

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

**Das Restless Legs Syndrom (RLS) bei HIV-Infektion –
Eine epidemiologische Studie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Kundmüller, Lotte
aus Lippstadt

2004

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

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

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers
2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Ingrid Galow

Tag der mündlichen Prüfung: 07.09. 2004

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

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Koreferentin: Priv.-Doz. Dr. med. Ingrid Gralow

**Zusammenfassung
Das Restless Legs Syndrom (RLS) bei HIV-Infektion -
Eine epidemiologische Studie**

Kundmüller, Lotte

Schlafstörungen während der HIV-Infektion sind ein bislang wenig untersuchtes Phänomen, obwohl bereits seit den Anfängen der HIV-Epidemie Beobachtungen über ihr gehäuftes Auftreten während der Erkrankung vorliegen. Besonders über das RLS, eine neurologische Schlafstörung, der in epidemiologischen Studien an der Normalbevölkerung eine zunehmende Bedeutung zukommt, ist im Rahmen der HIV-Erkrankung keine Untersuchung bekannt.

In der vorgelegten Studie wurden die Daten von 97 HIV-positiven Patienten der HIV-Spezialambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster, gewonnen mittels strukturierter Interviews in einer postalischen Befragung, statistisch ausgewertet. Die Befragung erfolgte mittels der internationalen Diagnosekriterien für das RLS, der RLS-Schweregradskala, der Epworth Sleepiness Scale (ESS), dem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und dem Beck-Depressions-Inventar (BDI). Die Ergebnisse wurden mit medizinischen Daten aus den Krankenakten sowie den Befragungsergebnissen einer HIV-negativen Kontrollgruppe (N=97) korreliert.

Als wichtigstes Ergebnis ergab sich eine signifikant erhöhte Prävalenz des RLS bei der HIV-positiven Probandengruppe von 29,9% (versus 6,2% bei der HIV-negativen Gruppe). Somit weist die Studie auf das RLS als ein Problem von hoher Prävalenz bei HIV-Infektion hin, das zudem durch eine hohe subjektive Beeinträchtigung der Schlafqualität und Vermehrung der empfundenen Tagesmüdigkeit sowie durch eine ausgeprägt erhöhte Depressivität gekennzeichnet ist.

Es sollten kontrollierte Studien zur Behandlung des RLS bei HIV-Infektion durchgeführt werden. Das Krankheitsbild, Diagnostik und Therapieoptionen sollten über das Feld der neurologischen Behandler hinaus in der internistischen und allgemeinärztlichen Primärversorgung HIV-infizierter Patienten bekannt gemacht werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 07.09.2004

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. GRUNDLAGEN	3
2.1 Schlafstörungen	3
2.1.1 Klassifikation von Schlafstörungen	4
2.1.2 Diagnostische Kriterien des RLS	6
2.1.3 Epidemiologie des RLS	10
2.1.4 Pathophysiologie des RLS	12
2.1.5 Therapie des RLS	19
2.2 HIV-Infektion	21
2.2.1 Das Human Immunodeficiency Virus (HIV)	22
2.2.2 Verlauf der HIV-Erkrankung	23
2.2.3 Klassifikation der HIV-Erkrankung	24
2.2.4 Epidemiologie der HIV-Erkrankung	27
2.2.5 Therapie der HIV-Erkrankung	29
2.2.6 Neurologische Manifestationen der HIV-Erkrankung	31
2.3 Bisherige Ergebnisse zu HIV und Schlafstörungen/RLS	33
3. METHODIK	38
3.1 Einschlusskriterien und Datenerfassung	38
3.2 Die Fragebögen	40
3.2.1 Epworth Sleepiness Scale	40
3.2.2 Fragebogen zu Schlafstörungen durch ruhelose Beine	41
3.2.3 Restless-Legs-Syndrome Severity Scale	42
3.2.4 Pittsburgh Schlafqualitäts- Index	43
3.2.5 Beck-Depressions-Inventar	43

4. ERGEBNISSE	45
4.1 Vergleich der Probanden- und Kontrollgruppe	45
4.2 Vergleich innerhalb der HIV-positiven Probandengruppe	50
5. DISKUSSION	54
5.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	54
5.2 Einordnung in die Literatur	56
5.3 Implikationen für Therapie und Forschung	65
6. ZUSAMMENFASSUNG	67
7. LITERATUR	70
8. LEBENS LAUF	81
9. ANHANG	82

1. Einleitung und Fragestellung

Neurologische Manifestationen sind im Rahmen einer HIV-Infektion häufig und treten nicht selten bereits im frühen Stadium der Erkrankung auf (Husstedt et al. 1998). Bei bis zu 10% der HIV-Infizierten lassen sich klinisch-neurophysiologisch Funktionsstörungen des peripheren Nervensystems nachweisen (Chavanet et al. 1988). In ca. 90% aller Obduktionen HIV-infizierter Patienten können Neuropathologen primäre oder sekundäre Neuromanifestationen nachweisen (Husstedt et al. 2001).

Daneben sind bereits seit den Anfangszeiten der HIV-Epidemie Berichte über Schlafstörungen, die ebenfalls bereits im frühen Stadium der HIV-Infektion auftreten, bekannt (Norman et al. 1990). Erst wenige epidemiologische Studien in den letzten Jahren an größeren Patientengruppen haben jedoch einen Hinweis auf die ausgeprägte Häufigkeit von Schlafstörungen bei HIV-Infizierten gegeben (Rubinstein und Selwyn 1998, Cruess et al. 2003).

Das Restless Legs Syndrom (RLS) ist bereits seit den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts durch die Arbeiten von Ekbom (1960) als neurologische Schlafstörung im heute noch gültigen Verständnis bekannt. Jedoch erst in den letzten Jahren haben zunehmend Arbeiten die Bedeutung dieser Schlafstörung, ihre Epidemiologie und mögliche Ätiologie untersucht. So haben z. B. die Arbeiten von Allen und Earley (2001), Rothdach et al. (2000) und Trenkwalder et al. (2001) die bemerkenswerte Häufigkeit dieses Syndroms, seine möglichen zentralnervösen Pathomechanismen und Behandlungsempfehlungen erforscht und diskutiert. Durch die Arbeit der International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) sind internationale gültige Diagnosekriterien und Behandlungsempfehlungen entstanden (Walters 1995, Allen et al. 2003).

Aus der klinischen Beobachtung neurologisch behandlungsbedürftiger HIV-Patienten hat sich der Verdacht ergeben, dass auch diese Patientengruppe, ähnlich wie Parkinsonpatienten (Ondo et al. 2002) oder Patienten mit

Niereninsuffizienz (Collado-Seidel et al. 1998), gehäuft an einem RLS erkrankt. Zur Untersuchung dieser Hypothese liegen in der wissenschaftlichen Literatur bislang keine Veröffentlichungen vor.

Hier wird eine Studie vorgelegt, die zum Ziel hat, die Prävalenz des RLS bei HIV-infizierten Patienten zu ermitteln und begleitend die Ausprägung und Häufigkeit von Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit und depressiven Symptomen zu untersuchen. Die durch eine postalisch durchgeführte strukturierte Befragung der Probanden mittels mehrerer Fragebögen gewonnenen Daten sind in einer Querschnittsanalyse statistisch ausgewertet worden. Zusätzlich sind die Daten mit den aus den Patientenakten vorliegenden medizinischen, insbesondere immunologischen Daten korreliert worden, um Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen von Schlafstörungen, besonders dem RLS, und der HIV-Infektion oder AIDS zeigen zu können.

2. Grundlagen

2.1 Schlafstörungen

Die folgenden Ausführungen stützen sich auf die Internetveröffentlichung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), im Besonderen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin zum Thema „Nicht erholsamer Schlaf“ (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 063/001, Entwicklungsstufe:2).

Die von der American Sleep Disorders Association (ASDA) erarbeitete Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD) definiert Insomnie als „Beschwerde ungenügenden Schlafes oder sich nicht erholt zu fühlen nach der üblichen Schlafzeit“. Das Beschwerdebild des „Nicht erholsamen Schlafes“ haben alle intrinsischen und extrinsischen Schlafstörungen und Störungen des zirkadianen Rhythmus gemeinsam. Das Kriterium des „Nicht erholsamen Schlafes“ weist darauf hin, dass eine genaue wissenschaftliche Definition davon, wie viel Schlaf notwendig ist, nicht gegeben ist. In erster Linie wird der „Nicht erholsame Schlaf“ durch das subjektive Erleben des Patienten bestimmt.

Aus den Folgen des „Nicht erholsamen Schlafes“ ergibt sich seine Krankheitswertigkeit. Die ICSD teilt die Insomnie bzw. die Schläfrigkeit nach ihrem Schweregrad ein in leicht, mittelschwer und schwer (Tabelle 2.1).

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin gehen davon aus, dass etwa 5 % der deutschen Bevölkerung unter einer ausgeprägten Insomnie mit Ein- und Durchschlafstörungen, nicht erholsamen Schlaf und deutlicher Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit leiden. Ebenfalls etwa 5 % der Bevölkerung sind von einer Tagesschläfrigkeit im Rahmen einer relevanten Hypersomnie betroffen.

Nicht erholsamer Schlaf	
leichte, schwere, mittelschwere	
Schlafstörung (Insomnie)	Tagesschläfrigkeit (Hypersomnie)
graduell unterschiedliche Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit	starke Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit
Unruhegefühle, Reizbarkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung, Müdigkeit	graduell unterschiedliche Vigilanzbeeinträchtigung bzw. Schlafepisoden tagsüber, zum Teil nachhaltige Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit

Tabelle 2.1: Einteilung der Insomnie bzw. der Schläfrigkeit nach ihrem Schweregrad entsprechend der ICSD.

2.1.1 Klassifikation von Schlafstörungen

Traditionell erfolgte die Einteilung der Schlafstörungen und Erkrankungen des Schlafens und Wachens entsprechend der führenden Symptomatik in die drei Kategorien Insomnien, Hypersomnien und Parasomnien (Tabelle 2.2).

Insomnien	Ein- und Durchschlafstörungen
Hypersomnien	Störungen der Wachphase in Form exzessiver Schläfrigkeit
Parasomnien	Störungen mit abnormen Entäußerungen der Motorik und/oder des autonomen Nervensystems aus dem Schlaf heraus

Tabelle 2.2: Traditionelle Einteilung der Schlafstörungen und Erkrankungen des Schlafens und Wachens entsprechend der führenden Symptomatik.

1990 legte die ASDA die erste Version einer pathogenetisch ausgerichteten Klassifikation der Schlafstörungen vor (ASDA. ICSD- International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual, Worcester, Minnesota: ASDA 1990). Die ICSD wurde im Auftrag der DGSM in einer Kurzversion ins Deutsche übersetzt. Seit 1997 liegt die revidierte Version ICSD-R vor. Entsprechend der Internationalen Klassifikation erfolgt die Einteilung der Schlafstörungen in vier Gruppen (Tabelle 2.3).

Gruppe 1	Dyssomnien	Erkrankungen und Störungen des Schlafens und/oder Wachens, bei denen die Erholungsfunktion des Schlafs gestört ist. Es besteht ausschließlich eine insomnische oder hypersomnische Symptomatik oder eine Kombination von beiden, wobei jeweils eine im Vordergrund steht.
1A	Intrinsische Dyssomnien	Die Ursachen der Erkrankung liegen im Patienten selbst. Häufig Diagnostik mittels kardiorespiratorischer Polysomnographie (KRSPG) im schlafmedizinischen Labor. Hierzu wird das Restless Legs Syndrom gezählt.
1B	Extrinsische Dyssomnien	Die Ursachen der Erkrankung liegen in von außen wirkenden oder in verhaltensabhängigen Faktoren, wie inadäquate Schlafhygiene, Gebrauch von Sucht- und Genussmitteln, Einnahme von Pharmaka.
1C	Störungen des zirkadianen Rhythmus	Schlafstörungen bei Zeitonenwechsel, Schichtarbeit, etc.
Gruppe 2	Parasomnien	Schlafstörungen mit abnormalen motorischen und/oder autonomen Ereignissen aus dem Schlaf heraus. -sie beeinträchtigen nicht regelhaft die Erholungsfunktion des Schlafes -Aufwachstörungen wie Schlaftrunkenheit, Schlafwandeln und Pavor Nocturnus -Störungen des Schlaf-Wachübergangs wie Sprechen im Schlaf und nächtliche Wadenkrämpfe -REM-Schlaf-assoziierte Parasomnien wie Alpträume, Schlaf lähmungen und Verhaltensstörungen im REM-Schlaf -weitere Parasomnien wie Bruxismus, nächtliche Enuresis, das primäre, nicht die Atmung und den Kreislauf gefährdende Schnarchen.

Gruppe 3	Sekundäre Schlafstörungen	-Schlafstörungen mit führender insomnischer, hypersomnischer oder parasomnischer Symptomatik, die sekundär zur vorbestehenden Erkrankung bestehen.
3A	bei psychiatrischen Erkrankungen	-Beeinträchtigungen des Schlafes mit Ein- und Durchschlafstörungen, frühmorgentlichem Erwachen, nicht erholsamem Schlaf sowie Tagesmüdigkeit und/oder Tagesschläfrigkeit treten bei fast allen psychiatrischen Erkrankungen auf
3B	bei neurologischen Erkrankungen	Beeinträchtigungen des Schlafes treten z.B. auf im Rahmen von Degenerativen Hirnerkrankungen, Morbus Parkinson, bei schlafbezogener Epilepsie, schlafbezogenen Kopfschmerzen sowie im Rahmen vaskulärer Erkrankungen/Schlaganfall und neuromuskulärer Erkrankungen.
3C	bei internistischen Erkrankungen	Bei den folgenden Erkrankungen steht eine Beschwerde des nicht erholsamen Schlafes mit Ein- und Durchschlafstörungen bzw. mit exzessiver Tagesschläfrigkeit im Vordergrund der subjektiven Symptomatik: nächtliche kardiale Ischämie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, schlafbezogenes Asthma, schlafbezogener gastroösophagealer Reflux, peptisches Ulcus, Fibrositis-Syndrom, Schlafkrankheit.
Gruppe 4	„vorgeschlagene Schlafstörungen“	Schlafstörungen, die bei der wissenschaftlichen Erarbeitung der Klassifikation nicht sicher von anderen Schlafstörungen abzugrenzen waren, so z.B. Kurzschläfer, schlafbezogener Laryngospasmus, Subvigilanzsyndrom, menstruations- oder schwangerschaftsassozierte Schlafstörungen.

Tabelle 2.3: Einteilung der Schlafstörungen in vier Gruppen entsprechend der Internationalen Klassifikation.

2.1.2 Diagnostische Kriterien des RLS

Von der International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) wurden 1995 klinische Diagnosekriterien für das Restless Legs Syndrome (RLS) aufgestellt (Walters 1995), die von Rothdach et al. (2000) für die MEMO-Studie in eine anerkannte deutsche Fassung gebracht wurden und so auch 2002 von der IRLSSG aufgegriffen und in der revidierten Empfehlung zu den RLS-

Diagnosekriterien genannt werden (Allen et al. 2003). Die Diagnosestellung erfolgt aufgrund eines klinischem Befundes, der allein auf den vom Patienten geschilderten Symptomen beruht. Die Diagnosekriterien nennen vier Minimalkriterien, die zur Diagnosestellung erfüllt sein müssen, sowie mehrere fakultative Kriterien, die bei RLS-Patienten häufig vorliegen, zur Diagnosestellung jedoch nicht erforderlich sind.

In der folgenden Tabelle werden die Diagnosekriterien der RLS Study Group dargestellt, wie sie von Trenkwalder et al. (2001) angeführt werden (Tabelle 2.4).

Obligate Minimalkriterien für die Diagnose eines Restless Legs Syndroms
<ul style="list-style-type: none"> - Bewegungsdrang der Beine, üblicherweise begleitet von sensiblen Störungen wie Parästhesien, Dysästhesien; Patienten mit RLS klagen über spezielle Missempfindungen. Diese Beschwerden sind tief in den Muskeln lokalisiert, meistens in den Waden oder Oberschenkeln und werden durch Bewegung der Beine deutlich gebessert. - Motorische Unruhe, d.h. die Patienten fühlen sich gezwungen, sich zu bewegen. Die motorische Unruhe ist durch willentliche Bewegungen gekennzeichnet, z.B. Drehen und Wälzen im Bett, Schütteln der Beine, Massieren, Reiben und Umhergehen. - Auftreten der Symptome ausschließlich in Ruhe (beim Liegen oder Sitzen) mit teilweiser und vorübergehender Erleichterung bei Aktivität. - Die Symptome sind abends und in der Nacht deutlich ausgeprägter als zu anderen Tageszeiten. Bei unbehandelten RLS-Patienten zeigt die Symptomatik eine zirkadiane Rhythmik mit der größten Intensität in den Abendstunden und in der Nacht.
Zusatzkriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Ein- und Durchschlafstörungen, teilweise auch Tagesmüdigkeit und Erschöpfung - Periodische Beinbewegungen (periodic limb movement, PLM) - Ein- oder beidseitige Beinbewegungen im Schlaf oder auch im Wachzustand und in Ruhe (Periodic limb movement during wakefulness, PLMW) - Neurologische Untersuchung unauffällig - Klinischer Verlauf initial meist fluktuierend, dann kontinuierlich oder progredient - Ansprechen auf L-Dopa - Positive Familienanamnese (autosomal dominanter Erbgang)

Tabelle 2.4: Diagnosekriterien der IRLSSG für das RLS.

Zur Einteilung des Schweregrades des RLS erstellte die RLS Study Group eine Skala, mit der aufgrund von zehn Parametern eine Graduierung des Syndroms vorgenommen werden kann. Zur Auswertung werden die Punkte der zehn vom Patienten als zutreffend angegebenen Antworten zusammengezählt. Es kann so eine Schweregradeinteilung in vier Kategorien erfolgen. Die Tabelle 2.5 zeigt die Schweregradskala in einer anerkannten deutschen Übersetzung.

Entsprechend der Pathogenese erfolgt eine Einteilung des RLS in eine idiopathische und eine symptomatische oder sekundäre Form. Beim idiopathischen RLS können keine zugrundeliegenden Erkrankungen als Ursache für die Störung festgestellt werden.

Das symptomatische oder sekundäre RLS beruht auf internistischen oder neurologischen Vorerkrankungen. Das RLS bei Niereninsuffizienz unabhängig von der Dialysepflichtigkeit, bei Eisenmangelanämie, bei rheumatischer Polyarthrit und in der Schwangerschaft zählt zu den häufigsten symptomatischen Formen dieser Erkrankung. Bei den neurologischen Erkrankungen, bei denen ein RLS gehäuft auftritt, handelt es sich um periphere Neuro- und Myelopathien, z.B. Multiple Sklerose, Myelitiden oder eine Syringomyelie (Trenkwalder et al. 2001).

Eine familiäre Häufung des RLS, und somit die hereditäre Form des RLS, ist vor allem bei Patienten zu finden, bei denen die Beschwerdesymptomatik vor dem 40. Lebensjahr beginnt. Untersuchungen an großen Familien weisen auf einen autosomal dominanten Erbgang der Erkrankung hin. Desautels et al. (2001) konnten den entscheidenden Genort für eine Anfälligkeit für das RLS auf dem Chromosom 12q identifizieren.

Severity Scale

- Wie beurteilen Sie Ihre Beschwerden in Beinen oder Armen aufgrund des Syndroms der unruhigen Beine insgesamt? 0=nicht vorhanden, 1=gering, 2=mäßig, 3=stark, 4=sehr stark
- Wie stark empfinden Sie insgesamt den Zwang, sich wegen des Syndroms der unruhigen Beine bewegen zu müssen? 0=nicht vorhanden, 1=gering, 2= mäßig, 3=stark, 4=sehr stark
- Wie stark bessern sich insgesamt Ihre durch das Syndrom der unruhigen Beine bedingten Beschwerden in Armen oder Beinen durch Herumlaufen? 0=keine Beschwerden, Fragen nicht zutreffend, 1=(nahezu) völlige Besserung, 2=mäßige Besserung, 3=geringe Besserung, 4=keine Besserung
- Wie stark sind Ihre Schlafstörungen aufgrund der Symptome des Syndroms der unruhigen Beine insgesamt? 0=nicht vorhanden, 1=gering, 2=mäßig, 3=stark, 4=sehr stark
- Wie ausgeprägt ist Ihre Müdigkeit oder Schläfrigkeit aufgrund der Symptome des Syndroms der unruhigen Beine? 0=nicht vorhanden, 1=gering, 2=mäßig, 3=stark, 4=sehr stark
- Wie schwer ist Ihr Syndrom der unruhigen Beine insgesamt? 0=nicht vorhanden, 1=gering, 2=mäßig, 3=stark, 4=sehr stark
- Wie oft treten bei Ihnen Symptome des Syndroms der unruhigen Beine auf? 0=nicht vorhanden, 1=gering (an einem Tag/Woche oder seltener), 2=mäßig (an 2-3 Tagen/Woche), 3=schwer (an 4-5 Tagen/Woche), 4=sehr schwer (an 6-7 Tagen/Woche)
- Wenn bei Ihnen die Symptome des Syndroms der unruhigen Beine auftreten, wie schwer sind diese an einem durchschnittlichen Tag? 0=nicht vorhanden, 1=gering (weniger als 1h/24h), 2=mäßig (1-3h/24h), 3=schwer (3-8h/24h), 4=sehr schwer (8h/24h)
- Wie stark wirken sich die Symptome Ihres Syndroms der unruhigen Beine insgesamt auf Ihre Alltagsaktivitäten aus, etwa auf Ihr Familienleben, Ihr häusliches Umfeld, Ihre Kontakte zu Freunden und Bekannten oder Ihre berufliche Arbeit? 0=überhaupt nicht, 1=gering, 2=mäßig, 3=stark, 4=sehr stark
- Wie stark wird Ihre Stimmungslage von dem Syndrom der unruhigen Beine beeinflusst, z.B. Verärgerung, Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, Ängstlichkeit oder Gereiztheit? 0=überhaupt nicht, 1=gering, 2=mäßig, 3=stark, 4=sehr stark

Auswertung

SS 1-2 Gering ausgeprägtes Syndrom (1-10 Punkte)
 SS 3-4 Mäßig ausgeprägtes Syndrom (11-20 Punkte)
 SS 5-6 Stark ausgeprägtes Syndrom (21-30 Punkte)
 SS 7-8 Sehr stark ausgeprägtes Syndrom (31-40 Punkte)
 SS=Severity Scale

Tabelle 2.5: Schweregradskala der IRLSSG zur Graduierung des RLS.

2.1.3 Epidemiologie des RLS

Epidemiologische Daten über das RLS liegen bislang nur in begrenztem Umfang vor. Insbesondere wurden nur wenige Untersuchungen an der allgemeinen Normalbevölkerung durchgeführt.

Philips et al. (2000) berichten von einer Befragung von 1803 Männern und Frauen, die 1996 in Kentucky durchgeführt wurde. Bei dieser Befragung äußerten 3% der 18 bis 29jährigen, 10% der 30 bis 79jährigen und 19% der über 79jährigen Personen, an fünf oder mehr Nächten im Monat an einem RLS zu leiden. Die altersangepasste Prävalenz bei Erwachsenen beträgt demnach in Kentucky 10%. Die Untersucher stellen keinen wesentlichen Unterschied der Häufigkeit zwischen den Geschlechtern fest.

Im Rahmen der MEMO-Studie in Augsburg wurden 173 Frauen und 196 Männer im Alter von 65 bis 83 Jahren befragt. In einem persönlichen Interview wurde die Diagnose des RLS mittels drei standardisierter Fragen, die die Minimalkriterien der IRLSSG abfragten, ermittelt. Hier zeigte sich eine Gesamtprävalenz des RLS von 9,8%. Die Autoren der Studie beschreiben einen deutlichen Unterschied zwischen den Geschlechtern: 13,9 % der Frauen und 6,1% der Männer sind von einem RLS betroffen. Bei Männern nahm die Erkrankungshäufigkeit mit steigendem Alter zu, während Frauen in allen untersuchten Altersstufen gleich häufig an RLS litten. Weiter ergab die Studie, dass Probanden mit den Symptomen des RLS signifikant häufiger an Depression litten als Probanden ohne RLS (Rothdach et al. 2000).

Eine schwedische Studie, in der 4000 Männer im Alter von 18 bis 64 Jahren anhand der Minimalkriterien der IRLSSG befragt wurden, ergab ein Häufigkeit von RLS in dieser Population von 5,8%. Die Autoren stellen eine zunehmende Häufigkeit bei steigendem Alter fest (Ulfberg et al. 2001a). Die gleichen Autoren untersuchten in einer weiteren Studie 200 Frauen im Alter von 18 bis 64 Jahren

ebenfalls in Schweden. 11,4% der befragten Frauen litten an einem RLS (Ulfberg et al. 2001b).

Eine deutlich umfangreichere Population wurde bei einer länderübergreifenden Befragung in den Jahren 1994 bis 1999 erfasst (Ohayon und Roth 2002). 18.980 Personen im Alter von 15 bis 100 Jahren aus Großbritannien, Deutschland, Italien, Portugal und Spanien wurden telefonisch mit Hilfe des „Sleep-EVAL-Systems“ befragt. Es ergab sich eine Häufigkeit des RLS von 5,5% der Befragten. Die Häufigkeit stieg signifikant mit steigendem Alter der Befragten. Der Geschlechtervergleich ergab eine Erkrankungshäufigkeit von 3,6% bei Männern und 7,1% bei Frauen. Die verhältnismäßig geringere Prävalenz des RLS, die von ihnen im Vergleich zu anderen Studien festgestellt wurde, erklären die Autoren mit der Anwendung des Befragungsinstruments „Sleep-EVAL“. Hierbei handelt es sich um ein Computerprogramm zur Befragung der Probanden, das sowohl die Richtlinien der International Classification of Sleep Disorders als auch das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) berücksichtigt. Zudem wurden im Interview diverse soziodemographische Informationen und Schlaf-, bzw. Wachgewohnheiten sowie Gesundheits- und Krankheitseigenschaften der Probanden abgefragt und für die Diagnosefindung verwertet.

In den meisten Fällen handelt es sich bei dem RLS um die idiopathische Form. Bei diversen internistischen und neurologischen Erkrankungen tritt das RLS jedoch auch sekundär auf.

So ist das gehäufte Auftreten des RLS bei Urämie durch die Beschwerden von Dialysepatienten schon länger bekannt. Collado-Seidel et al. (1998) berichten von einer Untersuchung an 136 stabilen Dialysepatienten in Deutschland, die eine Prävalenz des RLS von 23% ergab. In einer Untersuchung an 201 chinesischen Patienten mit kontinuierlicher Peritonealdialyse aufgrund eines Nierenversagens im Endstadium berichteten 62% der Befragten von Symptomen eines RLS (Hui et al. 2000).

Häufig wird in der Literatur der angenommene Zusammenhang zwischen Eisenmangel und dem RLS beschrieben. Bereits Ekbom führte in seinem Artikel von 1960 das gehäufte Auftreten des RLS in der Schwangerschaft auf einen zugrundeliegenden Eisenmangel zurück (Ekbom 1960). O´Keeffe et al. konnten 1994 an einer Untersuchung von 18 älteren Patienten mit RLS und Eisenmangel sowie einer Kontrollgruppe mit RLS ohne Eisenmangel zeigen, dass Eisenmangel, ob mit oder ohne Anämie ein wichtiger Beitrag zur Entwicklung eines RLS darstellt. Eisenersatztherapie führte zu einer signifikante Verbesserung der Beschwerdesymptomatik (O´Keeffe et al. 1994).

Empirisch wird auch von einem gehäuften Auftreten des RLS bei Morbus Parkinson berichtet. Eine Untersuchung von Tan et al. an 125 Parkinson-Patienten in Singapur konnte zwar nächtliche motorische Unruhe bei 15,2% der Probanden feststellen. Eine erhöhte Prävalenz an RLS entsprechend der Kriterien der RLS Study Group konnte in der Untersuchung jedoch nicht festgestellt werden (Tan et al. 2002). Hingegen berichten Ondo et al. von einer Prävalenz an RLS von 20,8% in einer Untersuchung an 303 Parkinson-Patienten. Diese Patienten hatten zudem gegenüber den Parkinson-Patienten ohne RLS einen signifikant verminderten Serumferritinspiegel (Ondo et al. 2002).

Über die Häufigkeit des RLS bei HIV-Infektion sind keine Voruntersuchungen bekannt.

2.1.4 Pathophysiologie des RLS

Wie von Allen und Earley (2001) in einem ausführlichen Übersichtsartikel dargestellt, erscheinen drei Zugangswege zum Verständnis der Pathophysiologie des RLS am sinnvollsten. Die folgenden Ausführungen stützen sich auf diese Veröffentlichung. Zum einen wurden bislang einige Studien durchgeführt, die versucht haben, die Gebiete des zentralen Nervensystems zu lokalisieren, die

bei der Pathophysiologie des RLS eine Rolle spielen. Hier wurden vor allem spinale, subkortikale und kortikale Gebiete des Gehirns untersucht. Zum Zweiten wurden die Neurotransmittersysteme untersucht, die im Zusammenhang mit den Medikamenten stehen, die das Beschwerdebild des RLS am schnellsten positiv beeinflussen. Hierbei handelt es sich vor allem um das dopaminerge System. Zum Dritten wurde der immer wieder in Erscheinung tretende Zusammenhang zwischen Eisenmangel und RLS in Studien über den Eisenstoffwechsel bei RLS untersucht.

Lokalisation der zentralnervösen Dysfunktion beim RLS

Die erfolgreiche medikamentöse Behandlung des RLS mit bestimmten Wirkstoffen lässt recht eindeutig darauf schließen, dass der Ort des pathologischen Geschehens beim RLS im zentralnervösen System liegen muss, und nicht im peripheren Nervensystem. So zeigt sich zum Beispiel unter der Wirkung des Dopaminantagonisten Metoclopramid, der die Blut-Hirn-Schranke passiert, eine Verschlechterung der RLS-Symptomatik. Unter Metoclopramid kommt es zudem zu einer Aufhebung der dramatischen Verbesserung der Symptomatik, die unter Dopaminagonisten zu beobachten ist. Unter dem Dopaminantagonisten Domperidon hingegen, der die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert, kommt es nicht zu einer Verschlechterung oder einem Auftreten von RLS-Symptomen und zu keiner negativen Beeinflussung der positiven Wirkung zentral aktiver Dopaminagonisten. So wird Domperidon erfolgreich in Kombination mit einem zentral wirksamen Dopaminagonisten eingesetzt, um die Übelkeit, die als Effekt peripherer Wirkung des Dopaminagonisten auftritt, zu behandeln.

Obwohl es nun also sehr sicher ist, dass die Pathophysiologie des RLS im zentralen Nervensystem anzusiedeln ist, ist weiterhin unklar, welche zentralnervösen Bereiche betroffen sind. Spinale Mechanismen wurden als Ursache für zu mindestens das Periodic Limb Movement Syndrom (PLMS), ein fakultatives Symptom des RLS, vorgeschlagen. Patienten mit Rückenmarksverletzungen, inklusive derer mit kompletter hoher Rückenmarksdurchtrennung, zeigen ein PLMS (de Mello et al. 1996; Dickel et

al. 1994; Yokota et al.1991). Die tatsächlichen Bewegungen der Gliedmaßen sind bei einigen Patienten jedoch weniger häufig und intensiv als bei Patienten, die stark von RLS-Beschwerden betroffen sind. Zudem bringt die Behandlung mit L-Dopa und Benserazid diesen Patienten lediglich eine geringe 30%ige Reduktion der Periodic Limb Movement (PLM)-Rate (de Mello et al. 1999), während bei RLS-Patienten in der Regel eine 100%ige Reduktion der PLM-Rate beobachtet werden kann (Kaplan et al. 1993; Montplaisir et al. 1986). Es scheint also, dass im Rückenmark Strukturen vorliegen, die regelmäßig wiederkehrende Bewegungen hervorbringen, die sich jedoch je nach unterschiedlichen Bedingungen und betroffenen Gliedmaßen unterscheiden (Gupta et al. 1996; Hening et al. 1998). Die Vorstellung von diesen Strukturen reicht jedoch nicht aus, um das Phänomen des PLMS während des Schlafens und Erwachens bei RLS-Patienten zu erklären. Die Art der Bewegungen, die Antwort auf die Behandlung mit Dopaminagonisten, und die zirkadiane und schlafabhängige Regulation unterscheiden sich bei Rückenmarkspatienten und RLS-Patienten.

Untersuchungen der Reflexe bei RLS-Patienten haben meistens keine auffälligen Ergebnisse erbracht. Eine gut kontrollierte Studie nicht-medizierter RLS-Patienten konnte jedoch zeigen, dass die Patienten eine anormale Modulation der spinalen Flexorenantwort aufwiesen, die messbar war durch Stimulation des medialen Plantarnerven und bilaterale Aufzeichnung der Reaktion der antagonistischen Bein- und Oberschenkelmuskeln. Die RLS-Patienten zeigten eine erhöhte Exzitabilität während des Schlafs verglichen mit dem Wachzustand im Gegensatz zu einer verminderten Exzitabilität im Schlaf bei der Kontrollgruppe (Bara-Jimenez et al. 2000). Dieses vom Schlaf-/Wachzustand der Probanden abhängige Ergebnis deutet darauf hin, dass beim RLS eine Umkehr der normalen schlafabhängigen oder zirkadianen Rückenmarksinhibition beteiligt sein kann, die anstatt der Inhibition eine vermehrte Exzitabilität des Rückenmarks bedingt.

Untersuchungen der kortikalen Aktivität haben keinerlei Hinweis auf eine primäre kortikale Beteiligung beim RLS gegeben.

Insgesamt weisen alle Untersuchungen darauf hin, dass bei einer RLS-Erkrankung eine Dysfunktion in subkortikalen Gehirnregionen vorliegt, die zu einer verminderten spinalen und vielleicht auch kortikalen Inhibition führt. Insbesondere werden die subkortikalen Dopaminsysteme als Verursacher beim RLS gesehen, vor allem unter Berücksichtigung ihrer Beteiligung an sensorischen und motorischen Regulationen und der Modulation spinaler Aktivität.

Die Bedeutung des dopaminergen Systems beim RLS

Die Erkenntnis, dass eine niedrigdosierte Gabe von Levodopa zu einer fast kompletten Rückbildung der RLS-Symptomatik führt (Akpinar 1982; Montplaisir et al. 1986), hat die Grundlage für die Annahme gebildet, dass beim RLS eine Dysfunktion des dopaminergen Systems vorliegen muss. Insgesamt kann man sagen, dass die Medikamente, mit denen die Parkinsonkrankheit behandelt wird, auch effektive Hilfe beim RLS bieten. Klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass zentral aktive Dopaminantagonisten den Zustand von RLS-Patienten verschlechtern, während peripher wirksame Dopaminantagonisten dies nicht tun (Wetter et al. 1999). Es erscheint also berechtigt, die Hypothese aufzustellen, dass beim RLS eine Störung des dopaminergen Systems im zentralen Nervensystem eine Rolle spielt, wie weiter vorne dargestellt vorzugsweise auf subkortikaler Ebene. Um diese Hypothese zu belegen, wurden diverse Studien mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) und der Single Positronencomputertomographie (SPECT) durchgeführt. In den vier von Allen und Earley (2001) als repräsentativ anzusehenden zitierten Studien (Turjanski et al. 1999; Staedt et al. 1995a; Wetter et al. 2000; Ruottinen et al. 2000) konnten verglichen mit den Kontrollgruppen bei RLS-Patienten geringe Verminderungen der Dopaminmengen im Striatum gemessen werden. Bindungsstudien zeigten sowohl im SPECT als auch im PET eine Verminderung von Dopamin-D2-Rezeptoren (D2R) im Striatum (Staedt et al. 1995b; Turjanski et al. 1998). Eine dieser Studien (Staedt et al. 1995b) stellt jedoch dar, dass die Ergebnisse bei den RLS-Patienten in Korrelation zu ihrem Schlafmangel stehen, nicht in Korrelation zu dem Symptom des PLMS.

Einerseits kann hieran erkannt werden, dass das Ausmaß des Schlafmangels ein deutlicherer Hinweis auf die Schwere des RLS ist als das Ausmaß des PLMS. Andererseits ist es gut möglich, dass die eigentliche Ursache für den veränderten Dopaminstoffwechsel der Schlafmangel ist, nicht das RLS an sich. Keine der Studien hat die Kontrollgruppe einem Schlafentzug ausgesetzt, so dass diese Hypothese nicht weiter belegt werden kann. Zudem waren die RLS-Patienten in der Studie von Staedt et al. (1995b) älter als die Kontrollgruppe. Es ist bekannt, dass die Anzahl der D2R mit steigendem Alter abnimmt (Wong et al. 1984). Letztendlich muss auch gesehen werden, dass die Bindungsstudien sich stets auf die intrasynaptische Dopaminmenge beziehen und nicht den extrazellulären Dopamingehalt im Gehirn messen. Eine direkte Messung des Dopamingehalts im Gehirn von RLS-Patienten wurde bislang nicht durchgeführt. Es kann also sein, dass die beobachtete verminderte Bindungskapazität im Zusammenhang mit einer Abnahme an D2R oder einer Zunahme an extrazellulärem Dopamin steht. Allen von Allen und Earley (2001) zitierten PET und SPECT Studien ist jedoch gemeinsam, dass sie eine regelmäßig auftretende, geringe Verminderung der dopaminergen Funktion des Striatums bei RLS-Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen zeigen. Es erscheint verwunderlich, dass so deutlich spürbare Symptome wie die des RLS mit so einer geringen messbaren Veränderung im Gehirn einher gehen. Es muss dabei jedoch berücksichtigt werden, dass keine der Studien zu der Tageszeit durchgeführt wurde, an der die RLS-Beschwerden besonders hervortreten, nämlich in der Abend- und Nachtzeit. Dennoch unterstützt dieses regelmäßig aufgetretenen Ergebnis der bildgebenden Untersuchungen die Annahme, dass das RLS im Zusammenhang mit einer Störung des zentralen Dopaminstoffwechsels steht.

Eisenstoffwechsel und RLS

Bei drei wichtigen Formen des sekundären RLS, dem RLS bei Nierenversagen im Endstadium, bei Eisenmangel und in der Schwangerschaft, tritt das Problem auf, einen ausreichenden Eisengehalt im Blut aufrechtzuerhalten. Bei Verbesserung, bzw. Beendigung jedes dieser drei Zustände erholt sich auch

der Eisenwert im Organismus und gleichzeitig verbessert sich das RLS, bzw. remittiert komplett. Dialysepatienten benötigen intravenöse Eisenersatztherapie und die Gabe von Erythropoetin, wodurch sich auch die PLMS-Rate vermindert und der Schlaf verbessert wird (Benz et al. 1999). Bei RLS-Patienten mit Eisenmangelanämie beseitigt eine Eisenersatztherapie in manchen Fällen die RLS-Symptomatik komplett. In der Schwangerschaft treten verschiedene Probleme auf, die zu einem RLS führen können, so etwa der Mangel an Folsäure, Magnesium und natürlich Eisen. Eisen ist in der Schwangerschaft vermutlich am Stärksten reduziert. Es liegen jedoch keine Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Eisenmangels und dem Auftreten vom RLS in der Schwangerschaft vor. Es gibt natürlich auch sekundäre Formen des RLS, die nicht in einem Zusammenhang mit Eisenmangel zu sehen sind, so zum Beispiel das RLS bei Neuropathie oder Arthritis. Dennoch ist es nicht von der Hand zu weisen, dass alle klinischen Zustände, die mit Eisenmangel assoziiert sind, auch mit dem RLS assoziiert sind. So erscheint es berechtigt, die Hypothese aufzustellen, dass das RLS im Zusammenhang mit einem Eisenmangel steht, wobei es sich wahrscheinlich um einen Eisenmangel im ZNS handelt. Diese Vorstellung findet Unterstützung durch die Ergebnisse von Blutuntersuchungen, Liquoruntersuchungen und Studien mit bildgebenden Verfahren, sowie den Erfolg durch intravenöse Eisengabe. Diese Beobachtungen haben unter Berücksichtigung der Erkenntnisse über die Behandlung mit Dopaminagonisten zu einem allgemein formulierten Eisen-Dopamin-Modell geführt (Allen und Earley 2001):

Eisenmangel im ZNS → Veränderung des zentralen Dopaminstoffwechsels → RLS

Zwei Studien haben unabhängig voneinander gezeigt, dass der Schweregrad des RLS in einem Zusammenhang mit dem Serumferritinspiegel steht, auch wenn dieser sich im Normbereich befindet (O’Keeffe et al. 1994; Sun et al. 1998). Zwar war in beiden Studien die Korrelation nur mäßig ausgeprägt, sie war jedoch plausibel, wenn man davon ausgeht, dass die peripheren Eisenreserven einen indirekten Hinweis auf das Ausmaß eines zentralen

Eisenmangels geben. Eine dieser Studien konnte zudem nachweisen, dass eine orale Eisenersatztherapie die RLS-Symptomatik bei den Patienten verminderte, die einen initialen Serumferritinspiegel unter 45 µg/l hatten, nicht jedoch bei Patienten, deren Serumferritinspiegel über diesem Wert lag (O’Keeffe et al. 1994). Der positive Effekt einer oralen Gabe von Eisen kann nach einigen Wochen oder sogar erst Monaten nach Beginn der Behandlung verzeichnet werden.

In einer Studie von Earley et al. (2000) wurde morgendlich gewonnener Liquor von RLS-Patienten und von gesunden Kontrollprobanden auf seinen Gehalt an Ferritin und Transferrin untersucht. Diese Untersuchung zeigte bei den RLS-Patienten einen deutlich verminderten Ferritin- und erhöhten Transferrinspiegel im Liquor verglichen mit dem Ferritin- und Transferrinspiegel im Liquor der Kontrollgruppe. Der Serumferritin und -transferrinspiegel der RLS-Patienten unterschied sich jedoch nicht signifikant von dem der Kontrollprobanden. Die RLS-Patienten wiesen also trotz eines normalen Serumeisenspiegels einen unnormal niedrigen Liquorferritinspiegel oder hohen Liquortransferrinspiegel oder beides auf.

Es ist bekannt, dass der Eisengehalt im Gehirn je nach Region erheblich variiert und in der Regel in dopaminreichen Hirnregionen erheblich höher ist, so zum Beispiel in der Substantia nigra und dem Striatum, als in anderen Hirnregionen. In einer MRT-Studie von Allen et al. (2001) konnte gezeigt werden, dass der im MRT nachgewiesene Eisengehalt signifikant mit der Schwere des RLS des jeweiligen Patienten korrelierte. Patienten mit lediglich milden Symptomen des RLS zeigten Werte, die den Messungen bei gesunden Probanden im unteren Bereich entsprachen. Einige Patienten mit erheblicher RLS-Symptomatik zeigten jedoch deutlich Unterschiede zu den gesunden Probanden. Es konnten Werte gemessen werden, die lediglich bei der Hälfte der Messergebnisse der gesunden Kontrollen lagen. Es ist bemerkenswert, dass die Ergebnisse Parallelen zu den Untersuchungsergebnissen der bildgebenden Messverfahren des Dopamingehalts im Gehirn aufweisen. Wenn verminderte Verfügbarkeit von Eisen für die dopaminergen Zellen der Substantia nigra bedeuten würde, dass

ihre Funktion gestört ist, so wäre eine verminderte dopaminerge Aktivität in den Synapsen des Striatums zu verzeichnen, wie es das Ergebnis der PET- und SPECT-Untersuchungen ergeben hat. Dieser mögliche Zusammenhang bedarf jedoch noch weiterer Untersuchungen, um einen eventuellen kausalen Zusammenhang zur Entstehung eines RLS herstellen zu können.

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass alle hier genannten Umstände mit einem reduzierten peripheren Eisenwert oder mit Problemen der Eisenverwertung mit einer erhöhten RLS-Rate einher gehen. Eine Korrektur des peripheren Eisenwertes führt in vielen Fällen zu einer Verminderung der RLS-Symptomatik oder beseitigt diese ganz. Der Zusammenhang zwischen RLS und peripheren Eisenreserven scheint also sehr wichtig zu sein, wenn auch kein direkter Zusammenhang zu erkennen ist. Der Zusammenhang zwischen zentralen Eisenreserven und dem RLS scheint jedoch sehr direkt zu bestehen. Alle bislang hierauf untersuchten Patienten hatten im Liquor zumindest einen veränderten Eisenwert, und der Zusammenhang zwischen Eisenmessungen im MRT und der Schwere eines RLS scheint auch gesichert. Der Erfolg durch eine intravenöse Gabe von Eisen (Earley et al. 2001) unterstützt zudem die Vermutung, dass Eisenmangel das RLS verursacht, möglicherweise durch enzymatisch bedingte Störungen im Dopaminstoffwechsel.

2.1.5 Therapie des RLS

Trenkwalder et al. (2001) schätzen, dass mindestens 25 % der diagnostizierten RLS-Patienten therapiebedürftig sind. Die Behandlungsindikation muss aufgrund des subjektiven Leidensdrucks bzw. aufgrund des Ausmaßes des Schlafmangels gestellt werden. Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) veröffentlichte 1999 erstmalig Therapierichtlinien für die Behandlung des RLS (Chesson et al. 1999, Hening et al. 1999). Im Vorfeld einer medikamentösen Behandlung ist neben einer Sicherung der Diagnose eine gründliche Medikamentenanamnese unerlässlich, da diverse Medikamente ein

RLS verschlechtern oder gar auslösen können. Beim Vorliegen eines sekundären RLS sollte der zugrundeliegende Krankheitszustand zunächst bestmöglich behandelt werden. So stellt bei einem RLS aufgrund einer Niereninsuffizienz die Nierentransplantation die Therapie der Wahl dar. Bei bekanntem Eisenmangel sollte dieser zunächst behoben werden, wodurch häufig bereits eine deutliche Besserung der Symptomatik erzielt werden kann. In milden Fällen des RLS können Maßnahmen zur Verbesserung der Schlafhygiene bzw. verhaltenstherapeutische Maßnahmen zur Linderung der Symptomatik führen. Sollte dennoch eine pharmakologische Behandlung nötig sein, so empfehlen Trenkwalder et al. (2001) unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der AASM einen Therapiebeginn bei leichtem bis mittelschwerem RLS (Schweregradskala 1 bis 20 Punkte) mit L-Dopa und Decarboxylasehemmer. Bei Vorliegen eines schweren RLS (Schweregradskala 21 bis 40 Punkte) empfehlen Trenkwalder et al. die Gabe eines Dopaminagonisten. Sind bei einem Patienten Dopaminergika kontraindiziert oder kommt es unter der Gabe der Dopaminergika zu einer Verschlechterung der Symptomatik („Time shift“ oder „Augmentation“ des RLS), so empfehlen die zitierten Autoren eine Gabe von Opiaten. Bei leichtem bis mittelschwerem RLS gilt die Empfehlung für Opiate mit kurzer Halbwertszeit, bei schwerem RLS für Opiate mit langer Halbwertszeit. Sollte auch die Gabe von Opiaten kontraindiziert sein, so verbleibt noch die Behandlungsmöglichkeit mit den Antiepileptika Clonazepam oder Gabapentin.

Tabelle 2.6 zeigt die von Earley (2003) empfohlene Abfolge der medikamentösen Behandlung des RLS entsprechend der Häufigkeit und Qualität der Symptome.

Häufigkeit oder Qualität der Symptome	Substanz der ersten Wahl	Substanz der zweiten Wahl	Substanz der dritten Wahl
jede Nacht	Dopaminagonist	Opiate	Gabapentin, Sedativa und herkömmliche Schlafmittel
häufig	Sedativa und herkömmliche Schlafmittel	Opiate	Levodopa
gelegentlich	Levodopa	Sedativa und herkömmliche Schlafmittel	Opiate
schmerzhaft	Gabapentin, Opiate	Dopaminagonist	Sedative und herkömmliche Schlafmittel

Tabelle 2.6: Empfohlenes Behandlungsschema des RLS nach Earley (2003).

Earley (2003) empfiehlt, sich bei der medikamentösen Behandlung des RLS nach der Häufigkeit der Symptome und dem Vorliegen bzw. nicht Vorhandensein von Schmerzen zu richten. So benötigen Patienten mit Symptomen, die jede Nacht auftreten, eine tägliche Behandlung. Symptome werden als „häufig auftretend“ betrachtet, wenn sie drei bis fünf Mal in der Woche auftreten. Patienten mit häufigen Symptomen in diesem Sinne sollten eine medikamentöse Behandlung so oft wie nötig erhalten. Symptome werden als „gelegentlich“ eingestuft, wenn sie seltener als drei Mal pro Woche auftreten. Symptome werden als schmerzhaft angesehen, wenn sie nicht mehr nur als unangenehm erlebt werden oder wenn sie durch andere schmerzhaftere Krankheitszustände wie Polyneuropathie oder Arthritis verschlimmert werden. Auch wenn die Symptome täglich auftreten, so gilt bei dem Vorliegen von schmerzhaften Symptomen die empfohlene Medikamentenabfolge für das Vorliegen bei schmerzhaften RLS-Beschwerden.

2.2 HIV-Infektion

Die folgenden Darstellungen stützen sich auf das von Brodt et al. (1999) herausgegebene Kompendium über AIDS sowie auf das Buch „HIV.NET 2003“ von Hoffmann und Kamps (2003).

2.2.1 Das Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Das HIV ist ein Retrovirus aus der Familie der Lentiviren, dessen wichtigste Zielzellen CD4+ T-Lymphozyten (T-Helferzellen), Makrophagen und Monozyten sind. Der Eintritt des HIV in seine Zielzelle erfolgt nach heutiger Vorstellung folgendermaßen: HIV dockt an CD4 an, indem ein Hüllprotein des Virus an den Chemokinrezeptor der Zelle bindet, Virusmembran und Zellmembran verschmelzen und der Viruskern gelangt in das Zytoplasma der Zielzelle. Das als einsträngige RNS-Kopie vorliegende Virusgenom wird sodann durch Vermittlung des Enzyms Reverse Transkriptase in einen DNS-Strang transkribiert, der in den Zellkern transportiert wird und dort durch Vermittlung des Enzyms HIV-Integrase in das Genom der Wirtszelle integriert wird. Die Zielzelle ist somit infiziert, in ihr finden Replikationszyklen des Virus statt. Durch die Aktivität des Enzyms HIV-Protease entstehen reife, infektiöse Viren, die sich an die Rezeptoren weiterer Zielzellen binden und so neue Infektionszyklen starten. Unpräzises Verhalten des Enzyms Reverse Transkriptase während des Replikationszyklus führt zu Mutationen im DNS-Strang. So entstehen in kurzer Zeit zahlreiche Virusmutationen, die resistent gegen bestimmte antiretrovirale Substanzen sein können.

Die Übertragung des HIV erfolgt durch Übertritt infizierter menschlicher Körpersekrete oder infizierten menschlichen Blutes in einen nicht-infizierten menschlichen Organismus. Der häufigste Infektionsmodus ist Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Menschen, weitere häufige Infektionsmodi sind die perinatale Infektion des Neugeborenen (Schwangerschaft, Geburt, Stillzeit) sowie Verabreichung infizierten Blutes oder infizierter Blutprodukte.

2.2.2 Verlauf der HIV-Erkrankung

Nach der primären Infektion eines Organismus breitet sich das HIV über das Blut- und Lymphgefäßsystem aus. Eine massive Virusreplikation beginnt, die eine starke zelluläre und humorale Immunantwort zur Folge hat. In den ersten drei Wochen nach der Infektion kann die akute HIV-Krankheit auftreten: es handelt sich hierbei um eine grippeähnliche Erkrankung mit unspezifischen Leitsymptomen wie Fieber, Hautausschlag, Lymphknotenschwellungen und Pharyngitis. Diese Symptomatik beginnt in der Regel plötzlich, dauert meist nur wenige Tage an und bildet sich spontan zurück. Mögliche neurologische Manifestationen der akuten HIV-Erkrankung sind eine akute Meningoenzephalitis, Myelopathien, periphere Neuropathien, Guillain-Barré-Syndrom, Radikulopathien sowie Hirnnervenausfälle. Drei bis sechs Wochen nach der primären Infektion beginnt die Ausbildung von Antikörpern, die Virämie geht zurück. Eine vollständige Elimination der Viren findet jedoch nicht statt.

In den meisten Fällen folgt eine Zeit von mehreren Jahren, in denen die Patienten klinisch asymptomatisch sind. Diese Zeit wird als klinische Latenz bezeichnet. Die in dieser Phase bestehende niedrige Viruslast ist Ausdruck eines Steady-State zwischen Virusentstehung und Viruselimination. Durch quantitative Bestimmung der HIV-RNS im Plasma (Maßeinheit: RNS-Kopien/ml Plasma) ist die Viruslast messbar. 6-12 Monate nach der Primärinfektion bildet sich ein individuell unterschiedliches Niveau der Virusaktivität aus, das „Setpoint“ genannt wird. Der „Setpoint“ dient als Ausgangswert für die Entwicklung der Viruslast während der HIV-Erkrankung. Die Viruslast ist ein wichtiger Prognosemarker für die weitere Krankheitsentwicklung und dient der Indikationsstellung und Verlaufskontrolle der Therapie.

Das Endstadium der HIV-Erkrankung tritt nach einer variablen Zeitspanne auf und wird als Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) bezeichnet. In früheren Jahren ohne antiretrovirale Therapie befanden sich 50 % der HIV-Patienten zehn Jahre nach der Infektion im Stadium AIDS. Dieses Stadium der Erkrankung wird durch das Auftreten sogenannter AIDS definierender

Erkrankungen (Stadium C der CDC-Klassifikation) definiert. Im Stadium AIDS kommt es zu einer kontinuierlichen Zerstörung der CD4-Zellen, die sich sowohl quantitativ (Reduktion der T-Helferzellen) als auch qualitativ (Zerstörung einzelner Untergruppen der CD4-Zellpopulation) auswirkt. Das Versagen der zellulären Immunabwehr führt zur Ausbreitung sonst wenig pathogener Mikroorganismen (opportunistische Infektionen) und bestimmter Tumoren. Dies führt nach etwa zwei Jahren zum Tod des Patienten. Bei höherem Lebensalter zum Zeitpunkt der Infektion scheint sich die Zeitspanne bis zum Stadium AIDS zu verkürzen. Progressionsunterschiede zwischen Männern und Frauen sind nicht bekannt. Der Krankheitsverlauf lässt sich heute anhand zweier Marker berechnen:

-T4-Helferzellzahl

-Viruslastbestimmung.

Aus der Kombination dieser beider Parameter kann der zu erwartende Krankheitsverlauf genau abgeschätzt werden.

2.2.3 Klassifikation der HIV-Erkrankung

Die Centers for Disease Control (CDC) veröffentlichten 1993 eine revidierte Klassifikation für die HIV-Erkrankung, durch welche die CDC-Klassifikation von 1987 ersetzt wurde. Die CDC-Klassifikation von 1993 beschreibt drei klinische Stadien der HIV-Erkrankung (A: Asymptomatische HIV-Infektion; B: Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen; C: AIDS-definierende Erkrankungen) und drei T-Helferzellzahlbereiche (1: $\geq 500/\mu\text{l}$; 2: 200-499/ μl ; 3: $< 200/\mu\text{l}$). Es entstehen so neun Untergruppen, die in Tabelle 2.7 dargestellt sind.

	A (asymptomatisch)	B (Symptome, kein AIDS)	C (Symptome, AIDS)
1 (≥ 500 CD4-Zellen/ μ l)	A1	B1	C1
2 (200-499 CD4-Zellen/ μ l)	A2	B2	C2
3 (< 200 CD4-Zellen/ μ l)	A3	B3	C3

Tab. 2.7: Kategorien der CDC-Klassifikation von 1993

Die klinischen Stadien A bis C entsprechen Symptomenkomplexen oder Erkrankungen im Verlauf der HIV-Infektion. Sie werden in Tabelle 2.8 genauer untergliedert. Eine Neuklassifizierung ist nur von A in Richtung C und von 1 in Richtung 3 möglich. Rückstufungen können nicht vorgenommen werden.

Für das Stadium AIDS existieren seit 1993 in den USA und Europa unterschiedliche Definitionen. In den USA werden die Stadien A3, B3 und C1 bis C3 als AIDS klassifiziert, in Europa nur die Stadien C1 bis C3.

<p>Kategorie A</p> <p>Asymptomatische HIV-Infektion Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS) Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)</p>
<p>Kategorie B</p> <p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:</p> <p>Bazilläre Angiomatose Oropharyngeale Candida-Infektionen Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als einen Monat) oder nur schlecht therapierbar sind Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 °C oder länger als vier Wochen bestehende Diarrhoe Orale Haarleukoplakie Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom Idiopathische thrombozytopenische Purpura Listeriose Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses Periphere Neuropathie</p>
<p>Kategorie C, AIDS-definierende Erkrankungen</p> <p>Pneumocystis carinii-Pneumonie Toxoplasma-Enzephalitis Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lunge Chronische Herpes simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder - Ösophagitis CMV-Retinitis Generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz) Rezidivierende Salmonellen-Septikämien Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres Extrapulmonale Kryptokokkeninfektionen Chronische intestinale Kryptosporidieninfektion Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose Tuberkulose Infektionen mit Mykobakterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal Kaposi-Sarkom Maligne Lymphome (Burkitt-, immunoblastisches oder primäres zerebrales Lymphom) Invasives Zervix-Karzinom HIV-Enzephalopathie Progressive multifokale Leukenzephalopathie Wasting Syndrom</p>

Tab. 2.8: Klinische Kategorien A bis C der CDC-Klassifikation von 1993

2.2.4 Epidemiologie der HIV-Erkrankung

Die Zahl der HIV-Neuinfektionen lag nach Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2003 bei 5 Millionen. Afrika ist mit 70% aller Menschen, die weltweit an AIDS erkrankt sind, mit 80% aller an den Folgen von AIDS Verstorbenen und 95% aller AIDS-Waisen weiterhin das Epizentrum der HIV-Infektion. Weltweit starben nach Schätzungen der WHO im Jahr 2003 3 Millionen Menschen an AIDS. Damit ist AIDS im Bereich der Infektionskrankheiten als Todesursache weltweit führend. In Tabelle 2.9 werden die von der WHO geschätzten Zahlen für 2003 dargestellt.

Menschen mit HIV/AIDS weltweit:	~ 40 Millionen
Erwachsene:	~ 37 Millionen
Kinder<15 Jahren:	~ 2,5 Millionen
HIV-Neuinfektionen 2003 weltweit:	~ 5 Millionen
Erwachsene:	~ 4,2 Millionen
Kinder<15 Jahren:	~ 700.000
AIDS-Todesfälle 2003 weltweit:	~ 3 Millionen
Erwachsene:	~ 2,5 Millionen
Kinder<15 Jahren:	~ 500.000

Tabelle 2.9: Weltweite epidemiologische Daten nach Schätzungen der WHO für das Jahr 2003.

Die Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland ist in den vergangenen Jahren weitgehend konstant geblieben. Im Jahr 2002 wurde in Deutschland von rund 2000 Neuinfektionen ausgegangen. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts lebten in Deutschland am Ende des Jahres 2002 etwa 40-45.000 Menschen mit einer HIV-Infektion. Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie konnte nach 1995 ein Rückgang der HIV-Neuinfektionen festgestellt werden, der sich in den letzten Jahren jedoch nur noch verlangsamt fortsetzt. Unter Annahme einer etwa gleichbleibenden Zahl von HIV-Neuinfektionen in den letzten fünf bis sechs Jahren ist die Zahl der lebenden HIV-Infizierten durch eine verminderte Sterberate auf Grund der verbesserten Behandlungssituation pro Jahr um etwa 1000 bis 1300 Personen gestiegen.

Das Robert-Koch-Institut schätzte die Zahl der neu an AIDS erkrankten Personen in Deutschland für das Jahr 2002 auf 700; dies entspricht dem Niveau des Vorjahres. Im Vergleich zur ersten Hälfte der 90er Jahre, als jährlich noch etwa 2000 Patienten an AIDS verstarben, ist die Zahl der AIDS-Todesfälle auf aktuell etwa 600-700 pro Jahr gesunken. Insgesamt haben sich seit Beginn der Epidemie Anfang der 1980er Jahre bis Ende 2002 in Deutschland etwa 65.000 Menschen mit HIV infiziert, etwa 27.000 Menschen sind an AIDS erkrankt und etwa 22.000 an den Folgen der HIV-Infektion verstorben. Die HIV-/AIDS-relevanten epidemiologischen Daten des Robert-Koch-Instituts für Deutschland im Jahr 2002 werden in der folgenden Tabelle 2.10 dargestellt.

Menschen in Deutschland mit HIV/AIDS, Ende 2002:	~ 43.000
Männer:	~ 33.500
Frauen:	~ 9.500
Kinder:	< 400
Darunter AIDS-Kranke:	~ 5000
Zahl der Neuinfektionen im Jahr 2002:	~ 2000
Männer:	~ 1500
Frauen:	~ 500
Kinder:	< 20
Infektionswege (geschätzt):	
Homosexuelle Kontakte bei Männern	~ 50%
Herkunft aus Hochprävalenzgebiet	~ 23%
Heterosexuelle Kontakte	~ 18%
i.v. Drogengebrauch	~ 9%
Mutter-Kind-Transmission	< 1%
Neue AIDS-Erkrankungen im Jahr 2002:	~ 700
Männer:	~ 550
Frauen:	~ 150
Kinder:	< 5
HIV/AIDS-Todesfälle im Jahr 2002:	~ 600
Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie:	~ 65.000
Gesamtzahl der AIDS-Erkrankungen seit Beginn der Epidemie:	~ 27.000
Männer:	~ 23.500
Frauen:	~ 3.500
Kinder:	< 150
Gesamtzahl der HIV/AIDS-Todesfälle seit Beginn der Epidemie:	~ 22.000

Tabelle 2.10: HIV-/AIDS-relevante epidemiologische Daten des Robert-Koch-Instituts für Deutschland im Jahr 2002.

2.2.5 Therapie der HIV-Erkrankung

Bei den Behandlungsmöglichkeiten der HIV-Erkrankung wurden in den letzten Jahren viele Fortschritte erzielt. Bis 1987 konnte ein gewisse Lebensverlängerung nur durch die Behandlung opportunistischer Infektionen erreicht werden. In den Jahren 1987 bis 1990 bestand durch die Einführung der Monotherapie mit Reverse Transkriptase-Inhibitoren (Zidovudin (AZT), Didanosin (DDI), Zalcitabin (DDC)) erstmals eine Behandlungsmöglichkeit, die auf eine Reduktion des HIV abzielte. Die lebensverlängernde Wirkung dieser Medikamente wurde durch die Entwicklung resistenter Virusstämme jedoch innerhalb weniger Monate auf etwa sechs Monate begrenzt. In den Jahren 1991 bis 1993 konnte gezeigt werden, dass die HIV-Infektion am besten mit einer Kombination mehrerer Medikamente zu therapieren ist, da so eine Resistenzentwicklung verzögert wird. Seit 1994 wurde der Einsatz von Protease-Inhibitoren klinisch geprüft, seit 1996 sind sie allgemein verfügbar. Durch die Standard-Dreifachtherapie, d.h. Kombination von einem Protease-Inhibitor mit zwei Reverse Transkriptase-Inhibitoren, oder durch andere Kombinationsschemata, auch mit Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase Inhibitoren, ist es möglich, die Krankheitsprogression aufzuhalten. Diese Form der Kombinationsbehandlung wird auch „HAART“ genannt, eine Abkürzung, die für „highly active antiretroviral therapy“ steht. Unter dieser Behandlung kann die HI-Virämie unter die Nachweisgrenze gebracht werden, die T-Helferzellzahl steigt deutlich an. Allerdings bleibt auch unterhalb der laborchemischen Nachweisgrenze eine minimale virale Restaktivität im Blut bestehen. Im Laufe der Zeit tritt eine Selektion resistenter HIV Stämme ein und führt so zu einem Wiederanstieg der Viruslast.

In Tabelle 2.11 werden die drei unterschiedlichen pharmakologischen Gruppen der antiretroviralen Therapie genannt.

Seit Einführung der antiretroviralen Kombinationsbehandlung ist es zu einer erheblichen Reduktion opportunistischer Infektionen gekommen.

Nukleosid- und Nukleotidanaloga (Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI))
 Protease-Inhibitoren (PI)
 Non-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Tab. 2.11: Pharmakologische Gruppen in der HIV-Therapie

In den vergangenen Jahren ist die Zahl der zugelassenen Einzelsubstanzen und Kombinationen auf rund 20 Präparate angestiegen. Im Jahr 2003 ist mit dem Fusionshemmer T-20 der Prototyp einer vierten Substanzklasse auf den Markt gekommen. In den kommenden Jahren kann mit der Zulassung zahlreicher weiterer Substanzen sowie neuer Wirkstoffklassen gerechnet werden. Zunehmend werden auch immunmodulatorische Ansätze mit Vakzinen oder Zytokinen (Interferone, Interleukine) erprobt (Hoffmann und Kamps 2003).

Der ideale Zeitpunkt für den Beginn einer antiretroviralen Behandlung wird unterschiedlich beurteilt. Aufgrund klinischer Studien und praktischer Erfahrungen wurden gesicherte Behandlungsindikationen für eine antiretrovirale Therapie entwickelt. So besteht eine gesicherte Behandlungsindikation bei Patienten in den klinischen Stadien B und C, bei Patienten mit einer Viruslast >30.000 Kopien/ml Plasma oder mit einer relevanten Zunahme der Viruslast und mit einer T-Helferzellzahl von < 350/ μ l oder einer relevanten Abnahme der T-Helferzellzahl. Das Auftreten einer HIV-assoziierten Enzephalopathie stellt ebenso eine zwingende Therapieindikation dar (Enzensberger 1999).

Als Nebenwirkung der antiretroviralen Therapie wird seit Einführung der Kombinationsschemata bei 50% der Patienten das Lipodystrophie-Syndrom (Stoffwechselstörungen im Glucose- und Fetthaushalt sowie Umverteilungen des Körperfettes) beschrieben. Weitere häufige Nebenwirkungen der HAART sind die periphere Neuropathie, die vor allem unter Gabe von Dideoxynucleosiden (Didanosin (DDI), Zalcitabin (DDC), Stavudin (D4T)) vorkommt und die Arzneimittelexantheme (vor allem bei Therapie mit NNRTI und Protease-Inhibitoren). Hauptnebenwirkung von AZT ist die Myelosuppression (v.a. Anämie und Leukopenie).

2.2.6 Neurologische Manifestationen der HIV-Erkrankung

Nach Husstedt et al. (2001) ist bei bis zu 80% aller HIV-Infizierten das Nervensystem mit in den Krankheitsprozess der Infektion einbezogen. In ca. 90% aller Obduktionen HIV-infizierter Patienten können Neuropathologen primäre oder sekundäre Neuromanifestationen nachweisen. Das Nervensystem stellt also neben dem Immunsystem einen der Hauptangriffspunkte des HIV dar. Zwischen der Progredienz der HIV-Infektion und der Prävalenz von Neuromanifestationen besteht eine direkte Korrelation (Husstedt et al. 2001).

In der CDC-Klassifikation von 1993 sind als neurologische Erkrankungen im Stadium B (Symptome, kein AIDS) die periphere Neuropathie und im Stadium C (AIDS definierende Erkrankungen) Toxoplasmose-Enzephalitis, HIV-Enzephalopathie und Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) genannt.

Nach Husstedt et al. (1998) wird von einer „Trojanische-Pferd-Hypothese“ gesprochen, nach der das HIV bereits sehr früh im Verlauf einer Infektion des Organismus mittels infizierter Monozyten oder Makrophagen in das Zentralnervensystem gelangt. Vermutlich ermöglichen es Veränderungen auf der Zelloberfläche den Monozyten, mit Adhäsionsmolekülen der Endothelzellen in Kontakt zu treten, so dass HIV-1-infizierte Monozyten die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Eine Untersuchung von Williams und Hickey (2002) unterstützt diese Hypothese und die Bedeutung, die Makrophagen und monozytäre Zellen bei der Entwicklung der verschiedenen neurologischen Probleme im Verlauf der HIV-Infektion haben. Nach Williams und Hickey (2002) tritt bei einem Zusammenbruch des Immunsystems im Verlauf der späteren HIV-Infektion die Vermehrung der HI-Viren in besonderem Maße in den Makrophagen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf. Die infizierten Makrophagen werden dabei, ebenso wie nicht infizierte Makrophagen, in hohem Maße aktiviert. Ein hoher Aktivitätsgrad der Makrophagen geht in diesem Fall mit einem hohen Auswurf an schädlichen Substanzen in das neuronale Parenchym einher. Im Endstadium der HIV-Infektion stellt dieser

chronische, umfangreiche und für das umliegende Gewebe dramatische Makrophagen/Monozyten/Mikroglia-Aktivitätszustand eine sich selbst unterhaltende Dysregulation der Makrophagenfunktion im ZNS dar (William und Hickey 2002).

Bis es zu einer Manifestation HIV-assoziierter neurologischer Krankheitsbilder kommt, vergeht in den meisten Fällen eine Zeit von 6 bis 10 Jahren (Husstedt et al. 1998).

Husstedt et al. (1998) unterscheiden primäre von sekundären HIV-assozierten Neuromanifestationen und definieren primäre Neuromanifestationen als Erkrankungen des Nervensystems, die „primär Resultat der direkten HIV-1-Infektion des Nervensystems selbst“ sind und sekundäre Neuromanifestationen als Erkrankungen des Nervensystems, die „infolge des HIV-1-induzierten progredienten Immundefizits auftreten“. In Tabelle 2.12 werden die primären und sekundären Neuromanifestationen nach Husstedt et al. (1998) dargestellt.

Primäre Neuromanifestationen	Sekundäre Neuromanifestationen
<p>Akute Formen akute HIV-Meningoenzephalitis akute HIV-Polyradikulitis</p> <p>Chronische Formen HIV assoziierte Enzephalopathie HIV assoziierte Myelopathien HIV assoziierte Polyneuropathien HIV assoziierte Myopathien</p>	<p>Opportunistische Infektionen Zerebrale Toxoplasmose Herpes-simplex-Meningoenzephalitis Zerebrale Zytomegalie Progressive multifokale Leukenzephalopathie Neurosyphilis Tuberkulöse Meningoenzephalitis Kryptokokkenmeningoenzephalitis</p> <p>Tumoren Primäre Lymphome des ZNS Systemische periphere Lymphome mit Metastasierung in das ZNS</p> <p>Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken</p>

Tabelle 2.12: Neuromanifestationen der HIV-Infektion nach Husstedt et al. (1998).

2.3 Bisherige Ergebnisse zu HIV und Schlafstörungen/RLS

Bereits 1990 berichteten Norman et al. von einer Untersuchung, in der sie den subjektiven Berichten über Schlafstörungen klinisch asymptomatischer HIV-infizierter Personen nachgingen. Hierbei berichteten 9 von 10 klinisch asymptomatischen HIV-positiven Männern in einem Interview und Schlafragebogen von Schlafstörungen. Diese Probanden sowie fünf seronegative Männer ohne Schlafstörungen wurden mittels eines Schlaf-EEGs untersucht. Es zeigte sich, dass die HIV-positiven Probanden eine signifikante Zunahme des gesamten Anteils an Slow-Wave-Schlaf (Non Rapid Eye Movement Schlaf, NREM-Schlaf) aufwiesen und eine relative Zunahme an Slow-Wave-Schlaf in den späten Schlafphasen. Verglichen mit vorgegebenen Normdaten konnte bei den HIV-positiven Probanden zudem eine Zunahme an Stadium-1-Wechseln, Rapid-Eye-Movement (REM)-Phasen und Weckreaktionen (Arousals) festgestellt werden. Des Weiteren konnten eine signifikante Abnahme der Schlaflatenz, des absoluten Anteils des Stadium-2-Schlafes und der durchschnittlichen REM-Phasen-Dauer bei der HIV-infizierten Probandengruppe festgestellt werden. Diese Veränderungen der Schlafarchitektur konnten nicht auf primäre Schlafstörungen, Effekt der ersten Nacht, Medikation, Angst oder Depression zurückgeführt werden. Die Autoren weisen mit der Studie darauf hin, dass Schlafstörungen bereits im frühen Verlauf der HIV-Infektion auftreten, und schlagen vor, die beobachteten Veränderungen der Schlafphysiologie als Folge der Beteiligung des zentralen Nervensystems und/oder der Mobilisierung des Immunsystems in der frühen Phase der HIV-Infektion zu werten.

Von vergleichbar angelegten Studien mit ähnlichen Ergebnissen berichten einige andere Autoren (Ferini-Strambi et al. 1995, White et al 1995). So auch Wiegand et al. (1991a), die 14 HIV-positive Patienten untersuchten und eine verlängerte Schlaflatenz, kürzere absolute Schlafzeit, verminderte Schlaffeffizienz, vermehrte Wachphasen und verlängerte Stadium-1-Schlafzeiten beobachteten. Auch hier zeigten die HIV-positiven Probanden

signifikant weniger Stadium-2-Schlaf als die gesunden Probanden. Die REM-Latenz war leicht vermindert und korrelierte negativ mit depressiver Symptomatik, während der Anteil an REM-Schlaf und Slow-Wave-Schlaf normal war. Zudem berichten Wiegand et al. (1991b), dass bei Patienten mit unterschiedlichen HIV-Erkrankungsstadien keine Unterschiede in den Schlafparametern zu beobachten seien. In Computertomographieaufnahmen korrelierten die Schlafvariablen, die auf verminderte Schlafqualität hinwiesen, und die REM-Dichte mit der Ventrikelgröße und der Weite der Sulci. Verminderte Tryptophanplasmaspiegel gingen mit kürzerem und weniger ergiebigem Schlaf einher und mit vermindertem Stadium-2-Schlaf.

Norman et al. (1992) berichten ebenfalls von vergleichbaren Veränderungen in der Architektur des Schlaf-EEGs 14 HIV-infizierter Männer in der klinischen Latenzphase der HIV-Erkrankung. Die Autoren diskutieren zudem die Beziehung zwischen Stadium-3- und Stadium-4-Schlaf und dem Immunsystem und der Möglichkeit, dass Veränderungen des NREM-/REM-Schlafzyklus im Zusammenhang mit Veränderungen der immunologischen Funktion der Probanden stehen.

In einer Untersuchung an 115 HIV-positiven Patienten konnten Rubinstein und Selwyn (1998) bei 73% der Probanden Schlafstörungen gemäß des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) feststellen. Die Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der T-Helferzellzahlen zwischen Patienten mit Schlafstörungen und ohne Schlafstörungen feststellen, es bestand auch kein Unterschied bezüglich der CDC-Klassifikation. 32% der Patienten waren depressiv und 63% hatten eine Angststörung gemäß der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), 25% mussten als depressiv und angstgestört eingestuft werden. Unter den Patienten mit Schlafstörungen waren 41% depressiv, jedoch nur 10% der Patienten ohne Schlafstörungen, was einen signifikanten Unterschied darstellt. Nach Kenntnis der Autoren Rubinstein und Selwyn ist diese Studie die erste Untersuchung an HIV-positiven Personen, die

die ungewöhnlich hohe Häufigkeit von Schlafstörungen bei dieser Patientengruppe dokumentiert.

Cruess et al. (2003) berichten von einer Studie an 57 HIV-positiven Personen, in der sie die Bedeutung von Schlafstörungen als Vermittler zwischen psychologischem Stress und dem Immunstatus der Probanden darstellen konnten. 67,4% der Probanden berichteten von Schlafstörungen gemäß des PSQI. Negativer psychologischer Stress, der mit der Impact of Event Scale (IES) gemessen wurde, korrelierte signifikant positiv mit subjektiv erlebten Schlafstörungen. Zudem bestand eine signifikante Beziehung zwischen vermehrtem negativem Stress und vermehrten Schlafstörungen und verminderten T-Helferzellzahlen. Als Schlussfolgerung schlagen die Autoren vor, dass der von HIV-positiven Personen erlebte negative psychologische Stress mittels Schlafstörungen Einfluss auf das Immunsystem nimmt. Diese Ergebnisse bestätigen eine Untersuchung von Darko et al. (1992) an 62 HIV-positiven homosexuellen Männern, in der ebenfalls der Zusammenhang zwischen vermehrter Tagesmüdigkeit, Behinderungen im Alltag (Arbeitslosigkeit, Immobilität), Schlafstörungen und Immunsuppression und Entzündungszeichen festgestellt werden konnte.

Epstein et al. (1995) berichten von einer Untersuchung an 134 asymptomatischen HIV-Patienten, in der der Zusammenhang zwischen HIV-induzierter adenotonsillärer Hypertrophie und dem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) untersucht wird. Aus der Probandengruppe wurden 12 Patienten mit OSAS identifiziert. Von diesen 12 Probanden, die alle jung und nicht übergewichtig waren, litten 11 an einer HIV-induzierten adenotonsillären Hypertrophie. Auf der Epworth Sleepiness Scale (ESS) erreichten die Probanden mit OSAS signifikant höhere Werte, was für deutlich erhöhte Tagesmüdigkeit spricht. In der Probandenpopulation dieser Studie konnte eine Häufigkeit an OSAS von 7% festgestellt werden. Die HIV-induzierte adenotonsilläre Hypertrophie muss als Risikofaktor für ein OSAS angesehen werden. Die Autoren Epstein et al. folgern, dass bei HIV-Patienten, die unter

Tagesmüdigkeit und Schnarchen leiden und eine adenotonsilläre Hypertrophie aufweisen, das Vorliegen eines OSAS mittels entsprechender Untersuchungen ausgeschlossen werden sollte.

Die Rolle, die verschiedene Peptide auf der molekularbiologischen Ebene des zentralnervösen Geschehens bei Schlafstörungen und HIV-Infektion spielen, wird in einigen weiteren Veröffentlichungen besprochen (Darko et al. 1995, Darko et al. 1998, Gemma und Opp 1999, Sanchez-Alavez et al. 2000, Diaz-Ruiz et al. 2001). Darko et al. (1995) weisen auf die mögliche Bedeutung der somnogen wirkenden Peptide Tumor Nekrosefaktor (TNF) alpha und Interleukin (IL-1 beta) hin. Diese Peptide sind im Blut HIV-infizierter Personen erhöht und sind sowohl im klinischen Gebrauch als auch im Tiermodell somnogen. In einer weiteren Studie untersuchten Darko et al. (1998) die Rolle des Wachstumshormons (GH) bei Veränderungen im Schlaf-EEG HIV-infizierter Personen. Die Autoren fanden, dass die bei gesunden Probanden koordinierte Sekretion des GHs in Bezug auf ein normal verlaufendes Schlaf-EEG bei HIV-Patienten keine Koordination mehr aufweist. Gemma und Opp (1999) zeigten in einer Untersuchung an Ratten, dass neben dem HIV-Envelope Glykoprotein (gp) 120 auch die HIV-Glykoproteine gp 160 und gp 41 bei Ratten Veränderungen des Schlaf-EEGs hervorrufen, die denen des veränderten Schlaf-EEGs HIV-infizierter Personen gleichen. Sanchez-Alavez et al. (2000) zeigten in einer ebenfalls an Ratten durchgeführten Untersuchung, dass HIV-gp 120 den Wachzustand und den Stadium-1-Schlaf der Ratten vermehrte, während Stadium-2-Schlaf und REM-Schlafphasen vermindert auftraten. Im Gegensatz zu der zuvor genannten Untersuchung konnten Diaz-Ruiz et al. (2001) nachweisen, dass eine einmalige intraventrikuläre Gabe von HIV-gp 120 bei Ratten zu einem selektiven Anstieg von REM-Schlafphasen führt und dass ein solcher Anstieg durch die Gabe von U0126, einem selektiven Inhibitor des Signaltransduktionsweges ERK (extrazellulär signal-regulated kinase), verhindert werden kann.

Es liegen keine Veröffentlichungen über eine systematische Untersuchung des Auftretens und der Häufigkeit des RLS bei HIV-infizierten Personen vor.

Pitagoras et al. (1999) berichten in einer Fallstudie über zwei HIV-positive männliche Patienten, die im Verlauf der HIV-Erkrankung und zahlreicher opportunistischer Erkrankungen unter antiretroviraler Behandlung von schmerzhaften Empfindungen in den Beinen und unwillkürlichen Bewegungen der Zehen berichteten, die sich in liegender Position verschlechterten. Die Autoren gehen davon aus, dass die Symptome auf Grund HIV-assoziiertes Polyneuropathie entstanden sind. Die Bedeutung der antiretroviralen Medikamente für die Pathogenese dieses Syndroms bleibe unklar. Die Autoren merken an, dass ihnen keine weiteren veröffentlichten Beschreibungen des Syndroms der schmerzhaften Beine und ruhelosen Gliedmaßen im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion bekannt seien.

3. Methodik

3.1 Einschlusskriterien und Datenerfassung

Alle Patienten wurden, unabhängig vom Stadium ihrer Erkrankung, durch die überregionale HIV-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster rekrutiert. Die rekrutierten Patienten repräsentieren alle bekannten Risikogruppen. Es wurden 194 Patienten der HIV-Ambulanz angeschrieben und um die Bearbeitung und Rücksendung der beigelegten Fragebögen, die weiter unten beschrieben werden, gebeten. 97 Rückantworten konnten statistisch verwertet werden. Acht der angeschriebenen Personen waren im Zwischenzeitraum nachweislich verstorben, 53 der Personen waren unter der angegebenen Adresse nicht mehr postalisch zu erreichen, bei den restlichen 36 Personen ist der Grund für die ausbleibende Rückantwort nicht bekannt.

Die Kontrollgruppe der HIV-negativen Probanden bestand aus 97 Mitarbeitern und wartenden Angehörigen von Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster. Für die Fall-Kontroll-Studie erfolgte das Matching zwischen Probandengruppe und Kontrollgruppe bezüglich Alter und Geschlecht der Personen.

Einschlusskriterien für die HIV-positive Probandengruppe waren:

- gesicherte HIV-Infektion
- Alter über 18 Jahre.

Die HIV-Infektion wurde gesichert, indem zuerst ein HIV-ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)-Test durchgeführt wurde und bei positivem Ergebnis eine zusätzliche Sicherung durch den Nachweis von Antikörpern in der Western-Blot-Analyse erfolgte.

Von den 97 HIV-positiven Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, waren 82 Männer und 15 Frauen.

Die Patientenunterlagen aller eingeschlossenen Patienten wurden durchgesehen und die Daten in eine EDV-gestützte Datenbank (Programm SPSS für Windows, Version 11.0) eingegeben.

Neben den demographischen Daten zur Person wurden folgende Daten qualitativ oder quantitativ erfasst:

- Dauer der Infektion
- T-Helferzellzahl
- Viruslast
- Stadium der HIV-Infektion oder AIDS gemäß der Klassifikation der Centers for Disease Control (1993)
- Vorliegen einer Polyneuropathie
- Vorliegen opportunistischer Infektionen
- Vorliegen einer HIV-Enzephalopathie
- Vorliegen einer antiretrovirale Behandlung.

Zur Einteilung der HIV-Infektion, bzw. AIDS-Erkrankung wurde entsprechend des internationalen Systems die Centers for Disease Control (CDC)-Klassifikation angewandt. Die CDC-Klassifikation unterteilt die Patienten entsprechend ihrer CD 4-Helferzellzahl in drei Gruppen (1: > 500/ μ l, 2: 200-499/ μ l, 3: < 200/ μ l) und in drei klinische Kategorien (A: asymptomatische HIV-Infektion, B: z.B. Candida-Infektion, Polyneuropathie, C: z.B. Pneumocystis carinii Pneumonie, zerebrale Toxoplasmose, HIV-assoziierte Enzephalopathie).

Die eingeschlossenen Probanden mussten in der Lage sein, die ihnen zugesandten standardisierten Fragebögen (s.u.) zu beantworten und zurückzusenden.

Bei den Fragebögen handelte es sich um:

- einen Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)
- einen Fragebogen zu Schlafstörungen durch ruhelose Beine
- den Fragebogen der „Restless-Legs-Syndrome Severity Scale“
- den Schlafqualitäts-Fragebogen PSQI (Pittsburgh Schlafqualitäts-Index)
- den Testbogen des BDI (Beck-Depressions-Inventar).

Die erhobenen Daten wurden einer deskriptiven und analytischen Statistik durch SPSS für Windows (Version 11.0) unterzogen. Zur Anwendung kamen:

- Arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung oder Prozentangaben
- Spannweite (inklusive Minimum und Maximum)
- Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrischer Test für unverbundene Stichproben
- Wilcoxon-Test als nichtparametrischer Test für verbundene Stichproben
- X²-Test oder Fishers exakter Test (bei einer Fallzahl von kleiner sechs in einer Gruppe) bei qualitativen Daten
- Spearman-rank-Koeffizient als nichtparametrischer Test für Korrelationen
- Odds ratio zur Bestimmung von Assoziationen.

Für alle Tests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p=0,05$ definiert.

3.2 Die Fragebögen

3.2.1 Epworth Sleepiness Scale

Bei der Epworth Schläfrigkeits-Skala (ESS), die 1991 von Johns eingeführt wurde, handelt es sich um einen Kurzfragebogen zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit. Der ESS erfragt retrospektiv („ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit“) die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken bzw. Einschlafen in

acht typischen Alltagssituationen. Die subjektive Einschätzung erfolgt durch den Patienten auf einer vierstufigen Skala (0=würde niemals einnicken; 3=hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken). Der Einsatz des ESS ist bei allgemeinen Schlafstörungen, besonders jedoch bei Hypersomnien indiziert. Es handelt sich beim ESS um ein Screeninginstrument zur Erfassung der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit bzw. als Hinweis für das Vorliegen einer Hypersomnie. Der ESS ist auch geeignet zur Verlaufs- und Erfolgsmessung unter Therapieanwendungen. Der einseitige Din-A-4-Frage- und Antwortbogen enthält schriftliche Anweisungen und kann vom Probanden in wenigen Minuten alleine ausgefüllt werden. Zur Auswertung wird ein Summenscore aus den acht Items gebildet (0-24 Punkte). Die Retest-Reliabilität bei gesunden Kontrollen nach fünf Monaten beträgt $r = 0.82$. Varianzanalytisch zeigten sich signifikant höhere Summenscores für Obstruktives Schlafapnoesyndrom, Narkolepsie und idiopathische Hypersomnie gegenüber Primärem Schnarchen und Gesunden Kontrollen. Insomniepatienten wiesen im Vergleich zu allen klinischen Gruppen die niedrigsten Werte auf. Es konnte kein Unterschied festgestellt werden zwischen Periodic Limb Movement Disorder und gesunden Kontrollen. Es liegen für den ESS keine Normwerte vor. Der Testautor hat diverse Mittelwerte für verschiedene Diagnosegruppen angeführt. Das RLS ist hier nicht aufgeführt.

3.2.2 Fragebogen zu Schlafstörungen durch ruhelose Beine

Bei dem „Fragebogen zu Schlafstörungen durch ruhelose Beine“ handelt es sich um 15 Fragen, die auf zwei Din-A-4-Seiten mit schriftlichen Anweisungen in schriftlicher Form vom Probanden zu beantworten sind. Die Antworten spiegeln eine Selbsteinschätzung des Probanden. Die ersten drei Fragen dieses Fragebogens erfragen die vier Minimal Kriterien zur Diagnosestellung eines RLS, die von der IRLSSG gefordert werden (Allen et al. 2003) und hier in der anerkannten deutschen Fassung von Rothdach et al. (2000) angewendet werden. Es liegen bei den Fragen die drei Antwortmöglichkeiten „Ja“, „Nein“

und „weiß nicht“ vor. Ausschließlich Probanden, die die gesamten drei ersten Fragen mit „Ja“ beantwortet hatten, wurden in die Gruppe aufgenommen, bei der von einem Vorliegen eines RLS ausgegangen wurde. Die weiteren elf Fragen behandeln neben der Häufigkeit der Symptome weitere genauere Umstände der erlebten Störung sowie eine familiäre Häufung und das Vorliegen von Schnarchen. Die Beantwortung dieser elf Fragen, die außer bei der Häufigkeitsfrage ebenfalls mit „Ja“, „Nein“ und „weiß nicht“ zu beantworten waren, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Diagnosestellung eines RLS.

3.2.3 Restless-Legs-Syndrome Severity Scale

Um den Schweregrad des RLS bestimmen zu können, wurden die Probanden, die beim „Fragebogen zu Schlafstörungen durch ruhelose Beine“ die ersten drei Fragen mit „Ja“ beantwortet hatten, aufgefordert, die Restless-Legs-Syndrome Severity Scale, wie sie bei Trenkwalder et al. (2001) dargestellt ist, als Fragebogen zu beantworten. Bei der Severity Scale handelt es sich um eine Skala, die von der IRLSSG eingeführt wurde, um mit zehn Fragen eine Einschätzung der Schwere des RLS abgeben zu können. Wie bei den vorangegangenen Fragebögen werden die Probanden auch hier aufgefordert, eine Selbsteinschätzung bezüglich ihrer Beschwerden vorzunehmen. Es gibt zu jeder Frage die fünf Antwortmöglichkeiten 0=nicht vorhanden, 1=gering, 2=mäßig, 3=stark, bzw. 4=sehr stark. Die Fragen beziehen sich auf das Ausmaß der erlebten allgemeinen Beeinträchtigung durch das RLS, das Ausmaß des Bewegungsdranges, das Ausmaß der Tagesmüdigkeit, die Häufigkeit der Beschwerden, das Ausmaß der Auswirkungen auf das soziale Leben des Betroffenen und den Einfluss auf die Stimmungslage. Zur Auswertung des Fragebogens werden die Punktwerte der zehn Fragen addiert, ein Gesamtpunktwert von 0 bis 40 Punkten ist möglich. Die von der IRLSSG vorgelegte Einteilung spricht von einem geringen Schweregrad des RLS bei einem Punktwert von 1 bis 10 Punkten, einer mäßigen Ausprägung bei einem Punktwert von 11 bis 20 Punkten, einem starken Ausprägungsgrad des RLS bei

einem Punktwert von 21 bis 30 Punkten und von einem sehr starken RLS bei einem Punktwert von 31 bis 40 Punkten.

3.2.4 Pittsburgh Schlafqualitäts-Index

Beim Pittsburgh Schlafqualitäts-Index (PSQI), der 1989 von Buysse et al. vorgelegt wurde, handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung der Schlafqualität in den letzten vier Wochen vor Beantwortung des Fragebogens. Der Einsatz des PSQI ist zur Erfassung von Schlafstörungen, besonders Insomnien indiziert. Der PSQI erfragt retrospektiv die Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, die Einschätzung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, die Einschlafzeit und die Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmedikamenten, sowie die Tagesmüdigkeit. Zur quantitativen Auswertung werden 18 Antworten herangezogen, die sieben Komponenten zugeordnet werden. Die sieben Komponenten, bei denen es sich um subjektive Schlafqualität, Schlafzeit, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit handelt, können jeweils einen Wertebereich von 0 bis 3 Punkten annehmen. Der Gesamtpunktwert ergibt sich aus der Addition der Komponentenwerte und kann zwischen 0 und 21 Punkten variieren. Ein höherer Punktwert entspricht einer höheren Ausprägung der Schlafstörung und somit einer geringeren Schlafqualität. Es besteht ein empirisch bestimmter Cut-off-Wert von fünf Punkten, der eine Einteilung in „gute“ und „schlechte“ Schläfer erlaubt. Für den PSQI liegen keine Normwerte vor. Es liegt keine spezielle Untersuchung an Patienten mit RLS durch den PSQI vor.

3.2.5 Beck-Depressions-Inventar

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) wurde erstmals 1961 von Beck et al. als Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der subjektiven Schwere einer

depressiven Störung vorgestellt und dient der Unterscheidung von depressiven und nichtdepressiven Personen. 1978 wurde von den Autoren die noch heute gültige Revision des BDI vorgelegt, die in der von Hautzinger et al. 1994 veröffentlichten allgemein anerkannten deutschen Version verwendet wurde. Der Proband kann den zweiseitigen Din-A-4 Fragebogen in zehn bis 15 Minuten alleine ausfüllen. Dem Fragebogen geht eine kurze schriftliche Anweisung zur Beantwortung voraus. Der Fragebogen fordert vom Probanden eine Selbsteinschätzung zu 21 depressionstypischen Symptomkomplexen. Es ist eine vierstufige (0-3) Antwortmöglichkeit gegeben, wobei Mehrfachnennungen erlaubt und gefordert sind. Bei der Auswertung wird stets die Antwort mit dem höchsten Punktwert gezählt. Ein niedriger Punktwert steht für eine nicht depressive Aussage, der ansteigende Punktwert steht für eine zunehmend depressive Aussage. Es werden Aussagen zu den folgenden Themenkomplexen gefordert: Traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, Sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Libidoverlust. Zur Auswertung des Testes werden die vom Probanden angegebenen Punkte zu einem Gesamtwert aufaddiert, der Auskunft gibt über die Schwere der Depression. Der Höchstwert beträgt 63 Punkte. Werte unter 11 Punkten gelten nach Hautzinger et al. als unauffällig, Werte zwischen 11 und 17 als mild oder mäßig depressiv, Werte von 18 und darüber als klinisch relevant. Hautzinger et al. berichten für den BDI von einer Retest-Reliabilität von 0.60 bis 0.86 für den Zeitraum von einer Woche. Es liegen für den BDI keine Normwerte vor.

4. Ergebnisse

4.1 Vergleich der Probanden- und Kontrollgruppe

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (gesicherte HIV-Infektion und Alter über 18 Jahre) konnten die Daten von 97 HIV-positiven Probanden ausgewertet werden. Die Kontrollgruppe der HIV-negativen Probanden bestand aus 97 Mitarbeitern und wartenden Angehörigen von Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster. Das Matching zwischen Probandengruppe und Kontrollgruppe erfolgte bezüglich Alter und Geschlecht der Personen.

Es wurden **97 HIV-positive Probanden** untersucht. Hiervon waren 82 (84,5%) Männer und 15 (15,5%) Frauen. Von den 97 untersuchten HIV-positiven Probanden befanden sich 3 (3,1%) im HIV-Krankheitsstadium 1 gemäß der CDC-Klassifikation, 35 (36,1%) befanden im Krankheitsstadium 2, 50 (51,5%) der Probanden befanden sich im Erkrankungsstadium 3, von 9 (9,3%) Probanden war das Erkrankungsstadium nicht bekannt. Bei 14 (14,4%) der untersuchten HIV-Infizierten entsprachen die Krankheitssymptome der Zusatzklassifikation A gemäß der CDC-Klassifikation für HIV-Erkrankungen, bei 38 (39,2%) der Zusatzklassifikation B und bei 36 (37,1%) der Probanden der Zusatzklassifikation C. Auch hier war bei 9 (9,3%) der Probanden diese Klassifikation nicht bekannt. Die durchschnittliche Virusmenge im Blut der Probanden, also die Viruslast der Probanden, betrug im Mittelwert 57.400 Kopien/ml. Die CD4-Zellzahl im Blut der Probanden lag im Durchschnitt bei 344/ μ l. Von den untersuchten 97 HIV-positiven Probanden nahmen 74 (76,3%) eine HIV-Medikation ein, 15 (15,5%) nahmen keine antiretroviralen Medikamente ein, bei 8 (8,2%) der Probanden war die Medikamenteneinnahme nicht bekannt. 7 (7,2%) der HIV-positiven Probanden hatten eine opportunistische Erkrankung in ihrer Krankenakte verzeichnet, bei 79 Probanden (81,4%) war dies nicht der Fall. Bei 11 (11,3%) Probanden lag

hierzu keine Information vor. 21 (21,6%) der Probanden hatten eine HIV-Enzephalopathie, für 66 (68%) Probanden traf dies nicht zu. Bei 10 (10,3%) Probanden gab es hierzu keine Angaben. 55 (56,7%) der 97 Probanden litten an einer Polyneuropathie, 30 (30,9%) Probanden litten nicht an einer Polyneuropathie, bei 12 (12,4%) der 97 Probanden war zu diesem Umstand keine Information bekannt. Die Daten sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

	HIV-positiv N=97
Männer	84,5%
Frauen	15,5%
CDC-Klassifikation	
1	3,1%
2	36,1%
3	51,5%
Keine Angabe	9,3%
CDC-Klassifikation	
A	14,4%
B	39,2%
C	37,1%
Keine Angabe	9,3%
Viruslast (x1/ml)	57.400 +/-129.652 (18-500.000)
CD4-Helferzellen (x1/ μ l)	344 +/-233 (13-1050)
Antiretrovirale Behandlung	
Ja	76,3%
Nein	15,5%
Keine Angabe	8,2%
Opportun. Infektionen	
Ja	7,2%
Nein	81,4%
Keine Angabe	11,3%
HIV-Enzephalitis	
Ja	21,6%
Nein	68,0%
Keine Angabe	10,3%
PNP	
Ja	56,7%
Nein	30,9%
Keine Angabe	12,4%

Tabelle 4.1: Medizinische Daten der HIV-positiven Probandengruppe, dargestellt in % oder als arithmetischer Mittelwert mit einfacher Standardabweichung.

Die **HIV-negative Kontrollgruppe** bestand ebenfalls aus 97 Probanden, hiervon 75 (77,3%) Männer und 22 (22,7%) Frauen.

Ein Vergleich der beiden Probandengruppen bezüglich Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (vgl. Tabelle 4.2).

	HIV-positiv N=97	HIV-negativ N=97	Signifikanz
Männer	84,5%	77,3%	ns (p<0,201)
Frauen	15,5%	22,7%	
Alter (Jahren)	43,6 +/-9,8 (20-70)	41,9 +/-13,5 (22-72)	ns (p<0,121)
Größe (cm)	177,2 +/-7,5 (155-193)	179,2 +/-9,5 (157-198)	ns (p<0,108)
Gewicht (kg)	71,6 +/-11,6 (47,5-100)	74,7 +/-12,5 (48-125)	ns (p<0,099)
Body Mass Index	22,8 +/-3,0 (16,9-31,7)	23,1 +/-2,6 (15,2-31,9)	ns (p<0,262)

ns = nicht signifikant

Tabelle 4.2: Vergleich der HIV-positiven mit der HIV-negativen Probandengruppe bezüglich Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index, dargestellt in % oder als arithmetischer Mittelwert mit einfacher Standardabweichung.

Die Auswertung der an die Probanden versandten Fragebögen ergab, dass 29 (29,9%) der untersuchten HIV-positiven Probanden an einem RLS litten, 68 (70,1%) erfüllten die Kriterien eines RLS nicht. 6 (6,2%) der Probanden der HIV-negativen Kontrollgruppe erfüllten die Kriterien des RLS, 91 (93,8%) Personen dieser Gruppe litten nicht an einem RLS. Der Vergleich der HIV-positiven Probandengruppe mit der HIV-negativen Kontrollgruppe ergibt einen hochsignifikanten Unterschied in der Häufigkeit des RLS.

Ebenso ergibt die Auswertung der Epworth Sleepiness Scale (ESS) einen signifikanten Unterschied zwischen der HIV-positiven und der HIV-negativen Probandengruppe. Die HIV-positive Untersuchungsgruppe erreicht durchschnittlich einen höheren Punktwert auf der ESS als die HIV-negative Gruppe. Der höhere Punktwert ist gleichzusetzen mit einer signifikant erhöhten subjektiven Beeinträchtigung der Probanden durch Tagesschläfrigkeit.

Der Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) zeigt in der Gesamtauswertung bei der HIV-positiven Personengruppe einen hochsignifikant erhöhten Ergebniswert im Vergleich zur HIV-negativen Personengruppe. Der erhöhte Ergebniswert entspricht einer deutlich verringerten subjektiven Schlafqualität. Der Vergleich der Ergebnisse der sieben Einzelkomponenten des PSQI wird weiter unten dargestellt.

Einen ebenfalls hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen ergibt die Befragung durch das Beck-Depressions-Inventar (BDI). Der Mittelwert der HIV-positiven Probandengruppe ist mit 14,3 Punkten in dem Punktbereich angesiedelt, der auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hinweist. In dieser Probandengruppe liegt jedoch ein „Ausreißerwert“ von 52 Punkten bei einem Probanden vor. Ein solch hoher Wert weist auf eine deutliche klinisch relevante depressive Symptomatik (bei möglichen Summenwerten des BDI von 0-63 Punkten) hin. Der Mittelwert der HIV-negativen Probandengruppe liegt mit 3,6 Punkten im unauffälligen, als normal anzusehenden Befundbereich, wobei jedoch ein Proband mit einem Summenwert von 19,5 Punkten im unteren Bereich des Punktbereichs liegt, der auf eine klinisch relevante depressive Symptomatik hinweist. Die Untersuchungsergebnisse werden in Tabelle 4.3 dargestellt.

	HIV-positiv N=97	HIV-negativ N=97	Signifikanz
RLS			
Ja	29,9%	6,2%	p<0,001
Nein	70,1%	93,8%	
ESS	8,9 +/-5,2 (0-22)	6,6 +/-3,2 (0-15)	p<0,006
PSQI, gesamt	7,8 +/-4,2 (0-19)	3,8 +/-2,4 (0-11)	p<0,001
BDI	14,3 +/-11,1 (0-52)	3,6 +/-4 (0-19,5)	p<0,001

Tabelle 4.3: Ergebnisse der Befragung bezüglich RLS, Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) und Beck-Depressions-Inventar (BDI) bei den beiden Probandengruppen, dargestellt in % oder als arithmetischer Mittelwert mit einfacher Standardabweichung.

Der Gesamtwert des PSQI setzt sich aus sieben Komponentenwerten zusammen, die im Einzelnen eine Aussage machen zur subjektiven Schlafqualität, zur Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, zum Auftreten von Schlafstörungen, zur Einnahme von Schlafmedikamenten sowie zur Tagesmüdigkeit. Ein Vergleich dieser Einzelkomponenten zwischen den beiden Probandengruppen zeigt, dass die HIV-positive Probandengruppe eine hochsignifikant schlechtere subjektive Schlafqualität angibt, eine hochsignifikant längere Einschlafzeit (Schlaflatenz) erlebt, eine hochsignifikant schlechtere Schlafeffizienz zu verzeichnen hat bei gleicher Schlafdauer wie die HIV-negative Probandengruppe, sowie hochsignifikant häufiger von Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit berichtet. Der Schlafmittelkonsum ist bei der HIV-positiven Probandengruppe hingegen hochsignifikant geringer als bei der HIV-negativen Probandengruppe.

Die Ergebnisse werden im Einzelnen in Tabelle 4.4 dargestellt.

	HIV-positiv N=97	HIV-negativ N=97	Signifikanz
PSQI, gesamt	7,8 +/-4,2 (0-19)	3,8 +/-2,4 (0-11)	p<0,001
Komponente 1 (subjektive Schlafqualität)	1,4 +/-0,8 (0-3)	0,7 +/-0,6 (0-2)	p<0,001
Komponente 2 (Schlaflatenz)	1,4 +/-1,0 (0-3)	0,6 +/-0,7 (0-3)	p<0,001
Komponente 3 (Schlafdauer)	0,8 +/-0,9 (0-3)	0,6 +/-0,7 (0-3)	ns (p<0,426)
Komponente 4 (Schlafeffizienz)	1,0 +/-1,1 (0-3)	0,3 +/-0,7 (0-3)	p<0,001
Komponente 5 (Schlafstörungen)	1,4 +/-0,7 (0-3)	0,9 +/-0,4 (0-2)	p<0,001
Komponente 6 (Schlafmittelkonsum)	0,6 +/-1,1 (0-3)	1,3 +/-0,1 (0-1)	p<0,001
Komponente 7 (Tagesmüdigkeit)	1,3 +/-0,8 (0-3)	0,7 +/-0,6 (0-2)	p<0,001

Tabelle 4.4: Darstellung der sieben Einzelkomponenten des PSQI im Vergleich der beiden Probandengruppen als arithmetischer Mittelwert und einfache Standardabweichung mit Range in Klammern.

4.2 Vergleich innerhalb der HIV-positiven Probandengruppe

	RLS ja N=29	RLS nein N=68	Signifikanz
Männer	89,7%	82,4%	ns (p<0,362)
Frauen	10,3%	17,6%	
Alter (Jahren)	43,5 +/-9,0 (28-62)	43,7 +/-10,1 (20-70)	ns (p<0,856)
Größe (cm)	176,6 +/-8,1 (156-193)	177,5 +/-7,3 (155-193)	ns (p<0,546)
Gewicht (kg)	69,2 +/-11,8 (47,5-96)	72,6 +/-11,5 (50-100)	ns (p<0,221)
Body Mass Index	22,1 +/-2,7 (18,3-29)	23,0 +/-3,1 (16,9-31,7)	ns (p<0,264)
CDC-Klassifikation			ns (p<0,745)
1	3,4%	2,9%	
2	44,8%	32,4%	
3	51,7%	51,5%	
Keine Angabe		13,2%	
CDC-Klassifikation			ns (p<0,579)
A	13,8%	14,7%	
B	37,9%	39,7%	
C	48,3%	32,4%	
Keine Angabe		13,2%	
Viruslast (x1/ml)	39.806 +/-104.728 (49-500.000)	66.874 +/-141.317 (18-500.000)	ns (p<0,937)
CD4-Helferzellen (x1/ μ l)	328 +/-225 (13-761)	352 +/-239 (15-1050)	ns (p<0,829)
HIV-Medikation			ns (p<0,614)
Ja	86,2%	72,1%	
Nein	13,8%	16,2%	
Keine Angabe		11,8%	
Opportun. Infektionen			ns (p<0,544)
Ja	10,3%	5,9%	
Nein	86,2%	79,4%	
Keine Angabe	3,4%	14,7%	
HIV-Enzephalopathie			ns (p<0,595)
Ja	27,6%	19,1%	
Nein	72,4%	66,2%	
Keine Angaben		14,7%	
PNP			ns (p<0,363)
Ja	69,0%	51,5%	
Nein	27,6%	32,4%	
Keine Angabe	3,4%	16,2%	

Tabelle 4.5: Vergleich der demografischen und der medizinischen Daten der HIV-positiven Probandengruppen mit, bzw. ohne RLS, dargestellt in % oder als arithmetischer Mittelwert mit einfacher Standardabweichung.

Die oben dargestellte Tabelle 4.5 zeigt den Vergleich der Ergebnisse der HIV-positiven Probandengruppe mit RLS und der HIV-positiven Probandengruppe ohne RLS. Es erfolgte auch hier eine Gegenüberstellung der demografischen Daten, der medizinischen Daten und der Ergebnisse der Interviewbefragung.

So kann die Aussage gemacht werden, dass bezüglich Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index zwischen den beiden HIV-positiven Probandengruppen mit bzw. ohne RLS kein signifikanter Unterschied festzustellen ist.

Ebenfalls konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der HIV-positiven Probandengruppe mit RLS und der HIV-positiven Probandengruppe ohne RLS in Bezug auf die medizinischen Daten, also CDC-Klassifikation 1, 2 oder 3, bzw. Zusatzklassifikation A, B oder C, bezüglich der Viruslast und der CD4-Helferzellzahl, des Umstandes der antiretroviralen Medikation, dem Vorliegen opportunistischer Infektionen, dem Erkranktsein an einer HIV-Enzephalopathie oder dem Vorliegen einer Polyneuropathie festgestellt werden (Tabelle 4.5).

Die Auswertung der ESS zeigt hingegen einen hochsignifikanten Unterschied zwischen der HIV-positiven Probandengruppe mit RLS und der HIV-positiven Probandengruppe ohne RLS. Die HIV-positive Untersuchungsgruppe mit RLS erreicht durchschnittlich einen deutlich höheren Punktwert auf der ESS als die HIV-positive Gruppe ohne RLS. Der höhere Punktwert ist gleichzusetzen mit einer hochsignifikant erhöhten subjektiven Beeinträchtigung der Probanden durch Tagesschläfrigkeit.

Der PSQI zeigt in der Gesamtauswertung bei der HIV-positiven Personengruppe mit RLS einen signifikant erhöhten Ergebniswert im Vergleich zur HIV-positiven Personengruppe ohne RLS. Der erhöhte Ergebniswert entspricht einer verringerten subjektiven Schlafqualität. Der Vergleich der Ergebnisse der sieben Einzelkomponenten des PSQI wird weiter unten angestellt.

Einen ebenfalls signifikanten Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen ergibt die Befragung durch das BDI. Der Mittelwert der HIV-positiven Probandengruppe mit RLS liegt mit 17,9 Punkten in der unmittelbaren Nähe des Grenzwertes, nämlich 18 Punkte, ab dem von einer relevanten depressiven Symptomatik gesprochen wird. Der Mittelwert der HIV-positiven Probandengruppe ohne RLS ist mit 12,6 Punkten in dem Punktbereich angesiedelt, der auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hinweist. Diese Untersuchungsergebnisse werden in Tabelle 4.6 dargestellt.

	RLS ja N=29	RLS nein N=68	Signifikanz
ESS	12,0 +/-5,2 (4-22)	7,5 +/-4,7 (0-22)	p<0,001
PSQI, gesamt	9,3 +/-4,2 (2-19)	7,0 +/-4,0 (0-18)	p<0,012
BDI	17,9 +/-12,2 (1-52)	12,6 +/-10,2 (0-40)	p<0,026

Tabelle 4.6: Ergebnisse der Befragung bezüglich ESS, PSQI und BDI bei den beiden HIV-positiven Probandengruppen als arithmetischer Mittelwert und einfache Standardabweichung mit Range in Klammern.

Wie bereits oben dargestellt setzt sich der Gesamtwert des PSQI aus sieben Komponentenwerten zusammen, die im Einzelnen eine Aussage machen zur subjektiven Schlafqualität, zur Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, zum Auftreten von Schlafstörungen, zur Einnahme von Schlafmedikamenten, sowie zur Tagesmüdigkeit. Ein Vergleich dieser Einzelkomponenten zwischen den beiden HIV-positiven Probandengruppen mit bzw. ohne RLS zeigt, dass die HIV-positive Probandengruppe mit RLS eine signifikant schlechtere subjektive Schlafqualität angibt, signifikant häufiger von Schlafstörungen berichtet, signifikant häufiger Schlafmedikamente einnimmt, sowie von einer hochsignifikant erhöhten Tagesmüdigkeit berichtet im Vergleich zur HIV-positiven Probandengruppe ohne RLS. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Personengruppen bezüglich Einschlafzeit (Schlaflatenz), Schlafdauer sowie Schlafeffizienz. Die Darstellung der Ergebnisse im Einzelnen erfolgt in Tabelle 4.7.

	RLS ja N=29	RLS nein N=68	Signifikanz
PSQI, gesamt	9,3 +/-4,2 (2-19)	7,0 +/-4,0 (0-18)	p<0,012
Komponente 1 (subjektive Schlafqualität)	1,6 +/-0,7 (0-3)	1,2 +/-0,8 (0-3)	p<0,010
Komponente 2 (Schlaf latenz)	1,6 +/-1,0 (0-3)	1,4 +/-1,0 (0-3)	ns (p<0,242)
Komponente 3 (Schlafdauer)	0,8 +/-1,0 (0-3)	0,8 +/-0,9 (0-3)	ns (p<0,973)
Komponente 4 (Schlaffeizienz)	1,1 +/-1,1 (0-3)	1,0 +/-1,1 (0-3)	ns (p<0,340)
Komponente 5 (Schlafstörungen)	1,6 +/-0,8 (0-3)	1,3 +/-0,7 (0-3)	p<0,017
Komponente 6 (Schlafmittelkonsum)	0,9 +/-1,3 (0-3)	0,4 +/-0,9 (0-3)	p<0,048
Komponente 7 (Tagesmüdigkeit)	1,8 +/-0,7 (1-3)	1,1 +/-0,8 (0-3)	p<0,001

Tabelle 4.7: Darstellung der sieben Einzelkomponenten des PSQI im Vergleich der beiden HIV-positiven Probandengruppen als arithmetischer Mittelwert und einfache Standardabweichung mit Range in Klammern.

Über den Schweregrad des RLS der HIV-positiven Probanden lässt sich anhand der RLS-Severity Scale sagen, dass 2 (6,9%) der Probanden an einem RLS Grad 1 litten, 12 (41,4%) litten an Grad 2 der Erkrankung, bei 11 (37,9%) lag ein RLS Grad 3 vor, und 3 (10,3%) Personen berichteten von Beschwerden, die Grad 4 des RLS entsprechen. Für einen (3,4%) Probanden war die Graduierung aufgrund fehlender Angaben nicht möglich (Tabelle 4.8).

RLS-Severity Scale	RLS ja N=29
Grad 1	6,9%
Grad 2	41,4%
Grad 3	37,9%
Grad 4	10,3%
Keine Angabe	3,4%

Tabelle 4.8: Schweregrade des RLS in der HIV-positiven Probandengruppe dargestellt in %.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Der Vergleich zwischen der HIV-positiven und der HIV-negativen Probandengruppe ergibt, dass sich die Probandengruppen, die sich entsprechend des Matchings nach Alter und Geschlecht nicht signifikant unterscheiden, auch bezüglich Größe, Gewicht und Body Mass Index (BMI) keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

Von den hier untersuchten HIV-positiven Probanden leiden 29,9% an einem RLS, wohingegen nur 6,2% der HIV-negativen Probanden die Kriterien des RLS erfüllen.

Die HIV-positive Untersuchungsgruppe erreicht durchschnittlich einen höheren Punktwert (8,9 Punkte) auf der ESS als die HIV-negative Gruppe (6,6 Punkte). Der höhere Punktwert ist gleichzusetzen mit einer deutlich erhöhten subjektiven Beeinträchtigung der HIV-positiven Probanden durch Tagesschläfrigkeit.

Der PSQI zeigt in der Gesamtauswertung bei der HIV-positiven Personengruppe mit 7,8 Punkten einen hochsignifikant erhöhten Ergebniswert im Vergleich zur HIV-negativen Personengruppe mit 3,8 Punkten. Der erhöhte Ergebniswert entspricht einer verringerten subjektiven Schlafqualität. Gemäß des Cut-off-Wertes von 5 Punkten leidet die hier untersuchte HIV-positive Probandengruppe an Schlafstörungen. 63% der HIV-positiven Probanden erreichen einen PSQI-Wert über 5 Punkten.

In der Auswertung der Einzelkomponenten des PSQI erreichen die HIV-positiven Probanden gegenüber der HIV-negativen Probandengruppe hochsignifikant schlechtere Ergebnisse bezüglich subjektiver Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafeffizienz, Störungen während des Schlafens und der Tagesmüdigkeit. Die Schlafdauer ist bei den beiden untersuchten Gruppen

gleich lang. Bei der HIV-positiven Probandengruppe ist eine deutlich seltenere Einnahme von Schlafmitteln zu beobachten als bei der HIV-negativen Probandengruppe.

Bei der Befragung durch das BDI liegt der Mittelwert der HIV-positiven Probandengruppe bei 14,3 Punkten, der Mittelwert der HIV-negativen Probandengruppe liegt bei 3,6 Punkten. Der Mittelwert der HIV-positiven Probandengruppe ist in dem Punktbereich angesiedelt, der auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hinweist. Bei einem Probanden dieser Gruppe liegt ein „Ausreißerwert“ von 52 Punkten vor, der auf eine deutliche klinisch relevante depressive Symptomatik hinweist. Der Mittelwert der HIV-negativen Probandengruppe liegt im klinisch unauffälligen, als normal anzusehenden Befundbereich, wobei ein Proband mit einem Summenwert von 19,5 Punkten im unteren Bereich des Punktbereichs liegt, der auf eine klinisch relevante depressive Symptomatik hinweist.

Der Vergleich zwischen der HIV-positiven Probandengruppe mit RLS und der HIV-positiven Probandengruppe ohne RLS ergibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI. Auch bezüglich der medizinischen Daten, also CDC-Klassifikation, Viruslast, CD-4-Helferzellzahl, HIV-Medikation, opportunistischer Infektionen, HIV-Enzephalopathie und Polyneuropathie kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen festgestellt werden.

Bei der Auswertung der ESS zeigt sich für die HIV-positive Probandengruppe mit RLS eine hochsignifikant erhöhte subjektive Beeinträchtigung durch Tagesschläfrigkeit (12,0 Punkte) gegenüber der HIV-positiven Gruppe ohne RLS (7,5 Punkte).

Die HIV-positive Personengruppe mit RLS erreicht in der Gesamtauswertung des PSQI eine signifikant verringerte subjektive Schlafqualität (9,3 Punkte) im Vergleich zu den HIV-positiven Personen ohne RLS (7,0 Punkte).

Ein Vergleich der Einzelkomponenten zeigt, dass die HIV-positive Probandengruppe mit RLS im Vergleich zur HIV-positiven Probandengruppe ohne RLS eine signifikant schlechtere subjektive Schlafqualität angibt, signifikant häufiger von Schlafstörungen berichtet, signifikant häufiger Schlafmedikamente einnimmt und von einer hochsignifikant erhöhten Tagesmüdigkeit berichtet. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Personengruppen bezüglich Einschlafzeit (Schlaflatenz), Schlafdauer und Schlafeffizienz.

Bei der Befragung durch das BDI liegt der Mittelwert der HIV-positiven Probandengruppe mit RLS mit 17,9 Punkten unmittelbar unter dem Grenzwert (18 Punkte), ab dem von einer relevanten depressiven Symptomatik gesprochen wird. Der Mittelwert der HIV-positiven Personengruppe ohne RLS ist mit 12,6 Punkten in dem Punktbereich angesiedelt, der auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hinweist. Somit liegt auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen vor.

5.2 Einordnung in die Literatur

Epidemiologische Untersuchungen des RLS in der Allgemeinbevölkerung haben in den meisten Fällen eine Häufigkeit zwischen 5 und 10 % ermittelt. So berichten Philips et al. von 10 % (Philips et al. 2000), Rothdach et al. von 9,8 % (Rothdach et al. 2000) und Ulfberg et al. von 5,8 % (Ulfberg et al. 2001a) RLS-Betroffenen in der Allgemeinbevölkerung. Die meisten Autoren haben einen deutlichen Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen Männern und Frauen beschrieben mit höherer Inzidenz des RLS bei weiblichem Geschlecht. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei der Berechnung der Häufigkeit des RLS nicht zwischen männlichen und weiblichen Probanden unterschieden, der

überwiegende Teil der Probanden ist jedoch männlich. Das Ergebnis von 6,2 % RLS-Erkrankungen in der HIV-negativen Probandengruppe kann unter Berücksichtigung der zuvor genannten Geschlechtspräferenz als repräsentativ für die männliche Normalbevölkerung gesehen werden und deckt sich mit den Ergebnissen der zuvor genannten Autoren. Zu der deutlich erhöhten Häufigkeit des RLS in der HIV-positiven Probandengruppe mit 29,9 % gibt es leider keine Vergleichsdaten. Eine deutlich erhöhte Inzidenz des RLS wurde jedoch auch bei anderen sekundären Formen des RLS gefunden, so etwa bei Urämie bei Dialysepatienten eine RLS-Häufigkeit von 23 % (Collado-Seidel et al. 1998) und eine RLS-Häufigkeit im Rahmen der Parkinsonschen Erkrankung von 20,8 % (Ondo et al. 2002). Eine erhöhte RLS-Inzidenz bei HIV-Patienten kann im Rahmen des Auftretens einer HIV-assoziierten Polyneuropathie (PNP) gesehen werden. Bei bis zu 10 % der HIV-infizierten Personen kann von dem Vorliegen einer HIV-assoziierten PNP ausgegangen werden (Husstedt et al. 1998). Nach Allen und Earley (2001) kann die Frage, ob das RLS bei PNP gehäuft auftritt, jedoch noch nicht abschließend beantwortet werden, da die hierzu vorliegenden Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse zeigen. In der hier vorliegenden Untersuchung berichtet die Probandengruppe mit RLS zwar etwas gehäuft über PNP-Beschwerden, der Unterschied in der Häufigkeit einer PNP ist im Vergleich zur Probandengruppe ohne RLS jedoch nicht signifikant. Dieses Ergebnis scheint das Vorliegen einer PNP als Einflussfaktor für das Auftreten eines RLS unwahrscheinlich zu machen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass keine Korrelation zwischen dem Schweregrad einer PNP und dem Vorliegen eines RLS vorgenommen wurde, da der jeweilige PNP-Schweregrad der hier untersuchten Probanden nicht bekannt war. Somit kann die Hypothese, eine schwergradige PNP könne ein Risikofaktor für das Auftreten eines RLS darstellen, nicht weiter verfolgt werden. Da jedoch nach heutigem Kenntnisstand über die Pathophysiologie des RLS am Ehesten von einem zentralen Mechanismus beim Vorliegen der Erkrankung ausgegangen werden muss, ist hier möglicherweise auch die Erklärung für das häufige Auftreten des RLS bei HIV-Infektionen zu suchen. Bekanntermaßen kommt es sehr früh im Verlauf der HIV-Infektion zur Beteiligung des ZNS durch die Infektion (Husstedt

et al. 1998). Möglicherweise verursachen oder beeinflussen zentral ablaufende Pathomechanismen, die durch die Infiltration des ZNS mit dem HI-Virus ausgelöst werden, auch die Pathophysiologie des RLS. Um hier weitere Zusammenhänge erkennen zu können, sind sicherlich zusätzliche Untersuchungen auf molekularbiologischer Ebene, wie etwa der Bedeutung der Signaltransduktionswege (Diaz-Ruiz et al. 2001), nötig.

Die sich bei der Anwendung der ESS ergebende erhöhte Tagesschläfrigkeit der HIV-positiven Probanden gegenüber den HIV-negativen Probanden erscheint zunächst nicht zu überraschen. Subjektive Berichte über Schlafstörungen im Rahmen der HIV-Infektion sind seit den ersten Jahren der HIV-Epidemie bekannt (Norman et al. 1990). Interessant ist jedoch, dass sich beim Vergleich innerhalb der HIV-positiven Probandengruppe ergibt, dass die HIV-positiven Probanden ohne RLS keinen signifikant erhöhten Ergebniswert (7,5 Punkte) auf der ESS im Vergleich zu den HIV-negativen Probanden (6,6 Punkte) erreichen, wohingegen die HIV-positiven Probanden mit RLS im Vergleich dazu mit 12 Punkten einen massiv erhöhten Wert auf der ESS erzielen, bei dem von einer pathologischen Hypersomnie ausgegangen werden kann (>10 Punkte) (Bloch et al. 1999). In der vorliegenden Untersuchung erreichen 36% der HIV-positiven Probanden einen ESS-Wert über 10 Punkten gegenüber 11% der HIV-negativen Studienpopulation. Innerhalb der HIV-positiven Probandengruppe erreichen 22% der Probanden ohne RLS und 69% der Probanden mit RLS einen ESS-Wert über 10 Punkten. Da die ESS in erster Linie ein Messinstrument zur Bestimmung der Hypersomnie ist, kann aus diesem Ergebnis gefolgert werden, dass die HIV-positiven Probanden mit RLS im Vergleich zu den HIV-negativen Probanden und den HIV-positiven Probanden ohne RLS deutlich häufiger unter Hypersomnie leiden. Die erhöhten ESS-Werte können jedoch nicht ohne Weiteres auf die RLS-Erkrankung zurückgeführt werden. Zwar berichten Malow et al. (1997) über erhöhte ESS-Werte bei RLS-Patienten, in jüngeren Untersuchungen konnten bei RLS-Patienten jedoch keine signifikant erhöhten Werte auf der ESS gegenüber gesunden Probanden festgestellt werden (Happe et al. 2003, Saletu B et al. 2002, Saletu M et al.

2002). So kann die Hypersomnie in diesem Zusammenhang zwar als Folge des RLS gedeutet werden, dies jedoch vor allem vor dem Hintergrund der ebenfalls bestehenden HIV-Infektion. So verdeutlicht das gehäufte Auftreten hypersomnischer Beschwerden bei den HIV-positiven Probanden mit RLS am Ehesten das gravierende Ausmaß und die Chronizität der Beeinträchtigung dieser Personengruppe durch diese spezielle Schlafstörung.

Diese Annahme wird durch die Ergebnisse, die sich bei der Befragung mittels des PSQI ergeben, unterstrichen. Die HIV-positive Probandengruppe erreicht einen signifikant höheren Punktwert auf dem PSQI als die HIV-negative Probandengruppe, die mit 3,8 Punkten keinen Hinweis auf das Vorliegen von Schlafstörungen bietet. Hier zeigt sich der bekannte Umstand, dass Schlafstörungen als Begleiterscheinung einer HIV-Infektion gehäuft auftreten (Norman et al. 1990, Rubinstein et al. 1998, Cruess et al. 2003). Cruess et al. (2003) untersuchten 57 HIV-positive Personen, die entsprechend des Studiendesigns relativ gesund waren, nicht an AIDS erkrankt waren und keine CD3+/CD4+-Zellzahl unter 200 Zellen/ μ l aufwiesen. Diese Studienpopulation erreichte einen PSQI-Wert von 6,7 Punkten und wies damit Schlafstörungen gemäß des PSQI auf (PSQI-Wert > 5 Punkte). Aufgrund der Eigenschaften der Studienpopulation ist dieses Ergebnis am Ehesten mit dem Ergebnis der HIV-positiven Probandengruppe ohne RLS der vorliegenden Untersuchung zu vergleichen, das mit 7 Punkten im vergleichbaren Bereich liegt. In der Untersuchung von Cruess et al. (2003) erreichten 61,4% der Probanden PSQI-Werte über 5 Punkten und erfüllten somit das Kriterium für Schlafstörungen. Rubinstein et al. (1998) berichten in einer ähnlich angelegten Studie, die 115 HIV-positive Personen untersuchte, dass 73% der Probanden an Schlafstörungen gemäß des PSQI leiden. In der vorliegenden Untersuchung erzielen 63% der HIV-positiven Probanden über 5 Punkte beim PSQI und erfüllen damit das Kriterium für Schlafstörungen, innerhalb der HIV-positiven Probandengruppe gilt dies für 52% der HIV-positiven Probanden ohne RLS und für 90% der HIV-positiven Probanden mit RLS. Auch dieses ausgesprochen deutliche Ergebnis könnte den Summationseffekt der Schlafstörung durch HIV-

Infektion und RLS widerspiegeln. Die HIV-positive Probandengruppe mit RLS erreicht in der vorliegenden Untersuchung einen PSQI-Punktwert von 9,3 Punkten, liegt damit deutlich über der HIV-positiven Probandengruppe ohne RLS (7 Punkte) und noch deutlicher als diese über dem cut-off-Wert von 5 Punkten und bietet somit einen Hinweis auf deutlich massivere Schlafstörungen als die HIV-positive Probandengruppe ohne RLS. Die Tendenz dieses Ergebnisses deckt sich mit Untersuchungen von Saletu B et al. (2002), die bei 33 RLS-Patienten einen durchschnittlichen PSQI-Wert von 12,2 Punkten feststellen konnten.

Bei Betrachtung der Einzelkomponenten des PSQI ergibt sich, dass die HIV-positiven Probanden im Gegensatz zu den HIV-negativen Probanden von einer verlängerten Schlaflatenz berichten. Dies gilt sowohl für die HIV-positiven Probanden ohne RLS als auch mit RLS. Dieses Ergebnis deckt sich mit Messungen des Schlaf-EEGs HIV-positiver Probanden bei Wiegand et al. (1991a, 1991b), bei denen eine Verlängerung der Schlaflatenz festgestellt wurde. Erstaunlich ist es, dass der PSQI für alle Probandengruppen, also unabhängig von einer HIV-Infektion oder dem Vorliegen des RLS, die gleiche Schlafdauer ergibt. Saletu B et al. (2002) berichten in einer polysomnographischen Untersuchung an 12 RLS-Patienten von einer Abnahme der absoluten Schlafdauer, ein Ergebnis, das man auch bei polysomnographischen Messungen HIV-infizierter Probanden erwarten würde. Hierzu sind leider in der Literatur keine Vergleichsdaten zu finden. Ein Umstand, der auch für Angaben über die Häufigkeit bezüglich der Einnahme von Schlafmitteln gilt. Die vorliegende Untersuchung ergibt, dass die HIV-positive Probandengruppe weniger Schlafmittel verwendet als die HIV-negative Probandengruppe, wohingegen die HIV-positive Probandengruppe mit RLS mehr Schlafmittel anwendet als die HIV-positive Probandengruppe ohne RLS. Letzteres Ergebnis erscheint angesichts der größeren Beeinträchtigung durch die Schlafstörung bei den RLS-Betroffenen nicht verwunderlich. Dahingegen verwundert es, dass der PSQI für die HIV-positiven Probanden mit RLS und ohne RLS eine gleichwertige Schlafeffizienz ergibt. Dieses

Einzelkomponentenergebnis erscheint angesichts der Gesamtergebnisse, die auf eine erhebliche Beeinträchtigung der RLS-Betroffenen durch diese Schlafstörung, wie sie sich zum Beispiel in den erhöhten ESS-Werten zeigt, nicht schlüssig. Insgesamt erscheinen diese Themenkomplexe weiterer Untersuchungen an größeren Studienpopulationen und unter Zuhilfenahme objektivierender Messinstrumente zu bedürfen.

Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Ergebnisse bei der Befragung der Probanden durch das BDI ergeben deutliche, in dieser Form jedoch bereits bekannte Ergebnisse. Die HIV-negative Probandengruppe liegt mit einem durchschnittlichen Punktwert von 3,6 Punkten beim BDI im klinisch unauffälligen Bereich. Einen BDI-Wert über 18 Punkten, bei dem von einer relevanten depressiven Symptomatik gesprochen werden kann, erreichen 8% der HIV-negativen Kontrollgruppe. Die Häufigkeit eines depressiven Syndroms in der Allgemeinbevölkerung kann auf etwa 10 % geschätzt werden. Wittchen et al. (2002) berichten von einer bundesweiten Untersuchung an Patienten in Hausarztpraxen, die eine Punktprävalenz von 10,9% gemäß der ICD-10-Kriterien ergab. Jacobi et al. (2002) berichten in einer ähnlich angelegten Studie, dass 11,3% der Patienten in bundesdeutschen Hausarztpraxen die ICD-10-Kriterien für eine depressive Episode erfüllen. Bei beiden Studien handelt es sich um Untersuchungen an Personen, die aus verschiedenen Gründen Hilfe beim Hausarzt suchen, nicht um Personen der als gesund anzusehenden Allgemeinbevölkerung. In einer europaweiten Untersuchung an der Allgemeinbevölkerung ermittelten Copeland et al. (1999) eine Prävalenz der Depression von 12,3%, wobei die Prävalenz für Frauen bei 14,1% und für Männer bei 8,6% lag. Die hier ermittelten 8% HIV-negativer Probanden mit depressiver Symptomatik lassen sich nicht unmittelbar mit diesen Ergebnissen vergleichen, da mit dem BDI kein Messinstrument verwendet wurde, das sich auf die Diagnosekriterien des ICD-10 stützt. In der Tendenz reiht sich das Ergebnis jedoch in die vorliegenden Daten ein.

Die HIV-positive Probandengruppe erreicht einen BDI-Mittelwert von 14,3 Punkten. Dieses Ergebnis weist auf das Vorliegen depressiver Symptome

milder bis mäßiger Ausprägung in dieser Population hin. 36% der HIV-positiven Probandengruppe erreichen einen BDI-Wert über 18 Punkten und zeigen damit Hinweise auf eine relevante depressive Symptomatik. Innerhalb der HIV-positiven Probandengruppe erreichen 45% der HIV-Patienten mit RLS und 32% der HIV-Patienten ohne RLS einen BDI-Wert über 18 Punkten. Rubinstein und Selwyn (1998) berichten in einer Untersuchung an ambulanten HIV-Patienten ebenfalls von 32% HIV-Patienten mit depressiver Symptomatik, in dieser Studie jedoch anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ermittelt. Da eine HIV-Infektion als negatives Lebensereignis und die Lebensqualität negativ beeinflussender Umstand im Sinne einer chronischen Erkrankung darstellt, verwundert die gehäufte Prävalenz depressiver Symptome bei HIV-positiven Personen nicht. Auch sind Zusammenhänge der frühen Beteiligung des ZNS durch die HIV-Infektion mit einer möglichen Veränderung im zentralen Serotoninstoffwechsel, die ursächlich für eine depressive Symptomatik sein könnten, nicht näher untersucht. Ein enger Zusammenhang zwischen Depressionen und Schlafstörungen ist bekannt. So ist bereits das Vorliegen von Schlafstörungen unter bestimmten Bedingungen als depressives Symptom zu bewerten. Auch die Verursachung depressiver Symptome durch fortgesetzte Schlafstörungen ist als Alltagserfahrung hinlänglich bekannt. So berichten Rubinstein und Selwyn (1998) in der bereits zitierten Studie, dass 41% der HIV-Patienten, die zusätzlich zur HIV-Infektion an einer Schlafstörung leiden, eine depressive Symptomatik gemäß der HADS aufweisen, also deutlich häufiger als die gesamte HIV-positive Probandengruppe (32%). In der vorliegenden Untersuchung erreichten 37,5% der HIV-positiven Patienten, die an einer Schlafstörung litten (PSQI>5) einen BDI-Wert über 18 Punkten. Auch dies ist ein deutlich höherer Prozentanteil an depressiven Symptomen als bei der HIV-positiven Probandengruppe ohne RLS, die am Ehesten mit der HIV-positiven Probandengruppe in der Untersuchung von Rubinstein und Selwyn (1998) zu vergleichen ist.

Am deutlichsten tritt die depressive Symptomatik in der vorliegenden Untersuchung bei den HIV-positiven Patienten mit RLS auf. Der BDI-Mittelwert

liegt in dieser Probandengruppe mit 17,9 Punkten unmittelbar unter dem Punktwert (18 Punkte), ab dem von einer relevanten depressiven Symptomatik gesprochen werden kann. 45% der HIV-positiven Probanden mit RLS erreichen einen BDI-Wert über 18 Punkten. Auch Rothdach et al. (2000) berichten in einer Untersuchung an älteren Personen in Deutschland (MEMO-Studie), dass Probanden mit RLS auf der angewandten Depressionsskala (The Center of Epidemiologic Studies Depression Scale) signifikant höhere Werte erreichten als Probanden ohne RLS, sogar wenn die Frage bezüglich Schlafstörungen aus der Bewertung herausgelassen wurde. Unter den männlichen Probanden war ein hoher Depressionswert signifikant mit dem Vorhandensein des RLS verbunden. Die Autoren merken an, dass ihre Studie keine Aussage machen kann dazu, ob die Depression eine Folge des RLS ist oder schon vorlag, bevor die RLS-Symptome auftraten. Auch Saletu M et al. (2002) und Saletu B et al. (2002) berichten in ihren Untersuchungen, dass RLS-Patienten deutlich höherer Werte auf der Depressionsskala (Zung Self-Rating Depression Scale) erreichten als die Kontrollpersonen ohne RLS. Saletu M et al. (2002) berichten zudem von EEG-Veränderungen bei den RLS-Patienten gegenüber den Kontrollpersonen, die an EEG-Veränderungen erinnern, die bei Personen mit schwerer Depression (major depression) auftreten. Auch Saletu B et al. (2002) konnten bei EEG-Messungen neurophysiologische Korrelate von Depression und Angst bei RLS-Patienten nachweisen, die sich mit den Ergebnissen mittels Selbsteinschätzung auf der Depressionsskala deckten. Happe et al. (2003) berichten, dass bei Probanden, deren RLS-Symptomatik in einer kontrollierten Studie mit Gabapentin behandelt wurde, neben einer Verbesserung der subjektiven Schlafqualität eine signifikante Reduzierung der vor Behandlungsbeginn erreichten Werte auf der Depressionsskala (Zung Self-Rating Depression Scale) verzeichnet werden konnte. Dieses Ergebnis weist am Ehesten darauf hin, dass das RLS als Ursache für die deutlich erhöhten Depressionswerte bei RLS-Patienten angesehen werden kann, da unter einer erfolgreichen Behandlung des RLS ohne zusätzliche antidepressive Behandlung eine Verbesserung der depressiven Symptomatik erreicht werden kann. Auch in der vorliegenden Untersuchung ist das gehäufte Auftreten der

depressiven Symptomatik bei den HIV-positiven Probanden mit RLS gegenüber den HIV-positiven Probanden ohne RLS auf keinen der HIV-bezogenen gemessenen Parameter wie Krankheitsstadium oder antiretrovirale Behandlung zurückzuführen, da sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Probandengruppen ergeben haben. So ist am Ehesten die durch das RLS verursachte massive Beeinträchtigung der subjektiven Schlafqualität als Ursache für die depressive Symptomatik anzusehen.

Es gibt einige Einschränkungen in dieser Studie, welche in epidemiologischen Studien mit HIV-infizierten Patienten unvermeidbar sind. Wichtigste Einschränkung ist die ausschließliche Verwendung subjektiver Messinstrumente, nämlich der versandten Fragebögen, zur Beurteilung des Vorliegens eines RLS, genereller Schlafbeeinträchtigung und des Vorhandenseins von depressiven Symptomen. Eine generelle Erweiterung der Untersuchung durch ein persönliches Interview bzw. eine Untersuchung durch Personal, das in der Diagnostik des RLS geschult ist, bzw. durch psychiatrisch geschultes Personal bei der Ermittlung depressiver Symptome hätte sicherlich exaktere Daten ergeben, wäre bei dem vorliegenden Studiendesign und der erreichten Fallzahl jedoch auch mit einem enorm höheren zeitlichen und personellen Aufwand verbunden gewesen. Die meisten Patienten sind jedoch einem persönlichen Interview unterzogen worden.

Eine durch verschiedene Ursachen beeinflusste Auswahlverzerrung (selection bias) kann ebenfalls die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst haben:

- In diese Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die die HIV-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Münster aufgesucht haben. Hierdurch kann eine positive Auswahlverzerrung (selection bias) verursacht worden sein, die ein Grund für die relativ hohe Prävalenz an RLS in der hier untersuchten Patientenstichprobe sein könnte.
- Die Studie wurde überwiegend an ambulant behandelten HIV-infizierten Patienten durchgeführt.

Auch muss erwähnt werden, dass nicht für alle Patienten alle Daten verfügbar waren. Dies lag zum einen daran, dass nicht alle Probanden alle Fragebögen komplett ausgefüllt und vollständig zurückgesandt haben. Zum anderen waren auch in den Patientenakten nicht stets alle hier verwerteten Angaben vollständig zu ermitteln.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Daten dieser Studie auf das RLS als ein Problem von hoher Prävalenz bei HIV-Infektion hinweisen, das durch eine hohe subjektive Beeinträchtigung der Schlafqualität und Vermehrung der empfundenen Tagesmüdigkeit sowie durch eine ausgeprägt erhöhte Depressivität der Betroffenen gekennzeichnet ist.

5.3 Implikationen für Therapie und Forschung

Da durch die antiretrovirale Kombinationstherapie und die Prophylaxe opportunistischer Infektionen die Lebenserwartung von HIV-infizierten Patienten in den letzten Jahren immer weiter angestiegen ist, liegt in der Behandlung der Betroffenen eine zunehmende Bedeutung auf dem Erhalt und der Förderung einer angemessenen Lebensqualität. So erscheint es besonders wichtig angesichts der schwachen Datenlage, weitere epidemiologische Studien über die Häufigkeit und Art von Schlafstörungen an größeren Patientenkollektiven HIV-infizierter Personen durchzuführen. Hier sollten nach Möglichkeit neben den subjektiven Messinstrumenten wie den hier angewandten Fragebögen objektivierende Messinstrumente, z.B. polysomnographische Messungen angewandt werden. Unbedingt sollten auch Studien zur Behandlung der Schlafstörungen erfolgen.

Angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Studie erscheint es besonders wichtig, einen vermehrten Augenmerk auf das Auftreten des RLS im Rahmen der HIV-Infektion zu legen. So erscheinen weitere Studien über das RLS bei HIV-Patienten erforderlich, um dessen Ursache und Zusammenhänge

aufzuklären. Hier könnten Forschungsarbeiten auf molekularbiologischer Ebene, die Aufschlüsse über die Rolle von Neurotransmittern und beteiligten Signaltransduktionswegen geben, einen Beitrag zum generellen Verständnis der Pathophysiologie des RLS leisten, sowie Einsichten in die besonderen Abläufe beim Vorliegen einer zentralen Entzündung wie im Rahmen einer HIV-Infektion geben.

Insbesondere auch das gehäufte Auftreten einer depressiven Stimmungslage lässt es erforderlich erscheinen, dass in der Primärversorgung der HIV-Patienten der RLS-Fragebogen der IRLSSG als Instrument zur Identifizierung der RLS-Betroffenen eingeführt wird, um so durch frühzeitige Behandlung des RLS eine Verbesserung des psychischen Befundes zu erreichen. Auch die Behandlungsoptionen des RLS bei vorliegender HIV-Infektion, die Verträglichkeit der empfohlenen Medikamente mit einer antiretroviralen Medikation, sollten im Rahmen kontrollierter Medikamentenstudien erfolgen.

Da es sich bei dem RLS offensichtlich um ein häufiges Phänomen im Rahmen einer HIV-Infektion handelt, erscheint es besonders wichtig, dass das Krankheitsbild, Diagnostik und Therapieoptionen über das Feld der neurologischen Behandlung hinaus im breiten Umfeld der Primärversorgung HIV-Infizierter, insbesondere unter Allgemeinärzten und Internisten bekannt ist und auf dieser Ebene kontrollierte Studien zur Behandlung erarbeitet werden, um bislang nicht vorhandene Standards zur Behandlung RLS-betroffener HIV-Patienten zu erarbeiten.

6. Zusammenfassung

Schlafstörungen während der HIV-Infektion wurden bisher wenig untersucht, obwohl bereits seit den Anfängen der HIV-Epidemie Beobachtungen über ihr gehäuftes Auftreten während der Erkrankung vorliegen. Besonders über das Auftreten eines RLS, einer neurologischen Schlafstörung, der in epidemiologischen Studien an der Normalbevölkerung eine zunehmende Bedeutung zukommt, ist im Rahmen der HIV-Erkrankung keine Untersuchung bekannt.

Klinische Beobachtungen an neurologisch behandlungsbedürftigen HIV-infizierten Personen haben die Vermutung nahegelegt, dass das RLS in dieser Patientengruppe, ähnlich wie bei Parkinsonpatienten und Patienten mit Urämie, gehäuft auftritt.

In der hier vorgelegten Studie wurden die Daten von 97 HIV-positiven Patienten der HIV-Spezialambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster, gewonnen mittels strukturierter Interviews in einer postalischen Befragung zum Vorliegen eines RLS, das Ausmaß subjektiver Tagesschläfrigkeit und erlebter Schlafstörungen sowie zum Vorliegen depressiver Symptomatik, untersucht. Als Untersuchungsinstrumente wurden ein Fragebogen zur Abfrage der vier wesentlichen Diagnosekriterien des RLS, wie er von der IRLSSG empfohlen wird, die Schweregradskala des RLS, die ESS, der PSQI und das BDI angewandt. Die erhaltenen Daten wurden zusammen mit den Daten aus den Krankenunterlagen statistisch ausgewertet. Als Kontrollgruppe wurden 97 HIV-negative Mitarbeiter und wartende Angehörige von Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster ebenfalls mittels der oben genannten Fragebögen befragt. Das matching zwischen Probandengruppe und Kontrollgruppe erfolgte bezüglich Alter und Geschlecht der Personen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse eine signifikante Häufung des Auftretens eines RLS im Rahmen einer HIV-Infektion: 29,9% der HIV-infizierten Probanden und 6,2% der HIV-negativen Kontrollgruppe litten gemäß der Diagnosekriterien der IRLSSG an einem RLS. Die HIV-positive Probandengruppe berichtete im Vergleich zur Kontrollgruppe von deutlich erhöhter Tagesschläfrigkeit, der ESS-Wert der HIV-positiven Probanden betrug 8,9 Punkte gegenüber 6,6 Punkten bei der HIV-negativen Kontrollgruppe. Auch bei der Befragung mittels des PSQI erreichte die HIV-positive Untersuchungsgruppe mit 7,8 Punkten einen deutlich höheren Ergebniswert als die Kontrollgruppe mit 3,8 Punkten. 63% der HIV-positiven Untersuchungsgruppe erreichte einen PSQI-Wert >5 , der als Hinweis auf eine manifeste Schlafstörung zu werten ist. Bei der Befragung mittels des BDI erreichte die HIV-positive Probandengruppe einen durchschnittlichen Skalenwert von 14,3 Punkten, ein Ergebnis, das auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptomatik hinweist, gegenüber 3,6 Punkten bei der Kontrollgruppe, ein Wert, der gegen das Vorliegen depressiver Symptomatik spricht. Einen BDI-Wert >18 Punkten, der für das Vorliegen einer klinisch relevanten depressiven Symptomatik spricht, erreichten 36% der HIV-positiven Probandengruppe gegenüber 8% der HIV-negativen Kontrollgruppe.

Ein Vergleich innerhalb der HIV-positiven Untersuchungsgruppe zwischen den HIV-positiven Probanden mit RLS und ohne RLS zeigte keinerlei Korrelation des Auftretens eines RLS mit den immunologischen Daten der Patienten, dem Umstand einer antiretroviralen Behandlung oder dem Vorliegen etwaiger opportunistischer und HIV-assoziiertes Erkrankungen, insbesondere nicht mit dem Vorliegen einer HIV-assoziierten PNP. Der Vergleich zeigte jedoch, dass bei Vorliegen eines RLS bei HIV-Infektion der erreichte Wert auf der Tagesschläfrigkeitsskala, der PSQI-Wert und der Wert auf der Depressionsskala nochmals erhöht sind gegenüber den erreichten Werten bei Vorliegen einer HIV-Infektion ohne RLS. Einen ESS-Wert >10 , der für das Vorliegen einer pathologischen Hypersomnie spricht, erreichten 69% der HIV-positiven RLS-Betroffenen gegenüber 22% der HIV-positiven Probanden ohne

RLS. 90% der HIV-positiven Probanden mit RLS-Symptomatik erreichten einen PSQI-Wert >5 Punkten, der für das Vorliegen einer Schlafstörung spricht, gegenüber 52% der HIV-positiven Probanden ohne RLS. Hinweise auf eine klinisch relevante depressive Symptomatik (BDI-Wert >18 Punkten) zeigten 45% der HIV-positiven Probanden mit RLS gegenüber 32% der HIV-positiven Probanden ohne RLS.

Somit geben die Daten dieser Studie Hinweis auf das RLS als ein Problem von hoher Prävalenz bei HIV-Infektion, das mit einer deutlich erhöhten Tagesmüdigkeit, mit starker Beeinträchtigung der subjektiven Schlafqualität und ausgeprägt erhöhter Depressivität der Betroffenen einhergeht. Weitere Untersuchungen sollten an größeren Populationen HIV-infizierter Personen ebenfalls die Häufigkeit des RLS untersuchen und weiter nach möglichen pathophysiologischen Ursachen für diese Schlafstörung suchen. Besonders wichtig erscheint es, die Verbreitung des RLS bei HIV-Infektion und ein geeignetes Therapiekonzept für die Behandlung des RLS bei HIV-Infektion im Bereich der Primärversorgung HIV-infizierter Patienten bekannt zu machen.

7. Literatur

1. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide (letter). *Arch Neurol* 1982; 39: 739.
2. Allen RP, Barker PB, Wehr F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 56: 263-5.
3. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000; 1: 11-9.
4. Allen RP, Earley CJ. Restless Legs Syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 128-47.
5. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology Workshop at the National Institutes of Health, International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4:101-19.
6. ASDA. ICSD-International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual, Worcester, Minnesota: ASDA 1990.
7. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000; 54: 1609-16.
8. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961, 4: 561-571.

9. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1089-95.

10. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration* 1999, 66:440-7.

11. Brodt HR, Helm EB, Kamps BS. AIDS 1999. Diagnostik und Therapie. Steinhäuser Verlag, Köln 1999.

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

13. Centers for Disease Control. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adults and adolescents. *JAMA* 1993, 269: 729-30.

14. Chavanet PY, Giroud M, Lancon JP, Borsotti JP, Waldner-Combernoux AC, Pillon D, Maringe E, Caillot D, Portier H. Altered peripheral nerve conduction in HIV-patients. *Cancer Cetect Prev* 1988; 12:249-55.

15. Chesson AL Jr, Wise M, Davila D, Johnson S, Littner M, Anderson WM, Hartse K, Rafecas J. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the Academy of Sleep medicine. *Sleep* 1999; 22: 961-8.

16. 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: 324-8.

17. Copeland JR, Beekman AT, Dewey ME, Hooijer C, Jordan A, Lawlor BA, Lobo A, Magnusson H, Mann AH, Meller I, Prince MJ, Reischies F, Turrina C, deVries MW, Wilson KC. Depression in Europe. Geographical distribution among older people. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 312-21.
18. Cruess DG, Antoni MH, Gonzalez J, Fletcher MA, Klimas N, Duran R, Ironson G, Schneiderman N. Sleep disturbance mediates the association between psychological distress and immune status among HIV-positive men and women on combination antiretroviral therapy. *J Psychosom Res* 2003; 54: 185-89.
19. Darko DF, McCutchan JA, Kripke DF, Gillin JC, Golshan S. Fatigue, sleep disturbance, disability, and indices of progression of HIV infection. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 514-20.
20. Darko DF, Mitler MM, Henriksen SJ. Lentiviral infection, immune response peptides and sleep. *Adv Neuroimmunol* 1995; 5: 57-77.
21. Darko DF, Mitler MM, Miller JC. Growth Hormone, Fatigue, Poor Sleep, and Disability in HIV Infection. *Neuroendocrinology* 1998; 67: 317-24.
22. de Mello MT, Lauro F, Silva A, Tufik S. Incidence of periodic leg movements and the restless legs syndrome during sleep following acute physical activity in the spinal cord injury subjects. *Spinal Cord* 1996; 34: 294-6.
23. de Mello 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: 634-7.
24. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1266-70.

25. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin: Nicht erholsamer Schlaf. AWMF online, <http://www.uni-duesseldorf.de>, 2001.
26. Diaz-Ruiz O, Navarro L, Mendez-Diaz M, Galicia O, Elder JH, Sanna PP, Drucker-Colin R, Prospero-Garcia O. Inhibition of the ERK pathway prevents HIVgp 120-induced REM sleep increase. *Brain Res* 2001; 913: 78-81.
27. Dickel MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid eye movement sleep periodic leg movements in Patients with spinal cord injury. *Sleep* 1994; 17: 733-8.
28. Earley CJ. Restless Legs Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2103-9
29. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1698-1700.
30. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. IV iron treatment for RLS (abstract). *Sleep* 2001; 24: 359.
31. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868-873.
32. Enzensberger W for the German Neuro-AIDS study group (DNAA). Antiretroviral therapy (ART) from a neurological point of view. *Eur J Med Res* 1999; 4: 456-62.
33. Epstein LJ, Strollo PJ Jr, Donegan RB, Delmar J, Hendrix C, Westbrook PR. Obstructive sleep apnea in patients with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Sleep* 1995; 18: 368-76.

34. Ferini-Strambi L, Oldani A, Tirloni G, Zucconi M, Castagna A, Lazzarin A, Smirne S. Slow wave sleep and cyclic alternating pattern (CAP) in HIV-infected asymptomatic men. *Sleep* 1995; 18: 446-50.
35. Gemma C, Opp MR. Human immunodeficiency virus glycoproteins 160 and 41 alter sleep and brain temperature of rats. *J Neuroimmunol* 1999; 97: 94-101.
36. Gupta P, Hening W, Rahman K, Walters A, Chokroverty S. Periodic limb movements (PLMS) in a patient with multiple sclerosis and central sleep apnea: independent right and left leg movement periods suggest lateralized PLM oscillators (abstract). *Sleep Res* 1996; 25: 417.
37. Happe S, Sauter C, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003; 48:82-6.
38. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (BDI). Huber, Bern 1994.
39. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchiatti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep* 1999; 22:970-99.
40. Hening WA, Walters AS, Chokroverty S, Truong D. Are there dual oscillators producing dyskinesias of the arms and legs in the restless legs syndrome (RLS)? *Muscle Nerve* 1998; 12: 751.
41. Hoffmann C, Kamps BS (Hrsg.). HIV.Net 2003.WWW.hiv.net. Steinhäuser Verlag, Wuppertal 2003.
42. Hui DS, Wong TY, Ko FW, Li TS, Choy DK, Wong KK, Szeto CC, Lui SF, Li PK. Prevalence of sleep disturbances in Chinese patients with end-stage renal

failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 783-8.

43. Husstedt IW, Evers S, Stögbauer F, Schuierer G. Neurologische Manifestationen der HIV-1-Infektion/AIDS. In: Husstedt IW (Hrsg.). *HIV und AIDS. Fachspezifische Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin/Heidelberg 1998: 206-78.

44. Husstedt IW, Böckenholt S, Kammer-Suhr B, Evers S. Schmerztherapie bei HIV-assoziiertes Polyneuropathie. *Schmerz* 2001; 15: 138-46.

45. Jacobi F, Hofler M, Meister W, Wittchen HU. Prevalence, detection and prescribing behavior in depressive syndromes. A German federal family physician study. *Nervenarzt* 2002; 73: 651-8.

46. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.

47. 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: 717-23.

48. Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep* 1997; 20: 1105-10.

49. Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bédard MA. Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: pathophysiology and treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 456-63.

50. Norman SE, Chediak AD, Kiel M, Cohn MA. Sleep disturbance in HIV-infected homosexual men. *AIDS* 1990; 4: 775-81.

51. Norman SE, Chediak AD, Freeman C, Kiel M, Mendez A, Duncan R, Simoneau J, Nolan B. Sleep disturbances in men with asymptomatic human immunodeficiency (HIV) infection. *Sleep* 1992; 15:150-5.
52. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002; 53: 547-54.
53. O`Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994; 23: 200-3.
54. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002; 59: 421-4.
55. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2137-41.
56. Pitagoras de Mattos J, Oliveira M, Andre C. Painful legs and moving toes associated with neuropathy in HIV-infected patients. *Mov Disord* 1999; 14: 1053-4
57. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Neurology* 2000; 54: 1064-8.
58. Rubinstein ML, Selwyn A. High Prevalence of Insomnia in an Outpatient Population With HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19:260-65.
59. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO. An FDOPA PET study in Patients with periodic limb movement disorder and restless leg syndrome. *Neurology* 2000; 54: 502-4.

60. Saletu B, Anderer P, Saletu M, Hauer C, Lindeck-Pozza L, Saletu-Zyhlarz G. EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls. *Sleep Med* 2002; 3 Suppl: S35-42.
61. Saletu M, Anderer P, Saletu B, Lindeck-Pozza L, Hauer C, Saletu-Zyhlarz G. EEG mapping in patients with restless legs syndrome as compared with normal controls. *Psychiatry Res* 2002; 115: 49-61.
62. Sanchez-Alavez M, Criado J, Gomez-Chavarin M, Jimenez-Anguiano A, Navarro L, Diaz-Ruiz O, Galicia O, Sanchez-Narvaez F, Murillo-Rodriguez E, Henriksen SJ, Elder JH, Prospero-Garcia O. HIV- and FIV-Derived gp 120 Alter Spatial Memory, LTP and Sleep in Rats. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 384-94.
63. 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* 1995a; 99: 187-93.
64. 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* 1995b; 245: 8-10.
65. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21: 371-7.
66. Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2002; 196: 33-6.

67. Trenkwalder C, Wetter TC, Stiasny K, Clarenbach P. Restless-legs-Syndrom und „periodic limb movements in sleep“. *Nervenarzt* 2001; 72: 425-36.
68. Turjanski N, Lees A, Brooks D. Dopaminergic dysfunction in patients with restless legs: (18F) dopa and (1C) raclopride PET studies (abstract). *Neurology* 1998; 50(suppl 4): A391.
69. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52: 932-7.
70. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001a; 16: 1159-63.
71. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Restless Legs Syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001b; 46: 17-9.
72. Walters AS. Towards a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10: 634-42.
73. Wetter TC, Linke R, Eisensehr I, Noachtar S, Tatsch K, Trenkwalder C. Iodine-123-IPT SPECT imaging in idiopathic restless legs syndrome: preliminary findings (abstract). *Sleep* 2000; A130.
74. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, Medori R, Rubin M, Oertel WH, Trenkwalder C. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52: 944-50.

75. White JL, Darko DF, Brown SJ, Miller JC, Hayduk R, Kelly T, Mitler MM. Early central nervous system response to HIV infection: sleep distortion and cognitive-motor decrements. *AIDS* 1995; 9: 1043-50.
76. Wiegand M, Moller AA, Schreiber W, Krieg JC, Fuchs D, Wachter H, Holsboer F. Nocturnal sleep EEG in patients with HIV infection. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991a; 240: 153-8.
77. Wiegand M, Moller AA, Schreiber W, Krieg JC, Holsboer F. Alterations of nocturnal sleep in patients with HIV infection. *Acta Neurol Scand* 1991b; 83:141-2.
78. Williams KC, Hickey WF. Central Nervous System Damage, Monocytes and Macrophages, and Neurological Disorders in AIDS. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 537-62.
79. Wittchen HU, Pittrow D. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 Study. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17 Suppl: S1-11.
80. Wong DF, Wagner HN Jr, Dannals R, Links JM, Frost JJ, Ravert HT, Wilson AA, Rosenbaum AE, Gjedde A, Douglass KH, et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* 1984; 226: 1393-6.
81. www.DGSM.de
82. www.rki.de
83. www.unaids.org

84. Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci* 1991; 104:13-8.

8. Lebenslauf

Lotte Kundmüller

Geboren am	06.03.1969
Geburtsort	Lippstadt
Eltern	Hans-Richard Kundmüller, Kaufmann Margarete Weitekamp, Erzieherin
Familienstand	verheiratet seit 2001 mit Dr. med. Joachim Schwäble 2 Kinder: Sarah Elisabeth, geb. 01.04.2002 und Katharina Sophie, geb. 28.05.2004
Schulbildung	1975-1979 Grundschule in Lippstadt, nach Umzug in Weinstadt 1979-1989 Remstal-Gymnasium Weinstadt
Studium	1990-1998 Eberhard-Karls-Universität Tübingen 1992 Ärztliche Vorprüfung 1993 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1996 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1998 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1996-1997 Auslandsstudienjahr an der Brown University, Providence, Rhode Island, USA. Fachbereiche Soziologie und Pädagogik 1997-1998 Praktisches Jahr an den Städtischen Kliniken Esslingen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, Wahlbereich Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin
Ärztliche Tätigkeit	1998-2000 Ärztin im Praktikum an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Bürgerhospitals Stuttgart Seit 2000 Weiterbildungsassistentin an der Westfälischen Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Münster
Elternzeit	seit April 2002

9. Anhang

9.1 Epworth Sleepiness Scale

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken**
1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

9.2 RLS- Fragebogen

1

Fragebogen zu Schlafstörungen durch ruhelose Beine

1. **Haben Sie Missempfindungen wie Kribbeln, Ameisenlaufen oder Schmerzen an den Beinen verbunden mit einem Bewegungsdrang?**

ja nein weiß nicht

2. **Treten diese Symptome nur in Ruhe bzw. beim Einschlafen auf und lassen sie sich durch Bewegung bessern?**

ja nein weiß nicht

3. **Sind diese Symptome abends oder nachts schlimmer als morgens?**

ja nein weiß nicht

(Sollten Sie die vorangegangenen drei Fragen alle mit „ja“ beantwortet haben, bitten wir Sie, in Anschluß an diesen Fragebogen auch den Fragebogen „Restless-legs-syndrome Severity Scale“ zu beantworten.)

4. **Wenn ja, wie häufig treten die Symptome auf?**

an 6-7 Tagen pro Woche
 an 4-5 Tagen pro Woche
 an 2-3 Tagen pro Woche
 an 1 Tag pro Woche
 ca. 1-3 mal pro Woche
 weniger als 1 mal pro Woche

5. **Sind diese Symptome stark genug, um ein Medikament einzunehmen, das Ihre Beschwerden wirkungsvoll bessern würde?**

ja nein weiß nicht

6. **Hat noch je mand in der Familie (Eltern/Geschwister/Kinder) ähnliche Beschwerden?**

ja nein weiß nicht Wenn ja, wer? _____

7. **Wann traten bei Ihnen diese Symptome das erste Mal auf? _____**

8. Können Sie wegen der komischen Gefühle in den Beinen schlecht einschlafen?

ja nein weiß nicht

9. Können Sie wegen der komischen Gefühle in den Beinen schlecht durchschlafen?

ja nein weiß nicht

10. Stören Sie die komischen Gefühle in den Beinen?

ja nein weiß nicht

11. Sind Sie am Tage häufig unausgeschlafen und müde?

ja nein weiß nicht

12. Haben Sie gelegentlich Wadenkrämpfe?

ja nein weiß nicht Wenn ja, wie häufig? _____

13. Haben Sie gelegentlich andere Missempfindungen oder Schmerzen in den Beinen?

ja nein weiß nicht Wenn ja, was für welche? _____

14. Hat Ihnen jemand gesagt, dass Sie schnarchen?

ja nein weiß nicht

15. Konnte jemand bei Ihnen unwillkürliche Bewegungen der Beine in der Nacht beobachten?

ja nein weiß nicht Wenn ja, wie häufig? _____

9.3 RLS-SS Fragebogen

1

Fragebogen „Restless-Legs-Syndrome Severity Scale“

(Bitte nur ausfüllen, wenn Sie beim „Fragebogen zu Schlafstörungen durch unruhige Beine“ die Fragen 1,2 und 3 alle mit „ja“ beantwortet haben.)

1. Wie beurteilen Sie Ihre Beschwerden in Beinen oder Armen aufgrund des Syndroms der unruhigen Beine insgesamt?

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = gering
- 2 = mäßig
- 3 = stark
- 4 = sehr stark

2. Wie stark empfinden Sie insgesamt den Zwang, sich wegen des Syndroms der unruhigen Beine bewegen zu müssen?

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = gering
- 2 = mäßig
- 3 = stark
- 4 = sehr stark

3. Wie stark bessern sich insgesamt Ihre durch das Syndrom der unruhigen Beine bedingten Beschwerden in Armen und Beinen durch Herumlaufen?

- 0 = keine Beschwerden, Frage nicht zutreffend
- 1 = (nahezu) völlige Besserung
- 2 = mäßige Besserung
- 3 = geringe Besserung
- 4 = keine Besserung

4. Wie stark sind Ihre Schlafstörungen aufgrund der Symptome des Syndroms der unruhigen Beine insgesamt?

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = gering
- 2 = mäßig
- 3 = stark
- 4 = sehr stark

5. Wie ausgeprägt ist Ihre Müdigkeit oder Schläfrigkeit aufgrund Ihrer Symptome des Syndroms der unruhigen Beine?

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = gering
- 2 = mäßig
- 3 = stark
- 4 = sehr stark

6. Wie schwer ist Ihr Syndrom der unruhigen Beine insgesamt?

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = gering
- 2 = mäßig
- 3 = stark
- 4 = sehr stark

7. Wie oft treten bei Ihnen Symptome des Syndroms der unruhigen Beine auf?

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = gering (an 1 Tag pro Woche oder seltener)
- 2 = mäßig (an 2-3 Tagen pro Woche)
- 3 = schwer (an 4-5- Tagen pro Woche)
- 4 = sehr schwer (an 6-7 Tagen pro Woche)

8. Wenn bei Ihnen die Symptome des Syndroms der unruhigen Beine auftreten, wie schwer sind diese an einem durchschnittlichen Tag?

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = gering (weniger als 1 Std. pro 24 Std.)
- 2 = mäßig (1-3 Std. pro 24 Std.)
- 3 = schwer (3-8 Std. pro 24 Std.)
- 4 = sehr schwer (8 Std. oder mehr pro 24 Std.)

9. Wie stark wirken sich die Symptome Ihres Syndroms der unruhigen Beine insgesamt auf Ihre Alltagsaktivitäten aus, etwa auf Ihr Familienleben, Ihr häusliches Umfeld, Ihre Kontakte zu Freunden und Bekannten oder Ihre berufliche Arbeit?

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = gering
- 2 = mäßig
- 3 = stark
- 4 = sehr stark

10. Wie stark wird Ihre Stimmungslage von dem Syndrom der unruhigen Beine beeinflusst, z.B. Verärgerung, Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, Ängstlichkeit oder Gereiztheit?

- 0 = nicht vorhanden
- 1 = gering
- 2 = mäßig
- 3 = stark
- 4 = sehr stark

9.4 PSQI Fragebogen

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *nur während der letzten vier Wochen*. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen? | übliche Uhrzeit: |
| 2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind? | in Minuten: |
| 3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden? | übliche Uhrzeit: |
| 4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.) | Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht: |

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...
- | | |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten? | <input type="radio"/> Während der letzten vier Wochen gar nicht
<input type="radio"/> Weniger als einmal pro Woche
<input type="radio"/> Einmal oder zweimal pro Woche
<input type="radio"/> Dreimal oder häufiger pro Woche |
| b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind? | <input type="radio"/> Während der letzten vier Wochen gar nicht
<input type="radio"/> Weniger als einmal pro Woche
<input type="radio"/> Einmal oder zweimal pro Woche
<input type="radio"/> Dreimal oder häufiger pro Woche |
| c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen? | <input type="radio"/> Während der letzten vier Wochen gar nicht
<input type="radio"/> Weniger als einmal pro Woche
<input type="radio"/> Einmal oder zweimal pro Woche
<input type="radio"/> Dreimal oder häufiger pro Woche |

- d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
- e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
- f) ... weil Ihnen zu kalt war?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
- g) ... weil Ihnen zu warm war?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
- h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
- i) ... weil Sie Schmerzen hatten?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
- j) ... aus anderen Gründen?
- Bitte beschreiben:
- Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche
6. **Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?**
- Sehr gut
 Ziemlich gut
 Ziemlich schlecht
 Sehr schlecht

7. **Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. **Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. **Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?**

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. **Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?**

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) **Lautes Schnarchen**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) **Lange Atempausen während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) **Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: weiblich
 männlich

Beruf: Schüler/Student(in)
 Arbeiter(in)

Rentner(in)
 selbständig
 Angestellte(r)
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)

9.5 BDI-Fragebogen

BDI

Name: _____

Geschlecht: _____

Geburtsdatum: _____

Ausfülldatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt,
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

_____ Subtotal Seite 1

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszu- sehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.
- 3 Ich finde mich häßlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

JA NEIN

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

_____ Subtotal Seite 2

_____ Subtotal Seite 1

_____ Summenwert