster
VAS	Visual Analogue Score
WASO	Waking Time After Sleep Onset
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Dr. med. Peter Lüdemann für die Stellung des Themas und Betreuung bei der Planung und Durchführung der Arbeit danken.

Natürlich danke ich auch allen Patienten, die sich uneigennützig für die Studie zur Verfügung gestellt haben und zwei Nächte im Schlaflabor verbrachten.

Ein besonderer Dank gilt auch Frau Okegwo, die mir stets mit Rat und Tat bei der Bewältigung von praktischen Problemen und der Auswertung der Daten zur Verfügung stand.

Großer Dank gilt natürlich meinen Eltern, die mich während meines Studiums stets großzügig unterstützten und mir immer moralischen Beistand gaben.

9 Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name: Elke Rennefeld
Geburtsdatum: 26. September 1973
Geburtsort: Düsseldorf
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Religion: katholisch

SCHULAUSBILDUNG

1981-1984 Gemeinschaftsgrundschule Wickrather Straße in Düsseldorf
1984-1993 Ceciliengymnasium Oberkassel in Düsseldorf
Juni 1993 Allgemeine Hochschulreife

MEDIZINISCHER WERDEGANG

Studienablauf/Examina

April 1994 Beginn des Studiums an der Westfälischen Wilhelms-Universität-Münster
März 1996 Physikum
März 1997 1.Staatsexamen
August 1999 2.Staatsexamen
Dezember 2000 3.Staatsexamen

Famulaturen

September 1996	Innere Medizin	Städtisches Krankenhaus Schwabing
Juli 1997	Gynäkologie	Royal Brisbane Hospital (Australien)
September 1998	Kinderheilkunde	Praxis Dr. Bolay (Münster)
März 1999	Allgemeinmedizin	Praxis Dr. Darui (Borken)

Auslandssemester/Praktika

In Toulouse/Frankreich mit dem europäischen Förderungsprogramm ERASMUS
Februar-Juli 1998

März/April 1998	Innere Medizin	Hôpital de Rangueil Toulouse/Frankreich
Mai 1998	Gynäkologie	Hôpital la Grave Toulouse/Frankreich
Juni 1998	Dermatologie	Hôpital de Rangueil Toulouse /Frankreich

Praktisches Jahr

Oktober 1999- September 2000	Innere Medizin	Medizinische Klinik und Poliklinik D der WWU-Münster (Nephrologie und Poliklinik)
	Gynäkologie:	Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der WWU-Münster
	Chirurgie:	St. Johns Medical College Bangalore/Indien

Studienbegleitende Tätigkeiten

Oktober 1995 - April 1997	Studentische Hilfskraft in einer operativen Tagesklinik im Bereich Orthopädie und Gynäkologie - Einsatzbereich Aufwach- raum.
---------------------------	--

April 1997-Februar 1998/

Oktober 1998-Oktober 1999

Studentische Hilfskraft als Tutorin am Insti-
tut für Anatomie der WWU-Münster: Ana-
tomische Demonstrationen für das erste
vorklinische Semester

Ärztin im Praktikum

Juli 2001-Januar 2003

Stiftsklinik Augustinum
Wolkerweg 16
81375 München

Assistenzärztliche Tätigkeit

Mai 2003-Juni 2004

Krankenhaus der Missionsbenediktine-
rinnen von Tutzing e.V.
Innere Medizin-Nephrologie
Bahnhofstr. 5
82327 Tutzing

seit Juli 2004

Diakoniewerk München Maxvorstadt
Chirurgische Abteilung
Heßstr. 22
80799 München

SPRACHKENNTNISSE

Englisch: 9 Jahre Schulenglisch, Auslandsaufenthalte in Australien, England, USA und Indien

Französisch: 5 Jahre Schulfranzösisch,
Sprachkurs an der Sorbonne-Paris Oktober 1993-Januar 1994,
Auslandssemester in Toulouse Frankreich 1998

Italienisch: Sprachkurs in Münster April 1996-Februar 1998,
Romanisches Seminar der WWU Münster Oktober 1998-
Februar 1999

PERSÖNLICHE INTERESSEN

Reisen
Wandern
Klavier (Klassik/Jazz)
Tanz