

**Die REM-Schlafstörung als
Früh- und Progressionsmarker
der Parkinsonerkrankung**

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

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

vorgelegt von

Philipp, Natalie

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Wildgruber

„Zwei Idioten – eine Seele“

Für Katja Sons

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| Abbildungsverzeichnis | IV |
| Tabellenverzeichnis | V |
| Abkürzungsverzeichnis | VI |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom: Klinik und Diagnose | 2 |
| 1.2 Ätiologie und Pathogenese | 3 |
| 1.3 Früherkennung des IPS | 6 |
| 1.3.1 Risikofaktoren und Prodromalmarker | 8 |
| 1.3.1.1 Hyperechogenität der Substantia nigra in der transkraniellen Sonographie (transcranial sonography = TCS)..... | 8 |
| 1.3.1.2 Demographische Risikofaktoren | 10 |
| Alter..... | 10 |
| Geschlecht | 10 |
| Positive Familienanamnese für das IPS..... | 10 |
| 1.3.1.3 Zusätzliche Risikofaktoren | 11 |
| 1.3.2 Motorische Frühsymptome | 11 |
| 1.3.3 Nicht-motorische Frühsymptome..... | 12 |
| 1.3.3.1 Olfaktorische Dysfunktion | 12 |
| 1.3.3.2 Depression..... | 12 |
| 1.3.3.3 Autonome Dysfunktion..... | 13 |
| 1.4 RBD | 13 |
| 1.4.1 Klinik und Diagnose..... | 13 |
| 1.4.2 Ätiologie und Pathogenese | 16 |
| 1.4.3 Die RBD als prodromaler Marker des IPS..... | 17 |
| 1.4.4 Die ambulante Schlafableitung als alternativer Diagnoseansatz..... | 18 |
| 1.5 Zielsetzung und Fragestellung | 19 |
| 2. Materialien, Geräte und Methoden | 21 |
| 2.1 Studiendesign | 21 |
| 2.2 Probanden | 21 |
| 2.2.1 Rekrutierung..... | 21 |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 2.2.2 Untersuchungsgruppen | 22 |
| 2.2.2.1 Probanden mit IPS..... | 22 |
| 2.2.2.2 Probanden mit Hochrisikoprofil (SN+)..... | 22 |
| 2.2.2.3 Kontrollen | 23 |
| 2.2.3 Genehmigung der Ethikkommission und Einverständniserklärung der Probanden..... | 23 |
| 2.3 Material | 24 |
| 2.3.1 Transkranielle Sonographie | 24 |
| 2.3.2 Klinische Untersuchungen..... | 26 |
| 2.3.2.1 Neurologische Untersuchung und Anamnese | 26 |
| 2.3.2.2 Überprüfung der Riechleistung | 27 |
| 2.3.3 Ambulante Schlafableitung..... | 27 |
| 2.3.3.1 Messsystem und Messmethode | 28 |
| 2.3.3.2 Gerätebedienung | 28 |
| 2.3.3.3 Kriterien zur Bestimmung von REM-Phasen | 31 |
| 2.3.3.4 Kriterien für atone und nicht atone REM-Phasen..... | 31 |
| 2.3.4 Fragebögen..... | 31 |
| 2.3.4.1 Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) | 31 |
| 2.3.4.2 REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire..... | 32 |
| 2.3.4.3 Fragebogen am Morgen nach der Schlafmessung | 33 |
| 2.4 Durchführung und Studienablauf | 33 |
| 2.5 Untersuchungen, die nicht Gegenstand der Analyse sind | 35 |
| 2.6 Datenanalyse und statistische Auswertung | 35 |
| 3. Ergebnisse | 37 |
| 3.1 Ausschluss von Probanden | 37 |
| 3.1.1 Erstuntersuchung | 37 |
| 3.1.2 Verlaufsuntersuchung | 37 |
| 3.2 Charakterisierung der Probandengruppen..... | 38 |
| 3.3 Beeinträchtigung des Schlafprofils durch Medikamenteneinnahme..... | 41 |
| 3.4 Einfluss der ambulanten Schlafableitung auf die Schlafqualität..... | 42 |
| 3.5 Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung..... | 43 |
| 3.5.1 Anzahl der REM-Phasen..... | 47 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.5.2 | EMG-Niveau..... | 50 |
| 3.5.3 | Accelerometer-Aktivität | 57 |
| 3.5.3.1 | Hand-Aktivität | 57 |
| 3.5.3.2 | Fuß-Aktivität..... | 58 |
| 3.6 | Fragebögen | 59 |
| 3.6.1 | Ergebnisse der Parkinson's Disease Sleep Scale..... | 59 |
| 3.6.2 | Ergebnisse des REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire..... | 60 |
| 4. | Diskussion | 63 |
| 4.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 63 |
| 4.2 | Interpretation der Ergebnisse..... | 64 |
| 4.2.1 | Die RBD als Frühmarker des IPS..... | 64 |
| 4.2.1.1 | Gruppenunterschiede in der Erstuntersuchung | 64 |
| 4.2.1.2 | Gruppenunterschiede im Verlauf | 67 |
| 4.2.2 | Fragebögen..... | 70 |
| 4.2.2.1 | PDSS | 70 |
| 4.2.2.2 | RBDSQ..... | 71 |
| 4.3 | Limitationen der Arbeit..... | 72 |
| 4.4 | Fazit und Ausblick..... | 75 |
| 5. | Zusammenfassung..... | 78 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 81 |
| 7. | Erklärung zum Eigenanteil | 94 |
| 8. | Anhang | 96 |
| | Fragebogen am Morgen nach der Schlafmessung | 96 |
| 9. | Danksagung..... | 97 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr | 3 |
| Abbildung 2: Vereinfachter Krankheitsverlauf anhand der Braak-Stadien | 5 |
| Abbildung 3: Typischer REM-Schlaf | 14 |
| Abbildung 4: Transkranielle Sonographie | 25 |
| Abbildung 5: Anlegen des Schlaf-EEGs | 30 |
| Abbildung 6: exemplarischer Tagesablauf | 34 |
| Abbildung 7: Probandenausschluss bei Erst- und Verlaufsuntersuchung | 38 |
| Abbildung 8: University of Pennsylvania Smell Identification Test im Gruppenvergleich | 41 |
| Abbildung 9: Gesamtzahl der REM-Schlafphasen in der Erstuntersuchung | 47 |
| Abbildung 10: Gesamtzahl der REM-Schlafphasen im Verlauf | 48 |
| Abbildung 11: Verteilung der Probanden mit nicht-atonen REM-Phasen | 49 |
| Abbildung 12: Aktivitätsniveau der Referenzphasen in der Erstuntersuchung . | 50 |
| Abbildung 13: Aktivitätsniveau der Referenzphasen im Verlauf | 51 |
| Abbildung 14: Aktivitätsniveau atoner REM-Phasen in der Erstuntersuchung . | 52 |
| Abbildung 15: Aktivitätsniveau atoner REM-Phasen im Verlauf | 53 |
| Abbildung 16: Aktivitätsniveau nicht-atoner REM-Phasen in der Erstuntersuchung | 54 |
| Abbildung 17: Aktivitätsniveau nicht-atoner REM-Phasen in der Verlaufsuntersuchung | 55 |
| Abbildung 18: Quantileneinteilung des EMG-Niveaus in der Erstuntersuchung | 56 |
| Abbildung 19: Quantileneinteilung des EMG-Niveaus in der Verlaufsuntersuchung | 57 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Charakterisierung der Studiengruppen | 39 |
| Tabelle 2: Medikamenteneinnahme | 42 |
| Tabelle 3: Fragebogen nach der ambulanten Schlafableitung | 43 |
| Tabelle 4: REM-Phasen und EMG-Niveau in der ambulanten Schlafableitung | 45 |
| Tabelle 5: Accelerometer-Aktivität in der ambulanten Schlafableitung..... | 46 |
| Tabelle 6: Ergebnisse der PDSS..... | 59 |
| Tabelle 7: Ergebnisse des RBDSQ | 61 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|-----------|--|
| DatScan | Dopamintransport-Szintigraphie |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMG | Elektromyelogramm |
| EOG | Elektrookulogramm |
| HAAS | Honolulu-Asia Aging Study |
| HHP | Honolulu Heart Program |
| Hz | Hertz |
| IPS | Idiopathisches Parkinsonyndrom |
| L-Dopa | L-3,4-Dihydroxyphenylalanin |
| MDS-UPDRS | Movement Disorder Society - sponsored revision of the Unified Parkinson's disease rating scale |
| MHz | Megahertz |
| MMST | Mini-Mental-Status-Test |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| PARS | Parkinson associated risk study |
| PD | Parkinson's Disease |
| PDSS | Parkinson's Disease Sleep Scale |
| PET | Positronen-Emissionstomographie |
| PMPP | The Progression Markers in the Pre-motor Phase of Parkinson's disease |
| PRIPS | Prospective Validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndrome |
| RBD | REM Sleep Behaviour Disorder (REM-Schlafstörung) |
| RBDSQ | REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire |
| REM | Rapid Eye Movement |
| SN | Substantia nigra |
| SN+ | Vergrößerte Substantia nigra = Hochrisikoprofil |
| SPECT | Single-Photon Emission Computed Tomography |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|--|
| TCS | Transkranielle Sonografie (transcranial sonography) |
| UKBB | United Kingdom Brain Bank |
| TREND | Tübinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale |
| UPSIT | University of Pennsylvania Smell Identification Test |
| % | Prozent |
| ¹⁸ F-Dopa | Fluorine-18-L-Dihydroxyphenylalanin |

1. EINLEITUNG

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) gilt als die zweithäufigste neurologische Erkrankung nach Morbus Alzheimer (Nussbaum & Ellis, 2003). Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter. So zeigt sich im Alter zwischen 65 und 69 Jahren eine Prävalenz von 0,6%, während sie in der Altersgruppe der 85 bis 89-jährigen bereits auf 2,6% gestiegen ist (de Rijk et al., 2000). Durch den demographischen Wandel unserer Gesellschaft, der auf ein immer häufigeres Auftreten der Erkrankung bei verlängerter Krankheitsdauer schließen lässt, steigt zunehmend das Interesse an verbesserten Therapien.

Motorische Symptome sind für die Diagnosestellung des IPS entscheidend (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992). Wenn diese auftreten, ist der neurodegenerative Prozess jedoch meist bereits weit fortgeschritten und der Einsatz verfügbarer neuroprotektiver Therapien oftmals wenig erfolgreich (G. Becker, 2003). Vor diesem Hintergrund fällt der frühestmöglichen Erkennung der Erkrankung große Bedeutung zu, um frühzeitig mit der Therapie beginnen zu können und den Krankheitsverlauf damit positiv zu modulieren.

Aus zahlreichen Studien geht mittlerweile hervor, dass der Krankheitsprozess scheinbar lange vor dem Auftreten motorischer Symptome und damit der formalen Möglichkeit der Diagnosestellung beginnt (Gaig & Tolosa, 2009; Stern & Siderowf, 2010). Der Ausdruck „Prodromale Marker“ wurde dabei für klinische Merkmale eingeführt, die häufig bei Patienten noch vor Diagnosestellung des IPS auftreten und als frühes Anzeichen der voranschreitenden Neurodegeneration gewertet werden können. Das Konzept zur Früherkennung eines IPS zielt darauf ab, das Potential prodromaler Marker und Risikofaktoren in Bezug auf die Vorhersagekraft des Auftretens einer Parkinson-Erkrankung zu erkennen (Berg, 2006a). Da bislang kein einzelner Marker mit ausreichender Trennschärfe gefunden wurde, ist das momentane Ziel der Forschung, Kombinationen verschiedener prodromaler Marker zu finden, die verlässlich auf das Auftreten einer Parkinson-Erkrankung hinweisen (Postuma, Gagnon, & Montplaisir, 2010).

1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom: Klinik und Diagnose

Zu den Kardinalsymptomen, anhand derer die Diagnose eines IPS zu stellen ist, zählen

- Bradykinese: Verlangsamung und/oder Hypokinese: Amplitudenminderung der Willkürbewegungen, verminderte Mimik und kleinschrittiger Gang
- Rigor: Tonuserhöhung der Muskulatur und damit einhergehende Muskelsteifigkeit
- Tremor: Zittern, in der Regel der distalen Extremitäten in Ruhe mit einer Frequenz von vier bis sechs pro Sekunde, das willkürlich oft kurzfristig unterdrückt werden kann.

Diese klassische Symptomentrias wurde bereits 1817 von James Parkinson in seiner Abhandlung „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben (Parkinson, 2002).

Im Krankheitsverlauf kommt es häufig zusätzlich zu einem weiteren Kardinalsymptom, der posturalen Instabilität (Smania et al., 2010). Darunter versteht man die Unfähigkeit der Erkrankten bei vertikalen Auslenkungen der Körperachse das Gleichgewicht zu halten.

Nach den Diagnosekriterien für ein IPS, diagnostiziert anhand der Kriterien der United Kingdom Brain Bank (UKBB), muss eine Bradykinese und zusätzlich mindestens ein weiteres Kardinalsymptom vorliegen (Reichmann, 2010). Als diagnoseunterstützende Kriterien gelten der einseitige bzw. asymmetrische Beginn der Symptomatik, der fortschreitende asymmetrische Verlauf, das progrediente Fortschreiten der Erkrankung und gutes Ansprechen auf die Medikation mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) (Hughes, Ben-Shlomo, Daniel, & Lees, 1992). Um die Diagnose endgültig zu stellen, müssen atypische Parkinsonsyndrome und andere Erkrankungen, die einen Parkinsonismus auslösen können, ausgeschlossen werden.

Wie wichtig die motorischen Symptome im Rahmen der Krankheitserkennung sind, zeigt auch die einfache und gebräuchliche Einteilung des Schweregrads

nach Hoehn und Yahr, die nur die motorische Beeinträchtigung durch das IPS berücksichtigt (Hoehn & Yahr, 1967). Nicht-motorische Symptome werden hier nicht einbezogen.

| | |
|--------------------|--|
| Stadium 0 | Keine Anzeichen der Erkrankung |
| Stadium 1 | Einseitige Erkrankung |
| Stadium 1-2 | Einseitige Erkrankung mit Beteiligung der Körperachse |
| Stadium 2 | Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung |
| Stadium 2-3 | Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest (Prüfung der Standsicherheit durch ruckartigen Zug an den Schultern des Patienten nach hinten) |
| Stadium 3 | Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung (Leichte Haltungsinstabilität, körperlich noch unabhängig) |
| Stadium 4 | Starke Behinderung, Laufen und Stehen jedoch ohne Hilfe möglich |
| Stadium 5 | Der Patient ist ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig |

Abbildung 1: Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Den motorischen Symptomen des IPS liegt der fortschreitende Untergang melaninhaltiger Zellen in der Substantia nigra (SN) des Mittelhirns zugrunde, welcher zu einem Dopaminmangel führt. Der Verlust neuronaler Zellen mit zunehmendem Alter wurde 1894 erstmals von Hodge beschrieben und stellt bis zu einem gewissen Grad wahrscheinlich den physiologischen Alterungsprozess dar (Hodge, 1894). Fearnley und Kollegen beschrieben 1991, dass durch den Alterungsprozess in der SN ein linearer Verlust dopaminergener Zellen insbesondere im medialen und dorsalen Anteil der Pars compacta erfolgt. Im Falle eines IPS zeigte sich der Verlust jedoch exponentiell und insbesondere im ventrolateralen Teil der Pars compacta, welcher durch den Alterungsprozess weitgehend verschont bleibt (Fearnley & Lees, 1990). Dies verdeutlicht, dass neben dem Alter auch andere Faktoren einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben müssen. Es wird ein multifaktorielles Geschehen für die Entstehung eines IPS angenommen, das genetische, infektiöse, traumatische, autoimmune und umweltbedingte Faktoren einbezieht (Semchuk, Love, & Lee, 1993; C. A. Taylor et al., 1999). Erst wenn etwa 60% der dopaminergen Neurone in der SN degeneriert sind, wird die Erkrankung klinisch so auffällig, dass die Diagnose IPS gestellt werden kann (G. Becker et al., 2002).

Einleitung

Histopathologisch finden sich vor allem intrazellulär Ablagerungen von α -Synuclein, Ubiquitin und Neurofilamenten, die nach ihrem Erstbeschreiber als Lewy-Körper bezeichnet werden (Gibb & Lees, 1989). Häufig kann auch eine Entzündungsreaktion mit Einwanderung von T-Zellen und Akkumulation von Gliazellen und Astrozyten in und um die SN beobachtet werden. Durch die Abgabe potenziell schädlicher Substanzen wie Cytokinen durch die Gliazellen kann der Degenerationsprozess weiter vorangetrieben werden (Phani, Loike, & Przedborski, 2012).

Doch nicht nur in der SN findet das Krankheitsgeschehen des IPS statt. Braak und Kollegen führten ein Einteilungsschema ein, das sechs Krankheitsstadien beschreibt (Braak, Ghebremedhin, Rub, Bratzke, & Del Tredici, 2004). In den Stadien eins und zwei sind zunächst der untere Hirnstamm und der Bulbus olfactorius von den Degenerationsprozessen betroffen. Von hier steigt der Erkrankungsprozess weiter ins Mittelhirn auf, auch die SN wird nun in den Krankheitsprozess einbezogen (Stadien drei und vier). Im weiteren Verlauf werden auch Strukturen des Neokortex betroffen (Stadien fünf und sechs). Dies verdeutlicht auch den klinischen Krankheitsverlauf anhand der Topographie betroffener Hirnstrukturen. In den Stadien eins und zwei dominieren prämotorische Symptome wie Schlafstörungen, Störungen des Geruchssinns, autonome Funktionsstörungen und Depression. Erst in den Stadien drei und vier tritt durch die Degeneration der SN und dem daraus resultierenden Dopamindefizit die motorische Symptomatik in Erscheinung, die für die Diagnosestellung eine zentrale Bedeutung hat. In den Stadien fünf und sechs zeigt sich das Vollbild des IPS mit oftmals auftretender Demenz. Der vereinfachte Krankheitsverlauf anhand der Braak-Stadien ist in Abbildung 2 dargestellt.

Einleitung

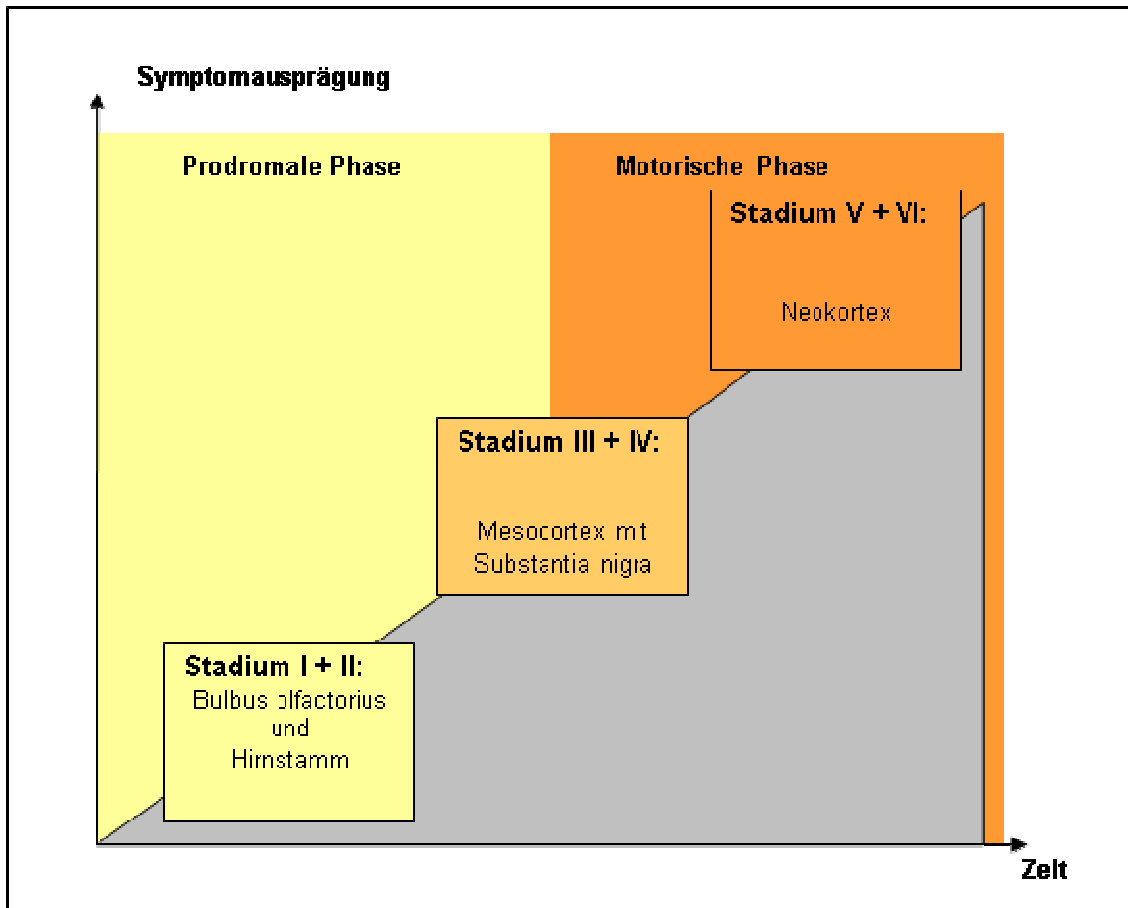


Abbildung 2: Vereinfachter Krankheitsverlauf anhand der Braak-Stadien

Obwohl das Modell nach Braak unter Berücksichtigung einiger Ausnahmen und Abänderungen größtenteils Anerkennung findet (Dickson, Uchikado, Fujishiro, & Tsuboi, 2010; Halliday, Hely, Reid, & Morris, 2008), sind Einschränkungen zu nennen. Wie bereits beschrieben wird für das IPS ein multifaktorielles Geschehen angenommen. Nicht bei allen Patienten folgt das Krankheitsgeschehen diesem festen Verlaufsmuster. Die Ablagerung von α -Synuklein, die der Einteilung nach Braak zugrunde liegt, korreliert nicht zwangsläufig mit dem Schweregrad der Erkrankung (Parkkinen, Pirtila, & Alafuzoff, 2008).

Trotz dieser Einschränkungen wird das Modell nach Braak dieser Arbeit zugrunde gelegt, da die Erkenntnis, dass Hirnstrukturen außerhalb der SN in den Krankheitsprozess einbezogen sind, wichtige Grundlage für die Erkennung prodromaler Marker ist und es den pathologischen Prozess mit dem Auftreten klinischer Symptome verknüpft.

1.3 Früherkennung des IPS

Frühe Anzeichen des IPS rücken immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses und werden immer besser verstanden. Dabei stellt sich die Frage nach dem Erstellen eines Risikoprofils, das das Auftreten eines IPS im Verlauf möglichst wahrscheinlich macht und damit den Ansatzpunkt für eine neuroprotektive Behandlung noch vor Auftreten motorischer Symptome bietet. Da viele Frühzeichen unspezifisch sind und auch in der Allgemeinbevölkerung vorkommen, ist das Erstellen eines verlässlichen Risikoprofils eine komplexe Herausforderung (G. Becker et al., 2002; Lang, 2011).

Um frühe Anzeichen der Erkrankung zu erkennen, bedarf es Studien mit einer Vielzahl an Probanden, die die Allgemeinbevölkerung widerspiegeln und innerhalb derer die Sensitivität einzelner Marker geprüft und die Konversion zum IPS als Endpunkt betrachtet werden kann. Im Folgenden soll eine Auswahl von Studien mit unterschiedlichen Ansätzen vorgestellt werden.

Mit 8006 Probanden amerikanisch-japanischen Ursprungs, die zwischen 1900 und 1919 geboren wurden, begann im Jahre 1965 mit dem Honolulu Heart Program (HHP) eine der größten Verlaufsstudien (Kagan et al., 1974). Diese Studie wurde 1991 als Honolulu-Asia Aging Study (HAAS) fortgesetzt, die auch Augenmerk auf mögliche prodromale Marker des IPS legt. Dabei wurden als potentielle prodromale Faktoren Hyposmie, stark ausgeprägte Müdigkeit tagsüber, Obstipation und eine langsame Reaktionszeit gefunden (Abbott et al., 2001; Abbott et al., 2005; Ross et al., 2008). Es zeigte aber kein Marker alleine betrachtet eine ausreichende Sensitivität für die Vorhersage eines IPS (Berg, Marek, Ross, & Poewe, 2012).

Eine weitere prospektive Studie zur Überprüfung möglicher prä-motorischer Marker ist die PRIPS-Studie (Prospective Validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndromes), die in Tübingen, Homburg und Innsbruck durchgeführt wurde (Berg et al., 2010). Dabei wurden 1847 Individuen mit einem Alter über 50 durch Verlaufsuntersuchungen nach drei und fünf Jahren auf das Auftreten eines IPS untersucht. Daneben wurden mögliche prodromale Marker in Zusammenhang mit der Echogenität der SN betrachtet (Berg, 2009). Für einzelne Marker und Risikofaktoren war aber auch hier der positive prädikti-

Einleitung

ve Wert eher gering (Berg et al., 2011). Deshalb wird weiterhin nach Kombinationen prodromaler Marker geforscht, die eine Aussage über das spätere Auftreten einer Parkinsonerkrankung erlauben.

Um die Konversionsrate zum IPS zu detektieren, wurden Studien mit sogenannten „enriched-risk cohorts“ durchgeführt. So untersucht die PARS-Studie (Parkinson associated risk study), ob Personen, die innerhalb eines ersten Screenings schlechte Riechleistungen aufweisen, zudem einen verminderten Dopaminspiegel in der Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie (SPECT) zeigen (Siderowf et al., 2012). Weiterhin werden innerhalb dieser Kohorte zusätzliche Risikomarker betrachtet und bezüglich ihrer gemeinsamen Spezifität bewertet. Zum einen soll dabei eine Kohorte gefunden werden, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines IPS zeigt, zum anderen soll aber auch die Progression der einzelnen Marker beobachtet und besser verstanden werden. Nachteil des Designs der PARS-Studie ist jedoch, dass in der ersten Phase eine sehr große Anzahl an Probanden benötigt wurde, um einzelne Risikopersonen mit schlechter Riechleistung herauszufiltern (Berg et al., 2012). Iranzo und Kollegen verwendeten das Auftreten einer Rapid Eye Movement (REM)-Schlafstörung (REM sleep behaviour disorder = RBD) als Screeningmarker, der ein hohes Risiko für die Entwicklung eines IPS aufweist. Im Verlauf wurde dann mittels SPECT der Dopaminspiegel beurteilt, der bei 13 von 20 untersuchten Probanden mit RBD abnahm (Iranzo et al., 2011). Durch die hohe Korrelation der RBD mit einem IPS wurde nur eine kleine Studienkohorte benötigt um eine Gruppe von Risikopersonen zu ermitteln.

Die TREND-Studie (Tübinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration) arbeitet mit dem Konzept der Erkennung verschiedener Kombinationen von prodromalen Markern. Dabei werden drei Subgruppen anhand der Merkmale Hyposmie, Depression und RBD gebildet und mit einer Kontrollgruppe verglichen, die keine Risikofaktoren aufweist. Die verschiedenen Gruppen werden auf motorische und olfaktorische Auffälligkeiten, autonome Dysfunktion und Vergrößerung der SN getestet. Daher kann das Risiko der

Konversion in ein IPS anhand verschiedener Markerkombinationen untersucht werden (Berg et al., 2012).

1.3.1 Risikofaktoren und Prodromalmarker

In Abschnitt 1.3.1 werden zunächst Risikofaktoren behandelt, die auf eine genetische oder umweltbedingte Prädisposition hinweisen und somit das Risiko zu erkranken erhöhen. Prodromalmarker kennzeichnen hingegen bereits den Beginn der Erkrankung und sind Zeichen des bestehenden neurodegenerativen Prozesses.

In Abschnitt 1.3.2. werden motorische Frühsymptome genauer beleuchtet. Diese sind der signifikanteste Hinweis auf das Vorliegen eines IPS und können, sobald sie erkannt werden, wichtiger Hinweis für die baldige Ausbildung des motorischen Vollbildes und damit der Diagnose Parkinson sein.

Abschnitt 1.3.3. behandelt nicht-motorische Frühsymptome. Autonome Dysfunktionen, Depression und Hyposmie sind sensitive Marker, die schon häufig motorischen Symptomen vorausgehen, aber auch nicht selten in der Allgemeinbevölkerung auftreten und damit nicht spezifisch sind.

Obwohl die RBD Teil der nicht-motorischen Frühsymptome ist, wird ihr in Abschnitt 1.4. als wohl spezifischstem Marker für die Früherkennung eines IPS (Gagnon, Postuma, Mazza, Doyon, & Montplaisir, 2006) und Thema dieser Arbeit besondere Aufmerksamkeit zuteil.

1.3.1.1 Hyperechogenität der Substantia nigra in der transkraniellen Sonographie (transcranial sonography = TCS)

Bei Parkinsonpatienten lässt sich als Korrelat der Degeneration dopaminergere Neurone eine Hyperechogenität der SN nachweisen (G. Becker, Seufert, Bogdahn, Reichmann, & Reiners, 1995). Etwa 90% aller an IPS Erkrankten weisen eine Hyperechogenität der SN auf. Aber auch bei Gesunden kann in acht bis zehn Prozent der Fälle eine erhöhte SN-Echogenität festgestellt werden (Berg, 2006b).

Die Begutachtung der SN erfolgt durch den intakten Schädelknochen mittels Ultraschall. Voraussetzung für die Einsehbarkeit ist ein ausreichendes tempora-

Einleitung

les Knochenfenster, das bei etwa 90 bis 95% der kaukasischen Bevölkerung gegeben ist (Berg, 2009).

Ein Zusammenhang zwischen der Parkinson-Erkrankung und der SN-Hyperechogenität wurde erstmals 1995 von Becker und Kollegen beschrieben (G. Becker et al., 1995). Zahlreiche Forschungsarbeiten weltweit konnten diesen Zusammenhang bis heute bestätigen (Okawa et al., 2007; Ressler, Skoloudik, Hlustik, & Kanovsky, 2007; Walter, Wittstock, Benecke, & Dressler, 2002). Berg und Kollegen fanden 2011 ein 17-fach erhöhtes relatives Risiko für Personen über 50 Jahren mit SN-Hyperechogenität innerhalb von drei Jahren ein IPS zu entwickeln (Berg et al., 2011). Nach fünf Jahren war das Risiko sogar auf das 20-fache angestiegen.

Der Grund, weshalb sich die SN bei vielen Menschen mit IPS vergrößert zeigt, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Die vermehrte Ablagerung von Eisen in der SN, die in Zusammenhang mit dem IPS auftritt, korreliert jedoch mit der Echogenität und könnte ursächlich sein (Berg et al., 2002).

Es hat sich gezeigt, dass bei Personen mit IPS im Großteil der Fälle beide Seiten der SN vergrößert sind (Walter et al., 2002), wobei sich jedoch eine Seite meist noch stärker hyperechogen darstellt als die andere. Diese liegt häufig kontralateral zur verstärkt betroffenen Körperseite (Berg, Siefker, Ruprecht-Dorfler, & Becker, 2001). Dieser Sachverhalt ändert sich im Krankheitsverlauf nicht. Auch die Gesamtgröße der SN nimmt im Krankheitsverlauf üblicherweise nicht mehr zu, korreliert damit aber auch nicht mit der Stärke des Krankheitsgeschehens (Berg, Merz, Reiners, Naumann, & Becker, 2005). Damit zeigt sich die Größe der SN, ermittelt durch TCS, als stabiler Marker, der schon früh auf ein IPS hinweisen kann.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine SN-Hyperechogenität auch bei bislang gesunden Personen auf eine Vulnerabilität oder Störung des nigrostriatalen Systems hinweisen kann. So fanden Ruprecht-Dorfler und Kollegen 2007 bei Steptänzern mit SN-Hyperechogenität latente motorische Defizite (Ruprecht-Dorfler, Klotz, Becker, & Berg, 2007). Auch ältere Menschen mit hyperechogener SN zeigen im Vergleich zu Menschen derselben Altersgruppe ohne SN-Hyperechogenität eine vermehrte motorische Verlangsamung

(Behnke et al., 2007). Studien, die mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) Probanden mit SN-Hyperechogenität untersuchten, konnten bei Probanden, die eine erhöhte Echogenität der SN aufwiesen, einen verminderten Dopaminspiegel nachweisen (Berg et al., 1999; Berg et al., 2002; Sommer et al., 2004).

1.3.1.2 Demographische Risikofaktoren

Alter

Durch die steigende Lebenserwartung und die damit immer älter werdende Bevölkerung, steigen Inzidenz und Prävalenz des IPS weiter an (Tanner & Goldman, 1996). Liegt in der Altersgruppe der 65 bis 69-jährigen die Prävalenz noch bei 0,6%, so ist sie bei den 85 bis 89-jährigen bereits auf 2,6% gestiegen (de Rijk et al., 2000). Damit ist das Alter einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines IPS.

Geschlecht

In der Literatur finden sich Meta-Analysen, die ein etwa 1,5-fach erhöhtes Risiko für Männer angeben, an Parkinson zu erkranken (K. S. Taylor, Cook, & Counsell, 2007; Wooten, Currie, Bovbjerg, Lee, & Patrie, 2004). Der Grund für diese Verteilung ist noch nicht eindeutig geklärt. Es wird vermutet, dass durch eine erhöhte Exposition gegenüber Toxinen, vermehrtes Auftreten von Schädel-Hirn-Traumata bei Männern und Kopplung genetischer Risikofaktoren an das X-Chromosom Männer vermehrt betroffen sind (Wooten et al., 2004). Die neuroprotektive Wirkung des Östrogens könnte für Frauen einen schützenden Faktor bedeuten (Tanner & Aston, 2000).

Positive Familienanamnese für das IPS

Lange Zeit wurde eine genetische Komponente für die Entstehung eines IPS angezweifelt, da in Zwillingsstudien zunächst kein erhöhtes Erkrankungsrisiko von monozygoten Zwillingen gegenüber dizygoten Zwillingen gefunden wurde. Jedoch schien die Genetik bei einem Krankheitsbeginn vor dem 50. Lebensjahr eine Rolle zu spielen, da monozygote Zwillinge hier eine sehr hohe Konkordanz aufwiesen (Tanner et al., 1999). Außerdem zeigte sich, dass bei monozygoten

Zwillingen mit einem an IPS erkrankten Zwilling, der andere, noch asymptomatische Zwilling häufig bereits eine verminderte Aufnahme von Fluorine-18-L-Dihydroxyphenylalanin (18 F-DOPA) in der PET im Striatum aufweist, was für eine präsymptomatische Parkinson-Erkrankung sprechen kann (Burn et al., 1992). Mittlerweile wurde in mehreren Studien ein familiärer Zusammenhang für das IPS gefunden (Gorell, Peterson, Rybicki, & Johnson, 2004; C. A. Taylor et al., 1999; Zorzon, Capus, Pellegrino, Cazzato, & Zivadinov, 2002), so dass sich in 10 bis 30% der Fälle ein erst- oder zweitgradig Verwandter, der ebenfalls an Parkinson erkrankt ist, findet. Die familiäre Belastung geht also offensichtlich mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher. Im Gegensatz zu monogen vererbten Parkinsonformen, die selten sind, ist das IPS wahrscheinlich durch mehrere Genveränderungen bedingt. Bis heute wurden zahlreiche Genmutationen (z.B. autosomal dominant LRRK2 und autosomal rezessiv Parkin), die an der Entstehung des IPS beteiligt sind, entschlüsselt (Gasser, 2007). Dies bietet ebenfalls einen Ansatzpunkt für die Möglichkeit einer Früherkennung des IPS.

1.3.1.3 Zusätzliche Risikofaktoren

In der Literatur finden sich Angaben zu weiteren Risikofaktoren, die ein IPS begünstigen können. Deren Aussagefähigkeit wird jedoch wissenschaftlich diskutiert und ist oftmals nur für eine kleinere Gruppe von später erkrankten IPS Patienten zutreffend. So spielen die Exposition gegenüber Pestiziden, Herbiziden und langjährige (> 20 Jahre) Exposition gegenüber bestimmten Metallen (Magnesium, Kupfer), sowie wiederholte Kopfverletzungen mit Bewusstseinsverlust eine Rolle für die Krankheitsentstehung (Dick et al., 2007; Gorell et al., 2004; Gorell, Rybicki, Cole Johnson, & Peterson, 1999).

1.3.2 Motorische Frühsymptome

Lange bevor die motorischen Kardinalsymptome auffällig werden und die Diagnose IPS gestellt wird, können bereits leichte motorische Symptome auftreten. Eine kleiner werdende Handschrift und eine monotoner werdende Stimme zählen zu den frühen motorischen Symptomen (Tetrud, 1991). Diese werden aber häufig von Betroffenen und Angehörigen lange Zeit verkannt (Lees, Hardy, & Revesz, 2009).

Weitere Frühsymptome, die dem Erkrankten meist noch weniger bewusst werden als den Angehörigen, sind eine verringerte Mimik, Steifigkeit und eine allgemeine Verlangsamung. Diese Anzeichen werden häufig auf das zunehmende Alter geschoben, sodass bis zur Diagnosestellung nicht selten zwei bis drei Jahre vergehen (Lees et al., 2009).

Das verminderte Mitschwingen eines Armes (meist des Armes der verstärkt betroffenen Seite) tritt ebenfalls früh im Krankheitsverlauf auf und kann oft schon beobachtet werden, bevor die Diagnose gestellt ist. Es ist die häufigste motorische Auffälligkeit bei Patienten mit IPS und damit relativ spezifisch für diese Erkrankung (Lewek, Poole, Johnson, Halawa, & Huang, 2010).

1.3.3 Nicht-motorische Frühsymptome

1.3.3.1 Olfaktorische Dysfunktion

Eine Hyposmie wird von den betroffenen Patienten meist nicht spontan berichtet, sondern fällt häufig erst bei genauerem Nachfragen oder Untersuchen auf (G. Becker et al., 2002). Berendse und Kollegen beschrieben im Jahr 2001, dass ansonsten gesunde Verwandte einer an IPS erkrankten Person eine Hyposmie aufweisen können. Dabei fiel gleichzeitig bei vier von 25 Verwandten mit Hyposmie eine verminderte dopaminerge Funktion des Striatums auf. Eine Hyposmie kann also nicht nur in einer sehr frühen Phase der Erkrankung auftreten, sondern bereits in der prä-motorischen Phase auffallen und damit eine wichtige Rolle in der Früherkennung spielen (Berendse et al., 2001).

Bei etwa 70 bis 100% der Parkinson-Patienten kann eine olfaktorische Dysfunktion festgestellt werden (Herting et al., 2008). Obwohl eine Hyposmie auch in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, wie einem atypischen Parkinsonsyndrom oder der Alzheimer Demenz auftreten kann, weist dieser hohe Anteil daraufhin, dass im Rahmen der Hyposmie unbedingt auch an ein IPS gedacht werden muss (Muller, Reichmann, Livermore, & Hummel, 2002).

1.3.3.2 Depression

Eine Depression tritt häufig in Assoziation mit einem IPS auf und wird in der Literatur mit etwa 40 bis 45% angegeben (T. Becker et al., 1997; Cummings, 1992; Lemke et al., 2004). Häufig geht die Depression den ersten motorischen

Symptomen der Parkinson-Erkrankung um einige Jahre voraus (Burn, 2002) und kann damit ebenfalls als Frühsymptom angesehen werden. Die Pathologie und der Verlauf werden unter anderem in den Braak-Kriterien postuliert: Im zweiten Stadium nach Braak beginnen die Degenerationsprozesse auch in den Raphekernen und dem Locus coeruleus (Braak et al., 2004). Diese Strukturen stehen in Assoziation mit dem limbischen System, das wichtig für die Verarbeitung von Emotionen ist. Die Auswirkung auf das limbische System dient als mögliche Erklärung für das Entstehen einer Depression bei IPS (T. Becker et al., 1997).

1.3.3.3 Autonome Dysfunktion

Im Erklärungsansatz der Parkinson-Erkrankung anhand der Braak-Kriterien konnte eine Mitbeteiligung sympathischer und parasympathischer Strukturen gefunden werden. Diese zeigt sich in Zelluntergängen und Ablagerungen von Lewy-Körpern auch in gastrointestinalen, kardiovaskulären und urogenitalen Plexus (Braak et al., 2004; Braak, Sastre, Bohl, de Vos, & Del Tredici, 2007; Jost, 2003). So verwundert es nicht, dass viele Patienten mit IPS bereits vor Diagnosestellung an autonomen Funktionsstörungen, wie Obstipation, Blasenentleerungsstörungen, orthostatischer Dysfunktion, starkem Schwitzen sowie sexuellen Funktionsstörungen leiden (Park & Stacy, 2009). Dabei wird die Obstipation mit 70 bis 80% aller Parkinsonpatienten als häufigstes Symptom angegeben (Jost & Eckardt, 2003).

1.4 RBD

Die RBD ist ein häufig berichtetes Phänomen unter Personen mit neurodegenerativer Erkrankung. Insbesondere in Verbindung mit dem IPS sind in der Literatur zahlreiche Zusammenhänge beschrieben worden (Boeve et al., 2007; Olson, Boeve, & Silber, 2000; Postuma, Gagnon, Rompre, & Montplaisir, 2010; Stiasny-Kolster et al., 2005).

1.4.1 Klinik und Diagnose

Der normale, gesunde Schlaf ist durch einen Wechsel von Schlafphasen von Wachsein bis zu Tiefschlaf charakterisiert. Der REM-Schlaf zeichnet sich durch

Einleitung

unregelmäßige, schnelle und niederamplitudige Wellen im Elektroenzephalogramm (EEG) aus und ähnelt damit dem EEG im Wachzustand. Daher wird der REM-Schlaf auch häufig als paradoxer Schlaf bezeichnet. Es dominieren Beta-Wellen, die auch beim wachen Menschen mit geöffneten Augen auftreten, und durch eine Frequenz zwischen 14 und 40 Hertz (Hz) definiert sind, sowie Alpha-Wellen (Frequenz acht bis 13 Hz), die außerdem in einem entspannten Zustand mit geschlossenen Augen gefunden werden. Diese hochfrequenten Wellen können sich mit niederfrequenten Theta- (vier bis sieben Hz) und Delta-Wellen (unter vier Hz) abwechseln. Wichtigstes Charakteristikum und Namensgeber des REM-Schlafs sind rasche Augenbewegungen, die sich im Elektrookulogramm (EOG) als typische Sägezahnwellen zeigen (Ebner, 2010). Abbildung 3 zeigt beispielhaft einen typischen REM-Schlaf-Befund.

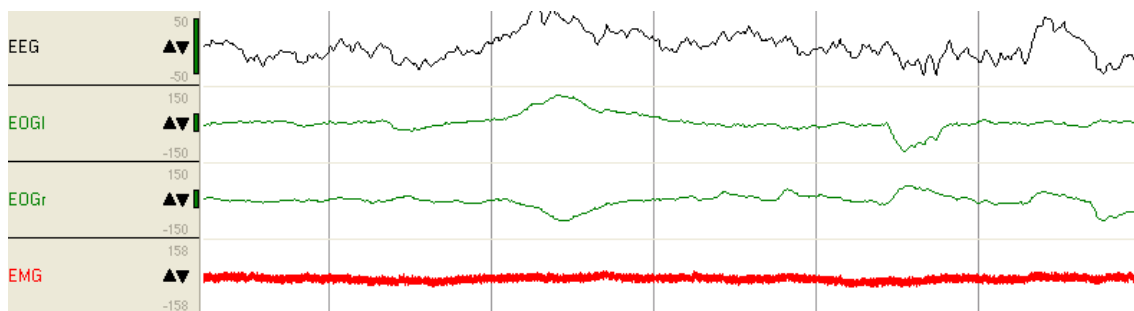


Abbildung 3: Typischer REM-Schlaf

EEG = Elektroenzephalogramm, EOGI = Elektrookulogramm links, EOGr = Elektrookulogramm rechts, EMG = Elektromyogramm

Im REM-Schlaf sind die Muskelaktivität und damit auch der Muskeltonus vermindert, Atem- und Herzfrequenz sind erhöht.

Dagegen kommt es bei einer RBD zu einem Verlust der Muskelhemmung und somit zu energischen Bewegungen während der REM-Schlafphasen. Das Verhalten des Betroffenen spiegelt dabei offenbar den Trauminhalt wider. Dabei kommt es nicht selten zu Verletzungen des Betroffenen selbst oder des Bett-Partners, die bis hin zu Frakturen reichen können (Schenck, Hurwitz, & Mahowald, 1993). Die Spanne der abnormen Verhaltensweisen reicht von einfachen (z.B. reden, lachen, leichte Bewegungen) bis zu komplexen (z.B. gesti-

Einleitung

kulieren, schlagen, treten, im Bett aufsetzen, rennen) Bewegungsabläufen (Gagnon et al., 2006). Patienten mit RBD weisen dabei einen deutlich höheren Anteil an Träumen mit aggressivem und oft gewalttätigem Inhalt auf, ohne tagsüber vermehrte Aggressivität zu zeigen (Fantini, Corona, Clerici, & Ferini-Strambi, 2005). Die Bewegungen im Traum können darüber hinaus zu Weckreaktionen (Arousals) führen, welche die Schlafqualität deutlich beeinträchtigen (Iranzo et al., 2005).

Hauptsächlich Männer im Alter über 50 Jahren sind von der RBD betroffen (Schenck & Mahowald, 2002). Eine Studie in der Umgebung von Hongkong, die unter 1034 Personen in einem Alter ab 70 Jahren durchgeführt wurde, fand eine Prävalenz von 0,04% für selbst verletzendes Verhalten im Schlaf (Chiu et al., 2000). Eine weitere Studie, innerhalb derer gewalttätiges Verhalten während des Schlafens in der Gesamtbevölkerung telefonisch erfragt wurde, fand eine Prävalenz von 0,5% bei Befragten zwischen 15 und 100 Jahren (Ohayon, Caulet, & Priest, 1997).

Für die Diagnosestellung der RBD ist die Anamnese von Patient und eventuell Partner sinnvoll, der über das nächtliche Schlafverhalten Auskunft geben kann. Die endgültige Diagnose kann aber nur über eine präzise Schlafableitung erfolgen, die die Muskelaktivität während der Nacht aufzeichnet. Dabei hat sich in Studien insbesondere die Ableitung der Muskelaktivität der submentalen Muskulatur bewährt. Über das Elektromyogramm (EMG) lässt sich eine erhöhte Muskelaktivität während REM-Schlafphasen, die bei gesunden Personen durch Atonie gekennzeichnet sind, detektieren (Gagnon et al., 2002; Postuma, Gagnon, Rompre, et al., 2010; Stiasny-Kolster et al., 2005). Zusätzlich kann im Schlaflabor ein synchronisiertes Videoband komplexe Verhaltensweisen in den zugehörigen Schlafphasen ermitteln.

Um eine RBD zu diagnostizieren, bedarf es der Feststellung starker Aktivität der Kinnmuskulatur oder Bewegungen von Armen oder Beinen während Phasen, die anhand des EEG eindeutig dem REM-Schlaf zugeordnet werden können (Montplaisir et al., 2010).

1.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der RBD ist noch nicht vollständig geklärt. Eine Störung des REM-Schlaf Atonie-Systems im pontomedullären Hirnstamm wird als Hauptursache der RBD vermutet (Arnulf, 2012). In etwa 60% der Fälle ist die RBD als idiopathisch anzusehen, das heißt es finden sich keine eindeutig zuzuordnenden neurologischen Korrelate oder Veränderungen im zentralen Nervensystem (Fantini, Ferini-Strambi, & Montplaisir, 2005).

Die RBD tritt häufig in Zusammenhang mit anderen Schlafstörungen wie beispielsweise der Narkolepsie auf (Schenck & Mahowald, 1992). Erkrankungen die den Hirnstamm betreffen, wie Tumore (Zambelis, Paparrigopoulos, & Soldatos, 2002) oder zerebrovaskuläre Ischämien (Kimura et al., 2000) können ebenfalls ursächlich für eine RBD sein.

Von besonderem Interesse ist aber die Assoziation von RBD und neurodegenerativen Erkrankungen. Bei 80 bis 100% der Erkrankten mit Lewy-Körper-Demenz und der Patienten mit Multisystem-Atrophie ist begleitend eine RBD zu finden (Boeve et al., 1998; De Cock et al., 2011).

Die Braak-Stadien postulieren, dass bereits in den frühen Phasen, insbesondere in Stadium zwei des IPS, auch Regionen der Schlafkontrolle in den Krankheitsprozess einbezogen werden können (Boeve et al., 2007; Olson et al., 2000; Sanford et al., 1994; Stiasny-Kolster et al., 2005). So fanden Eisensehr und Kollegen in PET und SPECT bei Patienten mit idiopathischer RBD einen Dopaminmangel im Striatum, ähnlich wie er auch bei Patienten mit IPS zu beobachten ist (Eisensehr et al., 2000). Zudem wird vermutet, dass der Locus coeruleus/subcoeruleus und die SN eine wesentliche Rolle in der Ätiologie der RBD spielen (Boeve et al., 2007). Es ist also nicht verwunderlich, dass 33 bis 60% der Patienten mit IPS von einer RBD betroffen sind (Comella, Nardine, Diederich, & Stebbins, 1998; Gagnon et al., 2002) und bis zu 65% der Personen mit RBD im Verlauf von zehn Jahren ein IPS oder Demenz entwickeln (Schenck & Mahowald, 2003).

Fraglich ist nur, warum nicht alle Patienten mit IPS eine RBD aufweisen und warum im Umkehrschluss nicht alle Personen die an einer idiopathischen RBD leiden zwangsläufig an einem IPS erkranken. Boeve und Kollegen vermuten,

dass eine RBD erst dann auftritt, wenn der zugehörige Gehirnteil ausreichend geschädigt worden ist, ebenso wie ein IPS erst dann auftritt, wenn etwa 80% der dopaminergen Neurone zerstört wurden (Boeve et al., 2007). Eine RBD kann der IPS-Diagnose also um Jahre voraus gehen. Genauso kann sie aber auch bei Patienten mit IPS nicht vorhanden sein, wenn der zugehörige Gehirnteil (noch) nicht ausreichend geschädigt wurde.

1.4.3 Die RBD als prodromaler Marker des IPS

Aufgrund der hohen Komorbidität und ähnlicher Ätiopathogenese der RBD und des IPS ist zu überlegen, ob die RBD als prodromaler Marker für das IPS eingesetzt werden kann, da bis zu 65% der Patienten mit RBD im Verlauf eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln (Postuma, Aarsland, et al., 2012). Somit scheint ein Probandenkollektiv mit Anzeichen einer RBD den idealen Ansatzpunkt für eine präventive Therapie des IPS zu bieten. Zudem zeigt sich in Studien eine vergleichsweise lange Latenz von etwa 10 bis 13 Jahren zwischen Auftreten der RBD und den ersten Symptomen eines IPS (Postuma et al., 2009; Schenck & Mahowald, 2003).

Wenige Studien befassten sich bislang mit dem Auftreten der RBD in der Allgemeinbevölkerung, eine telefonische Umfrage unter 4900 Probanden einer repräsentativen Auswahl ergab jedoch eine Prävalenz von etwa 0,5% (Ohayon et al., 1997). Die Prävalenz der RBD in der Allgemeinbevölkerung ist also eher gering. Damit ergibt sich einerseits im Vergleich zu anderen diskutierten prodromalen Markern wie z.B. der Depression und olfaktorischen Dysfunktion, die gehäuft auch in der Allgemeinbevölkerung vorkommen, der Vorteil, dass dieser Marker sehr gut eine Gruppe mit hohem Risikopotential für die Konversion zu einem IPS detektieren kann. Andererseits weist das Vorliegen einer RBD lediglich auf die Möglichkeit des Entstehens einer neurodegenerativen Krankheit hin. Viele Patienten erkranken in der Folge aber auch an Lewy-Körper-Demenz oder Multisystem-Atrophie. Zudem sind nicht alle Patienten mit IPS auch von einer RBD betroffen. Um ein Risikoprofil für eine frühestmögliche Diagnose und neuroprotektive Therapie zu entwickeln, erscheint daher eher eine Kombination der RBD mit anderen prä-motorischen Markern gewinnbringend. Denn da nicht klar ist, welche Personen mit RBD im späteren Verlauf an IPS erkranken, könnte

eine Kombination mit weiteren prodromalen Markern, wie der erhöhten Echo-genität der SN, die Risikogruppe weiter eingrenzen und auf ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko hinweisen (Iranzo et al., 2010).

Die RBD manifestiert sich üblicherweise erst bei Erwachsenen ab 50 Jahren (Gagnon et al., 2006). Auch motorische Auffälligkeiten im Rahmen des IPS sind meist erst in dieser Altersgruppe zu erwarten. Es bietet sich daher die Untersuchung einer Gruppe über 50-jähriger mit SN-Hyperechogenität an, da die Hyperechogenität der SN ein 17-fach erhöhtes Risiko für ein IPS birgt und damit als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines IPS anzusehen ist (Berg et al., 2011). Zudem ist die SN-Hyperechogenität mit zahlreichen weiteren Risikofaktoren in Zusammenhang gebracht worden, die bereits in vorausgehenden Abschnitten genauer erläutert wurden (Berg et al., 2010; Iranzo et al., 2010; Liepelt et al., 2011). So lässt sich überprüfen, ob potentielle Zusammenhänge zwischen RBD, SN-Hyperechogenität und weiteren Risikofaktoren bestehen, die eventuell eine Diagnose bereits vor Auftreten erster motorischer Symptome des IPS erlauben.

1.4.4 Die ambulante Schlafableitung als alternativer Diagnoseansatz

Bislang ist die Polysomnographie im Schlaflabor der Goldstandard für die Diagnosestellung einer RBD, insbesondere um eine Abgrenzung gegenüber anderen Schlafstörungen wie dem Schlaf-Apnoe-Syndrom zu gewährleisten (Postuma, Aarsland, et al., 2012). Die Polysomnographie wird stationär im Schlaflabor durchgeführt und beinhaltet üblicherweise ein EEG, ein EOG zur Detektierung schneller Augenbewegungen, ein EMG der submandibulären Muskulatur sowie Messungen von Arm- und Beinbewegungen, Elektrokardiogramm (EKG) und die Messung des Atemflusses, der Sauerstoffsättigung und der Thoraxbewegungen (Iranzo et al., 2005; Stiasny-Kolster et al., 2005).

Um die RBD aber in ein Screening zur Früherkennung des IPS mit einzubeziehen, ist der Aufwand einer Polysomnographie sehr groß und kostenintensiv. Fragebögen zur Erkennung einer RBD könnten Abhilfe schaffen. Der REM sleep disorder screening questionnaire (RBDSQ), den Stiasny-Kolster und Kol-

legen 2007 vorstellten, hat eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 92% bezogen auf die Allgemeinbevölkerung. Allerdings beträgt die Spezifität bei Personen mit Schlafstörung nur noch 56%, sodass die Abgrenzung ohne Schlafableitung gegenüber anderen Schlafstörungen nicht ausreichend erscheint (Stiasny-Kolster et al., 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Ermittlung einer RBD deshalb ein Gerät zur ambulanten Schlafableitung eingesetzt. Damit war die Schlafüberwachung der Probanden zu Hause möglich, was für den Probanden das Schlafen in gewohnter Umgebung zulässt und somit die Schlafqualität des Probanden gegenüber der Laboruntersuchung potentiell erhöhen könnte. Über EMG-Elektroden an der submandibulären Muskulatur kann hierbei ebenfalls das Aktivitätsniveau der Muskulatur ermittelt werden, das für die Diagnose der RBD entscheidend ist.

So kann überprüft werden, ob die ambulante Schlafableitung eine sinnvolle Alternative in der Detektion der RBD gegenüber der stationären Polysomnographie bietet und damit die Diagnosestellung innerhalb der neuroprotektiven Diagnostik aufgrund der Mobilität des Gerätes erleichtert.

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Die Hyperechogenität der SN sowie das Vorliegen einer RBD wurden als Risikofaktor für die Entwicklung eines IPS gesichert (Berg, 2009; Postuma, Gagnon, & Montplaisir, 2010). Bislang besteht ein Mangel an Studien, die Probanden mit RBD im Verlauf betrachten. Eine Studie von Postuma und Kollegen aus dem Jahr 2010 konnte aber bereits feststellen, dass Probanden mit RBD, die im Verlauf neurodegenerativ erkrankten, bereits in der Erstuntersuchung eine erhöhte Muskelaktivität im EMG der Kinnmuskulatur, also einen stärkeren Verlust der REM-Atonie zeigten als Probanden, die ebenfalls eine RBD aufwiesen, aber keine neurodegenerative Erkrankung entwickelten (Postuma, Gagnon, Rompre, et al., 2010). Um die RBD genauer im Zusammenhang mit dem IPS beurteilen zu können, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten und die Progredienz einer RBD bei Personen mit erhöhtem Risiko an IPS zu erkranken, sind also weitere Verlaufsuntersuchungen nötig.

Einleitung

Die vorliegende Arbeit behandelt daher die Erst- und Einjahres-Verlaufsuntersuchung bezüglich des Vorliegens einer RBD im Gruppenvergleich von Probanden mit gesichertem IPS und Probanden mit einem Hochrisikoprofil für ein IPS (= SN+). Hiermit soll überprüft werden, ob sich mit Hilfe der ambulanten Schlafableitung Gruppenunterschiede in den definierten Studiengruppen zeigen und ob Personen mit Hochrisikoprofil besonders gefährdet sind an einer RBD zu erkranken und in der Folge eine neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- 1.) Zeigen sich stabile Gruppenunterschiede anhand der ambulanten Schlafableitung zwischen Patienten mit IPS und Probanden mit Hochrisikoprofil
 - a) In der Erstuntersuchung?
 - b) In der Verlaufsuntersuchung?
- 2.) Kommt es zu einer Zunahme der Anzeichen einer RBD innerhalb von einem Jahr bei Patienten mit IPS und Personen mit einem Hochrisikoprofil?
- 3.) Kann ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der ambulanten Schlafableitung und den Ergebnissen von Fragebögen zur Beurteilung der Schlafqualität beobachtet werden?

2. MATERIALIEN, GERÄTE UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die hier vorgestellte Arbeit ist Teil der prospektiven Studie „The **P**rogression **M**arkers in the **P**re-motor **P**hase of Parkinson’s disease“ (PMPP-Studie). Im Rahmen dieser Studie sollen Probanden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines IPS mit Probanden ohne Risikoprofil und Probanden im Frühstadium eines IPS bezüglich der diagnostischen Güte von Risikofaktoren und Prodromalmarkern verglichen werden. Die Erstuntersuchung fand von Januar bis Dezember 2009 an der Universitätsklinik Tübingen statt. Die Verlaufsuntersuchung wurde von Januar bis Dezember 2010 durchgeführt. Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung aus der Verlaufsuntersuchung den Ergebnissen der Erstuntersuchung gegenüber.

2.2 Probanden

2.2.1 Rekrutierung

In der Ambulanz der Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen der Universitätsklinik Tübingen wurden Patienten mit klinisch manifestem IPS nach ihrem Interesse zur Teilnahme an der PMPP-Studie gefragt. 16 Personen konnten in die Studie aufgenommen werden. Aus der prospektiven PRIPS-Studie der Universitätsklinik Tübingen (Schweitzer et al., 2007), innerhalb derer überprüft wird in welchem Merkmalsprofil sich Probanden, die ein IPS entwickeln, von Probanden, die gesund bleiben unterscheiden, wurden Probanden für die Kontrollgruppe und die Gruppe der Personen mit Hochrisikoprofil der PMPP-Studie rekrutiert. In die Kontrollgruppe wurden vierzehn Probanden, die alters- und bildungsentsprechend den Personen mit IPS zugeordnet waren, eingeschlossen. Einundzwanzig Personen erfüllten die Kriterien für den Einschluss in die Gruppe der Probanden mit Hochrisikoprofil und erklärten sich zur Teilnahme an der Studie bereit.

Die Kriterien für den Studieneinschluss werden für alle drei Untersuchungsgruppen im folgenden Abschnitt erläutert.

2.2.2 Untersuchungsgruppen

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung galten für alle Probanden die folgenden Einschlusskriterien:

1. Uneingeschränkte Einwilligungsfähigkeit
2. Bereitschaft zur Studienteilnahme
3. Alter > 50 Jahre
4. Kein anamnestisch bestätigtes Vorliegen von Ursachen die ein IPS bedingen können (z.B. Hirntumor, vaskuläre Ereignisse)
5. Kein anamnestisch bestätigter Alkoholabusus oder Drogenanamnese
6. Keine anamnestisch beschriebene Bewusstlosigkeit von mehr als zwei Minuten im Leben

Weiterhin wurde bei allen Probanden eine Demenz durch den Mini-Mental-Status-Test (MMST) ausgeschlossen. Hier galt ein Wert < 26 als cut-off für eine kognitive Einschränkung und führte damit zum Studienausschluss (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Die Einnahme von Cholinesterasehemmern oder die Vorbehandlung mit Neuroleptika sechs Monate vor Beginn der Studie führte ebenfalls zum Studienausschluss.

2.2.2.1 Probanden mit IPS

Für den Studieneinschluss mussten für Parkinsonpatienten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Morbus Parkinson gemäß den UKBB Kriterien
2. Hoehn und Yahr Stadium 1, 1-2 oder 2 (vgl. Kapitel 1.1)
3. Anamnestisch kein Hinweis für einen monogenetischen Morbus Parkinson (vgl. Kapitel 1.3.1.2)
4. keine weitere Hirnerkrankung bzw. erfolgte Tiefenhirnstimulation im Rahmen der Parkinson Erkrankung.

Diese Kriterien wurden durch erfahrene Fach- und Assistenzärzte der Universitätsklinik Tübingen innerhalb der Spezialambulanzen überprüft.

2.2.2.2 Probanden mit Hochrisikoprofil (SN+)

Die primären Einschlusskriterien stellten der Ultraschallstatus sowie der Ausschluss eines bestehenden IPS gemäß den UKBB Kriterien (Hughes, Daniel, et

al., 1992) dar. Die Echogenität der SN musste einen Wert $> 0,19 \text{ cm}^2$ auf mindestens einer Seite betragen, um als hyperechogen gewertet zu werden (vgl. Kapitel 2.3.1). Des Weiteren mussten Probanden dieser Kohorte entweder (A) ein motorisches Kardinalzeichen aufweisen (Rigor, Bradykinese oder Ruhetremor), was mittels der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) objektiviert wurde (vgl. Kapitel 2.3.2.1) oder (B) mindestens zwei Prodromalmarker bzw. eine Kombination aus Risikofaktoren und Prodromalmarkern zeigen. Zu diesen zählte (1.) das Vorliegen einer mindestens einmaligen schweren depressiven Episode im Leben gemäß den ICD-10 Kriterien, (2.) eine Hyposmie, welche durch den Screeningtest Sniffin' Sticks (Burghart Messtechnik GmbH, Germany) überprüft wurde, wobei ein Wert $< 75\%$ als pathologisch gewertet wurde; (3.) eine positive Familienanamnese für IPS, sowie (4.) ein klinisch beurteiltes einseitig vermindertes Armschwung.

2.2.2.3 Kontrollen

Aus der vorhergehenden PRIPS-Studie wurden Probanden mit normechogener SN in der TCS, also einer Größe unterhalb $0,19 \text{ cm}^2$, die außerdem eine negative Familienanamnese für ein IPS aufwiesen sowie anamnestisch keine Hinweise auf eine aktuelle Depression bzw. keine Einnahme von Antidepressiva hatten als Kontrollprobanden rekrutiert. Bestand außerdem kein manifester Aktions- oder Haltetremor und keine andere psychische Erkrankung der Achse I nach dem diagnostischen und statistischen Handbuch Psychischer Störungen, Auflage IV, so galten alle nötigen Kriterien für den Studieneinschluss als erfüllt.

2.2.3 Genehmigung der Ethikkommission und Einverständniserklärung der Probanden

Die Probanden erhielten eine Studieninformation sowohl in schriftlicher, als auch in mündlicher Form.

Nach ausreichender Bedenkzeit unterschrieben die Probanden bei Interesse an der Teilnahme eine Einverständniserklärung gemäß der Deklaration von Helsinki. Die Untersuchung der Probanden, inklusive des ambulanten Schlaf-EEGs, wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Prüfnummer: 480/2008B01).

2.3 Material

2.3.1 Transkranielle Sonographie

Die TCS zur Überprüfung der Echogenität der SN wurde von erfahrenen Ärzten der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Hierfür wurde dem liegenden Patienten von dem am Kopf sitzenden Arzt die Ultraschallsonde an der Pars squamosa des Os temporale, dem sogenannten Knochenfenster, aufgesetzt. Zur Messung wurden das Gerät „Antares“ der Firma Siemens, Erlangen, mit einem 2,5 MHz Schallkopf verwendet.

Das Mesencephalon wurde in axialer Ebene mit Fokussierung auf die SN eingestellt. Das Knochenfenster wurde von beiden Seiten auf Durchgängigkeit überprüft und wenn diese gegeben war, die SN im Seitenvergleich beurteilt und deren Größe planimetrisch vermessen (Abbildung 4). Eine Größe oberhalb 0,19 cm² auf mindestens einer Seite wurde dabei als hyperechogen gewertet (Berg et al., 1999). Ein Wert unterhalb oder gleich dieses Grenzwerts auf beiden Seiten galt als normoechogen.

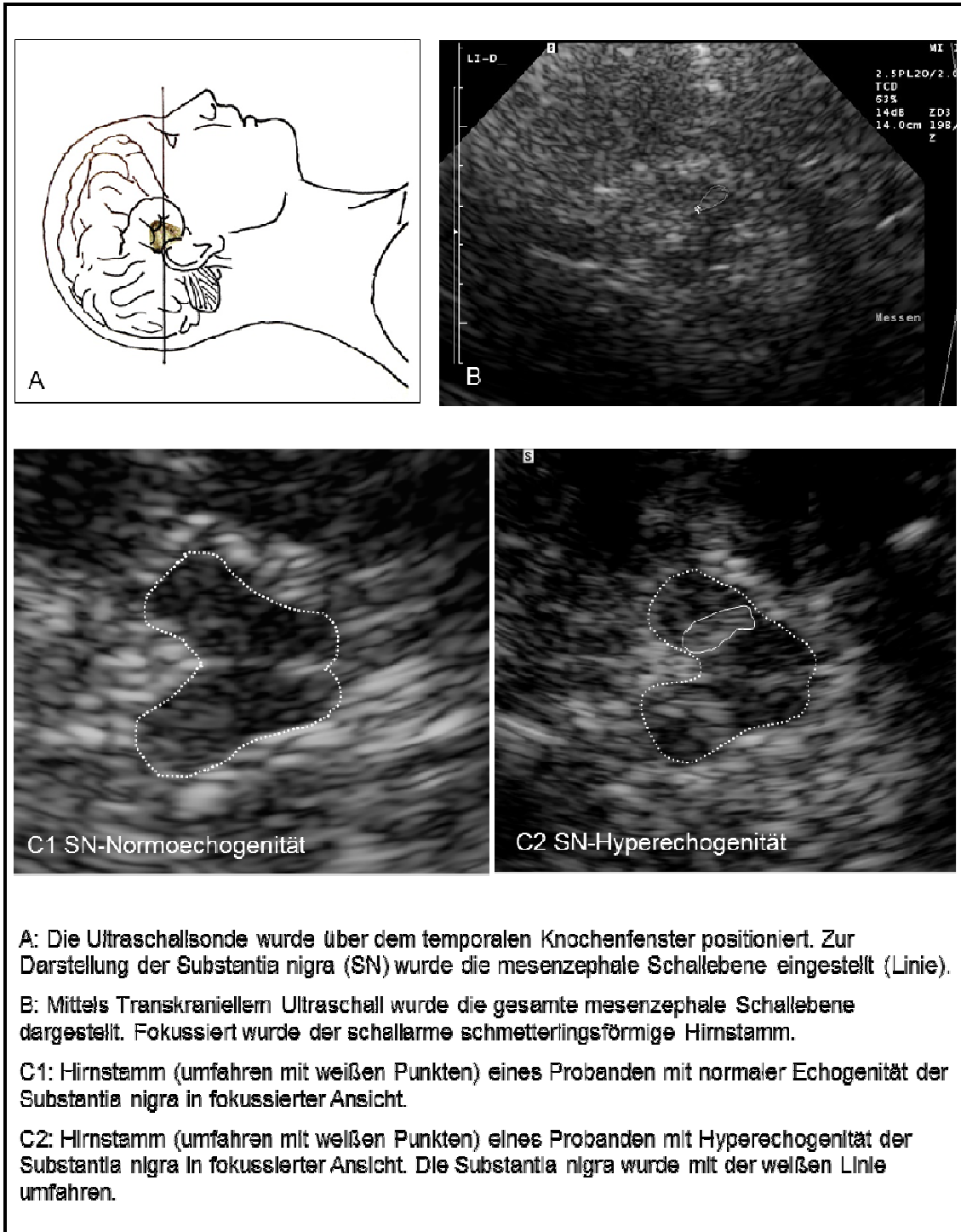


Abbildung 4: Transkraniale Sonographie

Sonographiebilder zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Daniela Berg

2.3.2 Klinische Untersuchungen

2.3.2.1 Neurologische Untersuchung und Anamnese

Im Rahmen der ärztlichen Untersuchung wurden neben der TCS eine Anamnese sowie eine motorische Leistungsüberprüfung durch den Arzt vorgenommen. Es wurde zunächst nach den demographischen Daten des Probanden gefragt, welcher Angaben zu Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht machte. Weiterhin wurde anamnestisch eine Depression gemäß ICD-10 in der Vorgeschichte und das Vorliegen einer aktuellen Depression erfragt. Die Medikamentenanamnese umfasste die vollständige Medikation des Probanden. Als Medikamente, die sich auf den REM-Schlaf auswirken können, wurde gezielt nach der Einnahme von Schlafmitteln, Mitteln gegen Allergien (Antihistaminika) und Antidepressiva gefragt. Zur Erfassung eines weiteren Risikofaktors für die Entwicklung eines IPS wurde die Familienanamnese gemäß der von Marder vorgeschlagenen Kriterien abgefragt (Marder et al., 1996).

Um eine standardisierte Beurteilung zu gewährleisten orientierte sich die motorische Untersuchung an der UPDRS, die 1980 entwickelt wurde (Hunt & Sethi, 2006). In dieser Studie fand die weiterentwickelte Version, das heißt die Movement Disorder Society - sponsored revision of the Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS) Anwendung (Goetz et al., 2008). Es wurde ausschließlich der III. Abschnitt verwendet, mit dem anhand von 18 Items Sprache, Mimik, Körperhaltung, Gangbild und Standsicherheit bewertet werden. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Kardinalsymptome des IPS Rigor, Tremor und Bradykinese gelegt. Die Beurteilung erfolgte anhand einer fünfstufigen Skala (0 - 4), wobei ein Wert ≥ 1 als auffällig im Sinne „leichter Parkinsonzeichen“ gewertet wurde. Für das Merkmal Rigor musste also in Item 3.3 ein Punktwert ≥ 1 vorliegen, für das Merkmal Bradykinese ein Wert ≥ 1 in mindestens einem der Items 3.4 bis 3.7 und 3.14 und für das Merkmal Ruhetremor ein Wert ≥ 1 in Item 3.17 und 3.18 (Liepelt-Scarfone et al., 2013; Liepelt et al., 2011).

Zusätzlich erfolgte die Beurteilung des Armschwungs anhand des Bewegungsmusters des Probanden über eine Gehstrecke von etwa zehn Metern, die zweimal zurückgelegt wurde. Auffällig wurde dabei ein asymmetrisch vermin-

derter Armschwung der rechten oder linken Körperseite gewertet, der nicht durch eine orthopädische Erkrankung erklärt war.

2.3.2.2 Überprüfung der Riechleistung

Zur Unterscheidung der Studiengruppen wurde der Test „Sniffin’ Sticks“ der Firma Burghart Medizintechnik, Deutschland, verwendet (Hummel, Konnerth, Rosenheim, & Kobal, 2001). Dieser Riechtest erlaubt eine quantitative Beurteilung der Riechleistung. Die zwölf Riechstifte wurden dem Probanden in vorgegebener Reihenfolge zum Riechen vorgehalten und vier Möglichkeiten vorgelesen, aus denen der Proband die Richtige auswählen sollte. Der Testrohwert, der maximal zwölf Punkte betragen kann, wurde in einen Prozentwert umgerechnet. Ein Wert $< 75\%$ galt dabei als pathologisch im Sinne einer Hyposmie.

Außerdem wurde der Riechtest University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) verwendet. Dieser erlaubt eine qualitative Beurteilung der Riechleistung und besteht aus vier Heften mit je zehn Feldern (Doty, Bromley, & Stern, 1995). Der Proband wurde angeleitet mit Hilfe eines beiliegenden Bleistiftes über das Feld zu reiben, wodurch der Duftstoff in standardisierten Mengen freigegeben wird. Anschließend sollte der Proband zügig den Duftstoff aus vier angegebenen Möglichkeiten im Multiple-Choice-Verfahren korrekt identifizieren. Die Entscheidung des Probanden wurde durch den Untersucher dokumentiert. Für die Anzahl der richtigen Lösungen wurde mit Hilfe einer Normtabelle (Richard L. Doty: Der Geruchsidentifikationstest Prüfungshandbuch. 2000, Haddon Heights, New Jersey: Sensonics) für Alter und Geschlecht korrigierte Prozentränge ermittelt, welche in die Analyse eingingen.

2.3.3 Ambulante Schlafableitung

Die ambulante Schlafableitung bestand aus der Ableitung eines 1-Kanal-EEGs und der Erfassung von Augenbewegungen, Muskelaktivität der submandibulären Muskulatur und Bewegungen von Hand und Fuß.

2.3.3.1 Messsystem und Messmethode

Für die Erfassung der Daten wurde ein Gerät zur ambulanten Schlafableitung verwendet (SOMNOscreenTM plus, SOMNOmedics GmbH, Randersacker), welches das Schlafprofil des Probanden über die Nacht aufzeichnete.

Zur Ableitung des EEGs wurden zwei Elektroden (Abbildung 5: Kopfelektrode 1 und 4) verwendet, die am Haaransatz der rechten Kopfseite und am Mastoid (Knöcherner Vorsprung hinter dem Ohr) der linken Kopfseite angebracht wurden. Über diese Elektroden wurden Spannungsschwankungen an der Hautoberfläche abgeleitet und somit die Gehirnaktivität des Probanden bestimmt.

Um die Augenbewegungen des Probanden zu erfassen, wurde ein EOG über eine Elektrode neben dem rechten Auge und eine neben dem linken Auge abgeleitet (Abbildung 5: Kopfelektrode 2 und 3). Zwei Elektroden auf dem Musculus mylohyoideus an der Unterseite des Kinns (Abbildung 5: 1. und 2. Kinnelektrode) nahmen die Muskelaktivität (EMG) des Probanden während der Nacht auf.

An der rechten Hand und dem linken Fuß des Probanden wurden Accelerometer zur Registrierung von Arm- und Beinbewegung mittels der Messung von Beschleunigungen angebracht (Abbildung 5: Elektrode rechte Hand und linker Fuß).

2.3.3.2 Gerätebedienung

Den Probanden wurde das Gerät nach ausführlicher Erläuterung der Anwendung in der Klinik für ein bis zwei Tage mit nach Hause gegeben. Dem Gerät lag außerdem eine kurze Anleitung bei, die das erneute Nachlesen der Handhabung erlaubte.

Der Proband wurde angeleitet, vor dem Zubettgehen seine Schlafbekleidung anzuziehen und anschließend das Schlaf-EEG-Gerät anzulegen. Dieses wurde mit Hilfe eines elastischen Gürtels auf Höhe der unteren Lendenwirbelsäule getragen. Die Elektroden konnten leicht angelegt werden, indem der Proband die Schutzfolie von den EEG-Klebern entfernte und die Elektrode auf die Haut klebte. Arm- und Fußaccelerometer konnten mit Hilfe von Klettgürteln oder Klebeband an Hand und Bein befestigt werden.

Material und Methoden

Die Programmierung des Geräts erfolgte bereits in der Klinik in Absprache mit dem Probanden, so dass die Messung automatisch begann, wenn der Proband zu Bett ging und beim morgendlichen Aufstehen endete. Damit war es möglich die komplette Schlafphase aufzuzeichnen, ohne dass der Proband selbst sich um den Beginn der Messung kümmern musste.

Material und Methoden

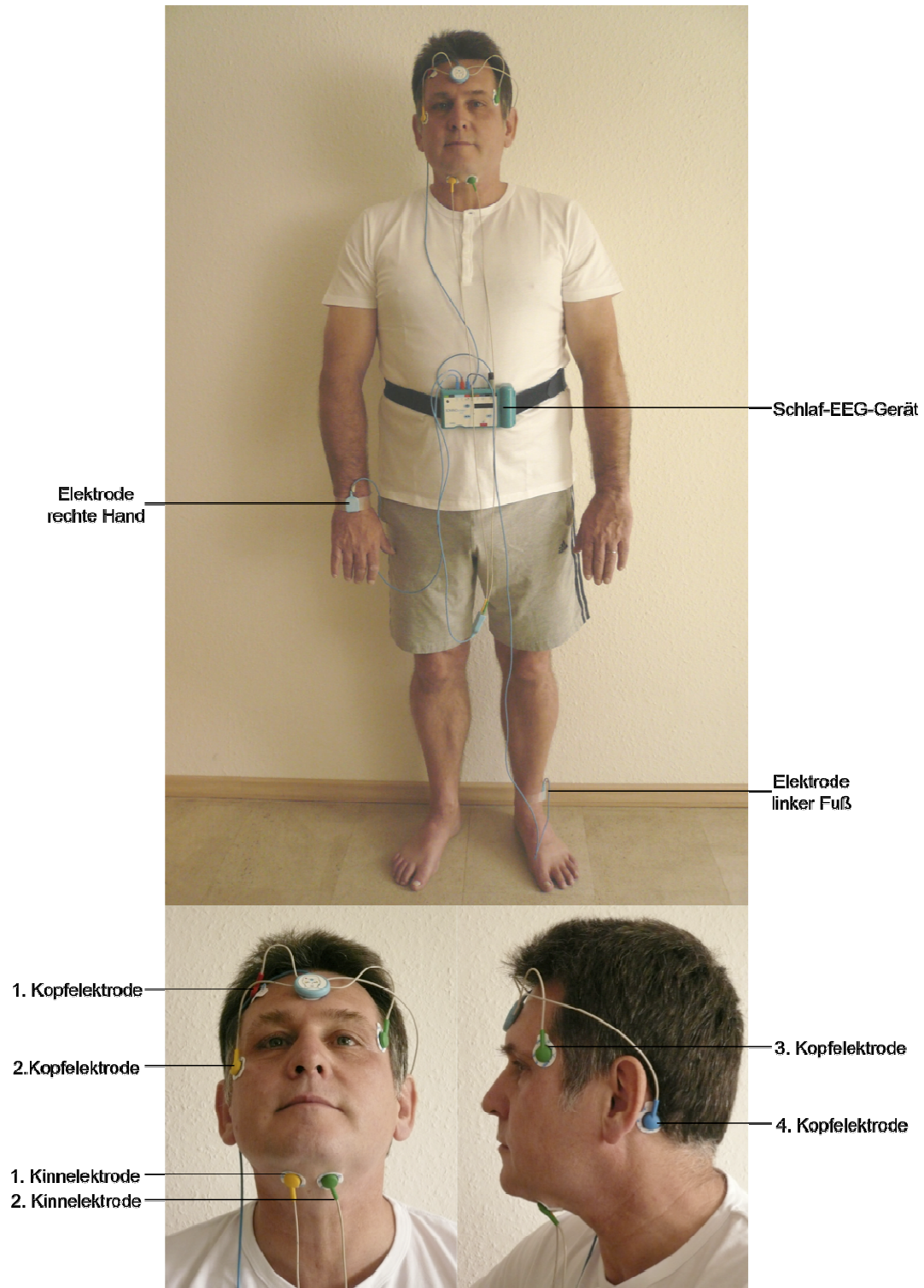


Abbildung 5: Anlegen des Schlaf-EEGs

2.3.3.3 Kriterien zur Bestimmung von REM-Phasen

Durch das Programm wurde die Zeit, in der der Proband das Gerät zur Messung trug, in 30-Sekunden-Abschnitte unterteilt. Um eine solche Phase als REM-Phase zu bewerten, mussten im EEG α - und / oder β -Wellen vorliegen, deren Frequenz mindestens sieben Hz betrug. Zudem musste im EOG mindestens eine, für den REM-Schlaf charakteristische, klar erkennbare Sägezahnwelle auftreten. Trat innerhalb der 30-Sekunden-Phase ein Bewegungsartefakt oder Störgeräusch auf, so wurde die Phase nicht in die Wertung einbezogen.

2.3.3.4 Kriterien für atone und nicht atone REM-Phasen

Um eine Einteilung in REM-Phasen mit und ohne Atonie vorzunehmen, wurde zunächst von einem erfahrenen Experten der Universität Tübingen eine Referenz-REM-Phase bestimmt, die gegenüber allen anderen REM-Phasen der gesamten Schlafableitung kein erhöhtes EMG-Niveau zeigte. Das mittlere EMG-Niveau konnte mit Hilfe der SOMNOmedics Software ausgelesen und mittels eines externen Statistikprogramms (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) berechnet werden. Das individuelle Aktivitätsniveau wurde definiert als mittleres EMG-Niveau plus eine Standardabweichung und diente als Referenz, um zu entscheiden, in welcher 30-Sekunden-Epoche eine im EMG gemessene erhöhte Muskelaktivität während der identifizierten REM-Phasen vorlag.

Als REM-Phase ohne Atonie wurden solche Phasen definiert, bei denen in mehr als 50% der 30-Sekunden-Epoche ein EMG-Niveau oberhalb des ermittelten individuellen Aktivitätsniveaus vorlag. Analog galt eine Phase dann als aton, wenn in über 50% der 30-Sekunden-Epoche das mittlere Aktivitätsniveau im EMG nicht überschritten war (Gagnon et al., 2002; Zhang et al., 2008).

2.3.4 Fragebögen

Zur Einschätzung des eigenen Schlafverhaltens durch die Probanden wurden drei Fragebögen angewendet.

2.3.4.1 Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)

Die PDSS (erweiterte Version (Trenkwalder et al., 2011)), ist ein Fragebogen mit 15 Fragen. Die Antwortmöglichkeiten quantifizieren bestimmte störende

nächtliche Verhaltensweisen (z.B. Ein- oder Durchschlafstörungen) durch das Ankreuzen einer von sechs Antwortmöglichkeiten von ‚sehr oft‘ (sechs bis sieben Mal in der Woche = ein Punkt) bis ‚niemals‘ (kein Mal in der Woche = fünf Punkte).

Bestandteil des Fragebogens waren ebenfalls Fragen, die auf das Vorliegen einer RBD schließen lassen. Dabei wurde insbesondere nach dem Bewegen von Armen und Beinen während der Nacht (Drang zur Bewegung, Unruhe in den Extremitäten, Schmerzen, Zittern, Unbeweglichkeit) aber auch nach dem Traumverhalten (quälende Träume, Sinnestäuschungen) gefragt. In die vorliegende Arbeit gingen die erreichten Gesamtwerte von Erst- und Verlaufsuntersuchung ein.

2.3.4.2 REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire

Das RBDSQ (Stiasny-Kolster et al., 2007) ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung, der besonders die Verhaltensweisen, die für eine RBD sprechen, genauer beleuchtet.

Hierfür sollten vom Probanden 13 Fragen, die nach verschiedenen Aspekten einer RBD fragen, mit ‚ja‘ oder ‚nein‘ beantwortet werden. In Frage eins bis vier wird nach der Häufigkeit von Träumen, den Traumgehalten und der Assoziation zum nächtlichen Verhalten gefragt. In Frage fünf sollte der Proband angeben, ob es zu Verletzungen seiner selbst oder des Partners während der Nacht kam. Frage sechs besteht aus vier Unterpunkten (ebenfalls mit je einem Punkt bewertet), die das Verhalten während des Träumens genauer erfragen, beispielsweise nächtliches Rufen oder Schreien, plötzliche Bewegungen, komplexe Bewegungsabläufe wie Winken oder umgefallene Gegenstände um das Bett. In Frage sieben und acht geht es um das Erwachen durch eigene Bewegungen und das Erinnern von Traumgehalten. Frage neun erfragt ein gestörtes Schlafverhalten im Allgemeinen und in Frage zehn soll der Proband angeben, ob eine Erkrankung des Nervensystems vorliegt. Es wurde jeweils ein Punkt für jedes Bejahen des entsprechenden störenden nächtlichen Verhaltens vergeben, so dass maximal 13 Punkte erreicht werden konnten. Bei > 4 Punkten wird laut Fragebogen die Diagnose RBD gestellt. In die Datenauswertung wurden der

insgesamt erreichte Punktwert und der Anteil von Probanden mit RBD laut Fragebogen einbezogen.

2.3.4.3 Fragebogen am Morgen nach der Schlafmessung

Um zu erfassen, ob Probanden während der Nacht Probleme mit der ambulanten Schlafableitung hatten, sollte am Morgen nach der Schlafmessung ein weiterer Fragebogen ausgefüllt werden. Die Angaben erleichterten die Auswertung des Schlaf-EEGs und dienten gegebenenfalls dem Erkennen von Problemen und besserer Anleitung der Probanden zur Benutzung des Geräts. Dieser Fragebogen fand nur zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung Anwendung.

Die ersten vier Fragen beschäftigten sich mit der Schlafqualität während des Tragens des Schlaf-EEGs. Der Proband wurde gefragt ob er mit dem Gerät allgemein gut schlafen konnte, sich am Morgen erholt fühlte und wie gut er ein- und durchschlafen konnte. Dabei konnte zwischen fünf Antwortmöglichkeiten gewählt werden (sehr gut = fünf Punkte; gut = vier Punkte; mittel = drei Punkte; eher schlecht = zwei Punkte; sehr schlecht = ein Punkt). Weitere Fragen, z.B. ob der Proband den Eindruck habe, ohne das Gerät besser schlafen zu können oder Toilettengänge während der Nacht vorkamen, sollten mit ‚ja‘ (ein Punkt) oder ‚nein‘ (null Punkte) beantwortet werden. Zudem wurde gezielt nach Vorkommnissen und Problemen während der Nacht, in der das Gerät getragen wurde, gefragt und, falls Probleme auftraten, welcher Art diese waren.

2.4 Durchführung und Studienablauf

Die Untersuchungen der Probanden fanden im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2010 in der Universitätsklinik Tübingen statt. Neben der ambulanten Schlafableitung erhielten die Probanden im Rahmen der PMMP-Studie eine Reihe anderer Untersuchungen, die in die vorliegende Arbeit nicht eingingen. Die Einbestellung der Probanden erfolgte telefonisch. Ein Termin zur Verlaufuntersuchung wurde möglichst genau ein Jahr nach der Erstuntersuchung vergeben, wobei eine Abweichung um nicht mehr als drei Wochen akzeptiert wurde. Aufgrund der Fülle an Untersuchungen wurden die Probanden zumeist über zwei Tage einbestellt, wobei von etwa 07.30h bis 13.30h an beiden Tagen untersucht wurde. Den Probanden wurden ausreichend Pausen gewährt, jeden

Material und Methoden

Tag waren Frühstücks- und Mittagspause eingeplant. Einen exemplarischen Tagesplan zeigt Abbildung 6. Grau geschrieben sind hier Untersuchungen, die nicht in die vorliegende Arbeit eingingen.

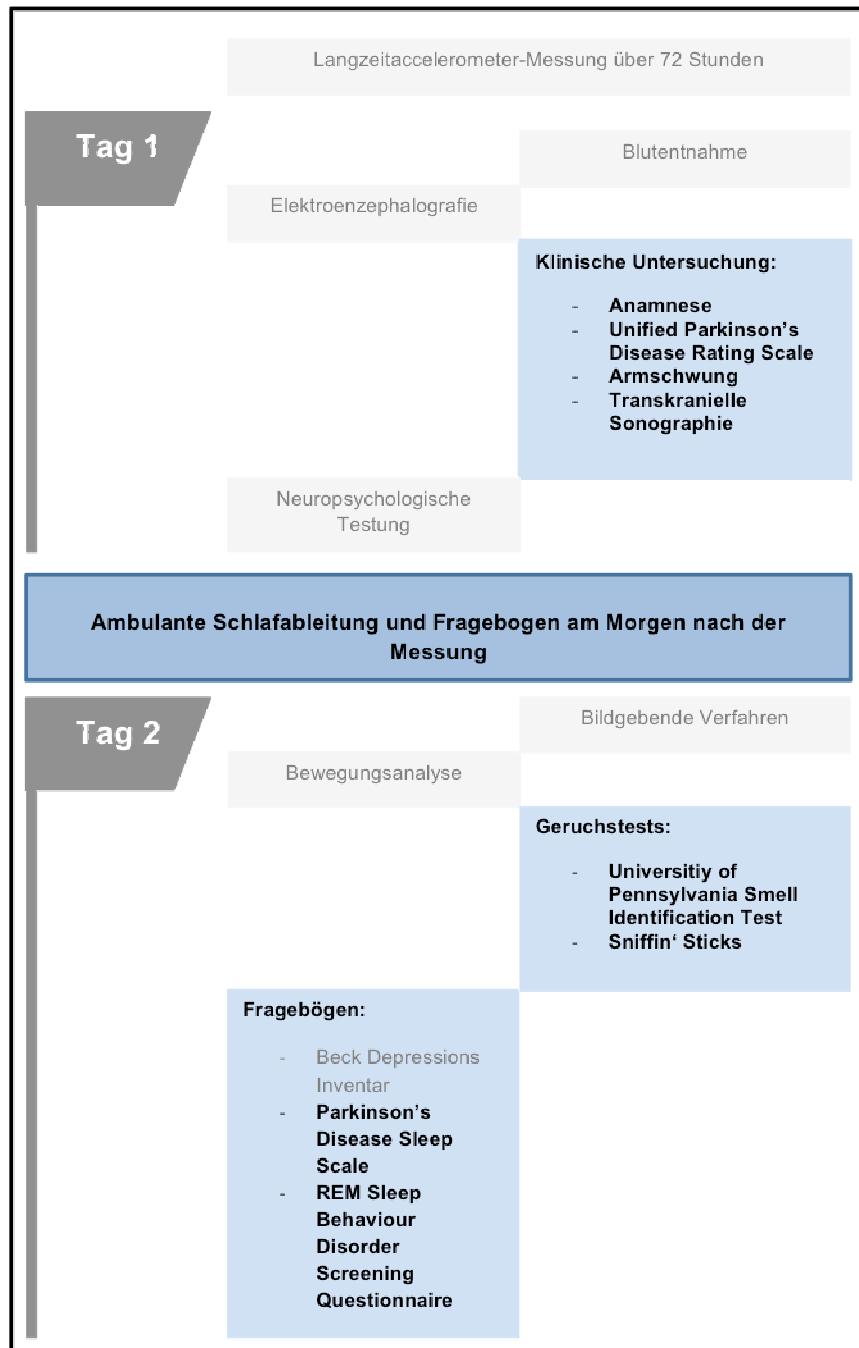


Abbildung 6: exemplarischer Tagesablauf

2.5 Untersuchungen, die nicht Gegenstand der Analyse sind

Neben den oben beschriebenen Testverfahren wurden weitere Untersuchungen erhoben, an deren Durchführung und Organisation die Doktorandin maßgeblich beteiligt war, deren Daten aber nicht in die Analyse der vorliegenden Arbeit eingingen:

- Blutentnahme
- Elektroenzephalographie
- Bildgebende Verfahren: Magnetresonanztomographie (MRT) und Dopamintransport-Szintigraphie (DatScan)
- Neuropsychologische Testung
- Bewegungsanalyse: Langzeitaccelerometer-Messung über 72 Stunden, Kurzzeitaccelerometer-Messung, kinematische Untersuchung

2.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Softwareprogramms SPSS für Windows, Version 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Für deskriptive Statistiken erfolgte die Ausgabe von Median, Minimum und Maximum. Statistische Auswertungen numerischer Variablen wurden anhand des Mann-Whitney U-Tests durchgeführt. Für Gruppenvergleiche dichotomer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test sowie der Exakte-Test nach Fisher verwendet. Die Progression im Gruppenvergleich nichtparametrischer Variablen wurde mittels Wilcoxon-Test bestimmt.

Im Rahmen der Auswertung des EMG-Niveaus in nicht-atonen Phasen fand weiterhin eine Einteilung numerischer Werte in Quantilen statt.

Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde insgesamt als statistisch bedeutsam gewertet.

Die Kontrollgruppe wurde nur einmalig untersucht, da eine Progression parkinsonspezifischer Symptome bei gesunden Kontrollpersonen nicht zu erwarten ist. Ein direkter Vergleich zwischen Kontrollgruppe, Parkinsonkohorte und

Material und Methoden

Hochrisikogruppe fand daher nur im Rahmen der Probandencharakterisierung, der Medikamenteneinnahme und des Fragebogens am Morgen nach der Schlafmessung, der bei allen Probanden nur im Rahmen der Erstuntersuchung betrachtet wurde, statt. Im Rahmen der Gegenüberstellungen von Ergebnissen der Erst- und Zweituntersuchung wurden nur Parkinson- und Hochrisikokohorte miteinander verglichen. Die Darstellung der Ergebnisse der Kontrollgruppe aus der Erstuntersuchung dient hier jeweils nur als Referenzwert und ging nicht in den p-Wert ein.

3. ERGEBNISSE

3.1 Ausschluss von Probanden

3.1.1 Erstuntersuchung

Innerhalb der Erstuntersuchung erhielten 16 Probanden mit IPS, 21 Probanden mit Hochrisikoprofil und 14 Kontrollpersonen eine ambulante Schlafableitung.

Aus der IPS-Gruppe mussten vier Probanden von der Analyse aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden:

- Technische Probleme: Störerauschen im EMG-Signal über die gesamte Messung (zwei Probanden); kein aufgezeichnetes EMG-Signal wegen abgelöstem Kabel (ein Proband)
- Keine REM-Epochen in der gesamten Messung (ein Proband)

Aus der Gruppe der Probanden mit Hochrisikoprofil wurde ein Proband von der Analyse ausgeschlossen, bei dem ebenfalls ein Störerauschen im EMG-Signal über die gesamte Zeit der Analyse vorhanden war.

3.1.2 Verlaufsuntersuchung

An der Verlaufsuntersuchung nahmen noch elf Probanden mit manifester Parkinsonerkrankung teil. Neben den vier Probanden, die bereits in der Erstuntersuchung von der Analyse ausgeschlossen wurden, konnte ein weiterer Proband der Parkinsonkohorte nicht teilnehmen, da er zwischenzeitlich verstorben war. Ein weiterer Proband dieser Gruppe wurde von der Analyse ausgeschlossen, da er das Gerät zur Schlafanalyse nicht getragen hatte.

Aus der Gruppe der Hochrisikoprobanden mussten weitere sechs aus folgenden Gründen von der Analyse ausgeschlossen werden:

- Gerät nicht getragen (ein Proband)
- Rückzug der Einverständniserklärung (zwei Probanden)
- Technische Probleme: Elektroden falsch geklebt (ein Proband), Kabel falsch angeschlossen (zwei Probanden)

Ergebnisse

Damit wurden die Daten von zehn Probanden mit IPS, 14 Probanden mit Hochrisikoprofil und 14 Kontrollpersonen in der Analyse berücksichtigt.

Eine Übersicht über den Probandenausschluss gibt Abbildung 7.

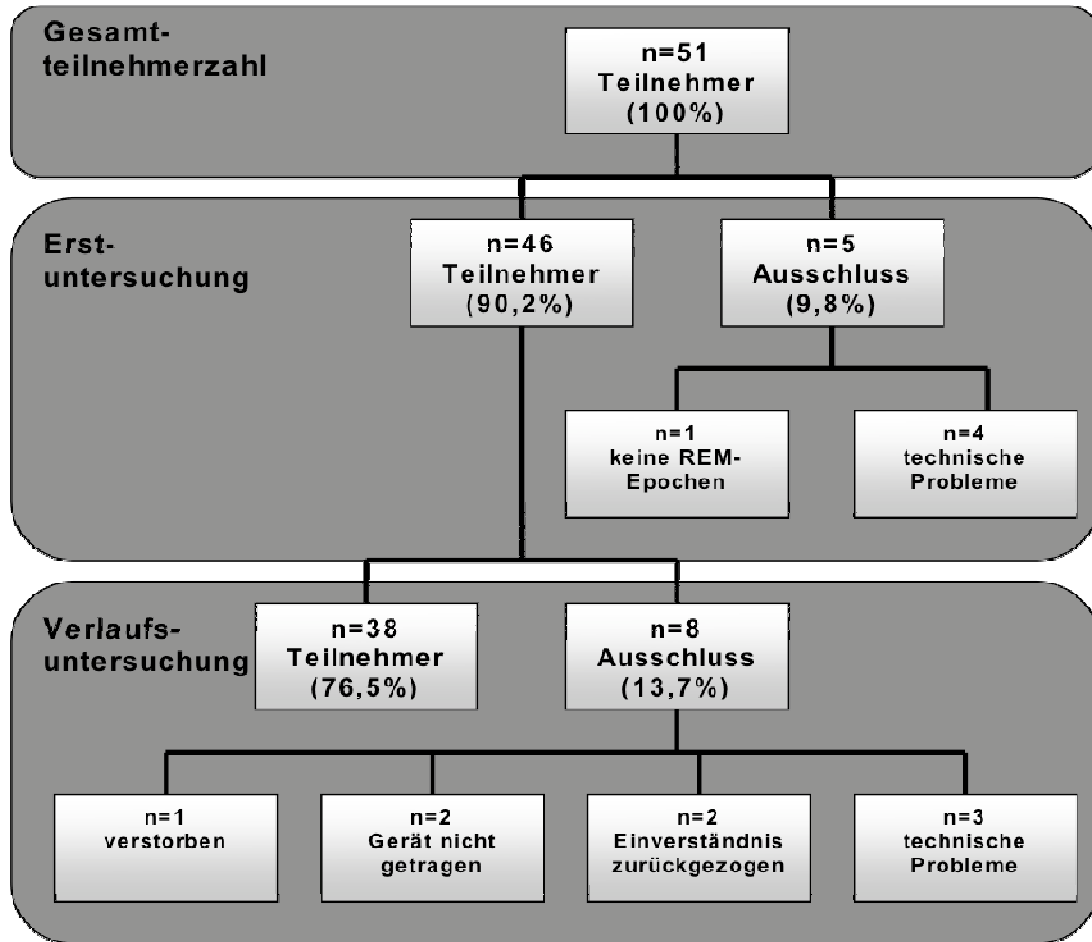


Abbildung 7: Probandenausschluss bei Erst- und Verlaufsuntersuchung

3.2 Charakterisierung der Probandengruppen

Die Zuteilung zu den Studiengruppen erfolgte anhand der jeweiligen Einschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.2.2.). So wurden je 14 Probanden der Hochrisiko- und Kontroll-Kohorte zugerechnet, während zehn Probanden Teil der Parkinson-Kohorte waren. Das mediane Alter betrug in allen drei Gruppen 62,5 Jahre, der jüngste Proband war 50, der älteste 76 Jahre alt. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung waren die Gruppen vergleichbar ($p = 0,737$). Die Verlaufsuntersuchung fand bei den Probanden der Parkinsongruppe im Schnitt etwas später statt als die Verlaufsuntersuchung der Hochrisikokohorte. Parkin-

Ergebnisse

sonpatienten wurden im Median nach 12,25 Monaten erneut untersucht, während Probanden der Hochrisikogruppe bereits nach 11,68 Monaten zur Verlaufuntersuchung erschienen ($p = 0,004$). Der Abstand von Erst- zu Verlaufsuntersuchung betrug maximal 12,63 Monate. Die maßgeblichen Unterscheidungskriterien zur Gruppencharakterisierung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studiengruppen

| Charakterisierung der Studiengruppen | | | | |
|--|------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------|
| Variable | Kontrollen n=14 | PD n=10 | SN+ n=14 | p-Wert |
| Geschlecht (m/w) | 7/7 | 6/4 | 9/5 | 0,737 |
| Alter in Jahren, Median (Minimum-Maximum) | 62,5 (54-76) | 62,5 (50-69) | 62,5 (54-71) | 0,708 |
| Abstand Erst- und Zweituntersuchung in Monaten, Median (Minimum-Maximum) | - | 12,25 (11,67-12,63) | 11,68 (11,2-12,37) | 0,004 |
| Risikofaktoren für die Entwicklung M.Parkinson | | | | |
| SN Hyperechogenität, n (%) | 0 (0) | 10 (100) | 14 (100) | <0,001 |
| Positive Familienanamnese, n (%) | 0 (0) | 6 (60) | 11 (78,6) | <0,001 |
| Nicht mototrische Früherkennungszeichen M.Parkinson | | | | |
| Hyposmie Sniffin' Sticks <75%, n (%) | 1 (7,7)* | 8 (80) | 9 (64,3) | 0,001 |
| Lebenszeitprävalenz Depression n (%) | 2 (14,3) | 6 (60) | 4 (28,6) | 0,057 |
| UPSIT, mittlerer alterskorrigierter PR, Median (Minimum-Maximum) | 42 (14-76)* | 5,0 (0-53) | 13,0 (4-90) | 0,001 |
| UPSIT, alterskorrigierter PR < 16, n (%) | 2 (15,4)* | 9 (90) | 8 (57,1) | 0,001 |
| Motorische Früherkennungszeichen M.Parkinson | | | | |
| UPDRS III Score, Median (Minimum-Maximum) | 0 (0-2) | 31 (9-55) | 1,5 (0-6) | <0,001 |
| Reduzierter Armschwung, n (%) | 0 (0) | 8 (80) | 4 (28,6) | <0,001 |
| > 1 Kardinalsymptom für IPS, n (%) | 0 (0) | 10 (100) | 6 (42,9) | <0,001 |

* 1 Proband nicht beurteilbar (chronische Nasen-Nebenhöhlen-Entzündung)

n = Anzahl, IPS = Idiopathisches Parkinsonsyndrom, PD = Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, PR = Prozentrang SN+ = Probanden mit Hochrisikoprofil, SN= Substantia nigra, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

Ergebnisse

Die P-Werte beziehen sich auf den Vergleich aller drei Gruppen, mit Ausnahme des Abstandes von Erst- und Zweituntersuchung. Hier wurden Hochrisiko- und Parkinsonkohorte verglichen, da die Kontrollgruppe keine Verlaufsuntersuchung erhielt (vgl. Kapitel 2.7).

Risikofaktoren und motorische Früherkennungszeichen stellten per Definition ein Ausschlusskriterium für die Kontrollgruppe dar, sodass hier im Gruppenvergleich stets signifikante Gruppenunterschiede bestanden ($p < 0,05$). Nachdem die SN-Hyperechogenität ein zentrales Einschlusskriterium sowohl für Parkinsonpatienten als auch Probanden der Hochrisikogruppe darstellte, wiesen alle Probanden dieser Gruppen eine solche auf. Kein Proband der Kontrollgruppe hatte eine hyperechogene SN ($p < 0,01$). Eine positive Familienanamnese für das IPS zeigte kein Kontrollproband und etwas mehr Probanden mit Hochrisikoprofil (78,6%) als Parkinsonpatienten (60%) ($p < 0,01$). Motorische Auffälligkeiten sind zentraler Bestandteil für die Diagnosestellung des IPS, sodass ein verminderter Armschwung und hohe Werte in der UPDRS bei Parkinsonpatienten häufiger beobachtet werden konnten als bei Hochrisikoprobanden. Mindestens ein Kardinalsymptom für IPS bestand gemäß den Diagnosekriterien daher bei jedem Parkinsonpatienten, aber auch sechs von 14 Probanden mit Hochrisikoprofil zeigten bereits ein oder mehr Kardinalsymptome des IPS. Die Kontrollgruppe wies kein solches Merkmal auf, sodass das Signifikanzniveau im Vergleich aller drei Gruppen stets $p < 0,01$ war.

Im Rahmen der nicht-motorischen Früherkennungsmerkmale wurden in der Kontrollgruppe nur 13 Probanden in der Analyse der Riechleistung berücksichtigt, da diese bei einem Probanden aufgrund einer chronischen Nasennebenhöhlenentzündung nicht beurteilbar war. Anhand der Sniffin' Sticks hatten Kontrollpersonen eine bessere Riechleistung als Hochrisiko- und Parkinsonprobanden ($p < 0,05$). Zur besseren Abgrenzung von Hochrisiko- und Parkinsonkohorte wurde ein zusätzlicher Vergleich nur dieser Gruppen durchgeführt; dieser ist nicht in der Tabelle dargestellt. Hochrisiko- und Parkinsonkohorte zeigten sich dabei bei quantitativ verminderter Riechleistung erwartungsgemäß vergleichbar ($p = 0,653$). Im UPSIT wurde deutlich, dass sich die qualitative Riechleistung in den Gruppen abstuft, mit den besten Ergebnissen in der Kontrollgruppe

Ergebnisse

und den schlechtesten in der Parkinson-Kohorte ($p < 0,01$; Abbildung 6). Anhand des Cut-off-Wertes (Score < 16) erkennt man im Gruppenvergleich, dass mehr Probanden der Hochrisiko- und Parkinsongruppe eine pathologische Riechleistung aufwiesen als Probanden der Kontrollgruppe ($p < 0,01$).

Die Lebenszeitprävalenz einer Depression zeigte knapp keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,057$), da auch zwei Probanden der Kontrollgruppe im Lebensverlauf eine Depression aufwiesen. Dies stellte jedoch kein Ausschlusskriterium für die Kontrollgruppe dar, solange keine aktuelle Depression bestand.

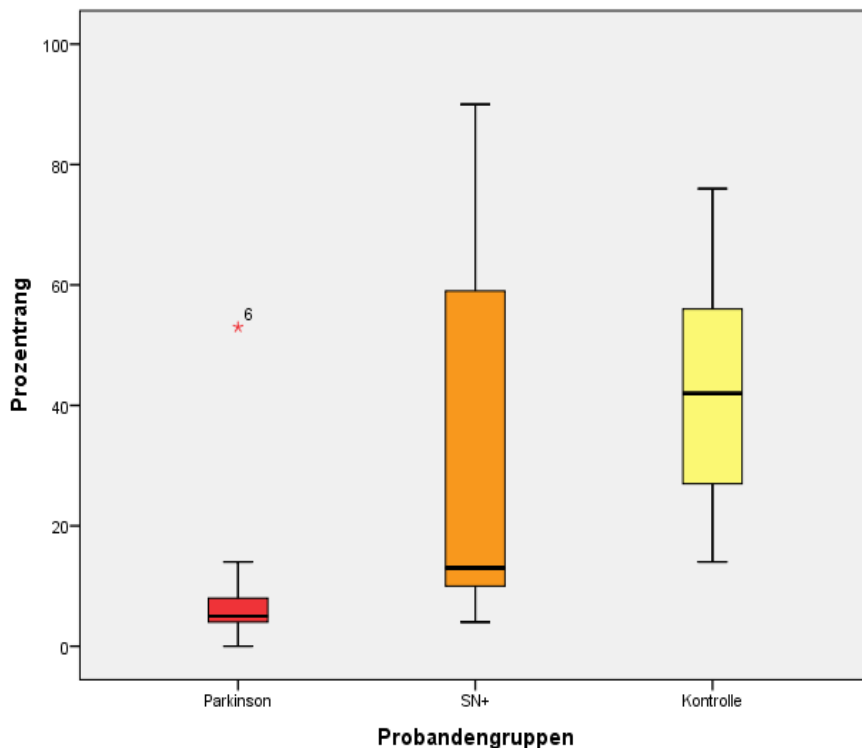


Abbildung 8: University of Pennsylvania Smell Identification Test im Gruppenvergleich

□ = 25-75%, T, ⊥ = Bereich ohne Ausreißer, * = Extremwert, SN+ = Hochrisikokohorte

3.3 Beeinträchtigung des Schlafprofils durch Medikamenteneinnahme

Um eine Beeinflussung des Schlafprofils durch Medikamenteneinnahme beurteilen zu können, wurden verschiedene Medikamente mit Einfluss auf den Schlaf anamnestisch erfragt. Einen genauen Überblick gibt Tabelle 2. Im Grup-

Ergebnisse

penvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$), sodass eine Beeinflussung der Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung durch die in der Tabelle berücksichtigten Medikamente nicht zu erwarten war.

Tabelle 2: Medikamenteneinnahme

| Medikamenteneinnahme mit Auswirkung auf den Schlaf | | | | |
|--|----------------------------|--------------------|---------------------|---------------|
| Variable | Kontrollen n=14 | PD n=10 | SN+ n=14 | p-Wert |
| Schlafmedikamente n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7,1) | 1,000 |
| Antihistaminika, aktuelle Einnahme n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (14,3) | 0,323 |
| Antihistaminika, Lebenszeiteinnahme > 3 Monate, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7,1) | 1,000 |
| Trizyklische Antidepressiva, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7,1) | 1,000 |
| Trimipramin n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7,1) | 1,000 |
| Tetrazyklische Antidepressiva n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1,000 |
| Typische/atypische Neuroleptika n (%) | 0 (0) | 1 (10) | 0 (0) | 0,263 |

n = Anzahl, PD = Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, SN+ = Probanden mit Hochrisikoprofil

3.4 Einfluss der ambulanten Schlafableitung auf die Schlafqualität

Der Fragebogen am Morgen nach der erfolgten ambulanten Schlafableitung diente dem Erkennen von Problemen der Probanden im Umgang mit dem Gerät, dessen Einfluss auf die Schlafqualität und erleichterte das Auswerten der Schlafableitungen (vgl. Kapitel 2.3.4.3.). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die einzelnen Items des Fragebogens.

Ergebnisse

Tabelle 3: Fragebogen nach der ambulanten Schlafableitung

| Fragebogen am Morgen nach der erfolgten ambulanten Schlafableitung (Erstuntersuchung) | | | | |
|--|----------------------------|--------------------|---------------------|---------------|
| Variable | Kontrollen n=14 | PD n=10 | SN+ n=14 | p-Wert |
| Einzelne Items | | | | |
| Insgesamt schlechte Schlafqualität mit dem Gerät SOMNOscreen™ plus; n (%) | 2 (14,3) | 0 (0) | 4 (28,6) | 0,199 |
| Kein Gefühl der Erholung am Morgen nach der Schlafmessung, n (%) | 1 (7,1) | 0 (0) | 4 (28,6) | 0,116 |
| Probleme beim Einschlafen, n (%) | 4 (28,6) | 0 (0) | 7 (50,0) | 0,027 |
| Probleme beim Durchschlafen, n (%) | 4 (28,6) | 0 (0) | 4 (28,6) | 0,168 |
| Bessere Schlafqualität ohne Gerät SOMNOscreen™ plus, n (%) | 9 (64,3) | 3 (30) | 11 (78,6) | 0,081 |
| Toilettengang während der Nacht, n (%) | 10 (71,4) | 5 (50) | 11 (78,6) | 0,368 |
| - >1 Toilettengang während der Nacht n (%) | 3 (21,4) | 3 (30) | 4 (28,6) | 1,000 |
| Besondere Probleme während der Nacht, n (%) | 3 (21,4) | 3 (30) | 6 (42,9) | 0,565 |
| - Probleme beim Anlegen des Gerätes SOMNOscreen™ plus, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (14,3) | 0,323 |
| - Probleme beim Ein- und Ausschalten des Gerätes SOMNOscreen™ plus, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1,000 |
| Sonstige Probleme, n (%) | 3 (21,4) | 3 (30) | 4 (28,6) | 1,000 |

n = Anzahl, PD = Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, SN+ = Probanden mit Hochrisikoprofil

3.5 Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung

Die ambulante Schlafableitung wurde bei Hochrisiko- und Parkinsonkohorte als Erst- und Verlaufsuntersuchung durchgeführt. Die p-Werte in den Tabellen beziehen sich daher jeweils auf den Vergleich dieser beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Erst- und Verlaufsuntersuchung sowie auf den Vergleich der beiden Gruppen über die Zeit (Zeiteffekt). Die Kontrollgruppe erhielt nur eine Messung im Rahmen der Erstuntersuchung. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe sind in den Tabellen aufgeführt, um die Referenzwerte gesunder Probanden anschau-

Ergebnisse

lich zu machen. Da sie aber nicht Gegenstand der Analyse der vorliegenden Arbeit sind, gingen sie nicht in die Gruppenvergleiche ein. Die Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung sind in den Tabelle 4 und 5 dargestellt.

Tabelle 4: REM-Phasen und EMG-Niveau in der ambulanten Schlafableitung

| Ergebnisse Ambulante Schlafableitung | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|-------------------------------|--------|---------------|
| Variable | Kontrollen | Erstuntersuchung | | | Verlaufsuntersuchung | | | Zeiteffekt |
| | | PD | SN+ | p-Wert | PD | SN+ | p-Wert | p-Wert PD+SN+ |
| REM-Phasen | | | | | | | | |
| REM-Phasen gesamt, Median (Minimum-Maximum) | 60,5 (27-139) | 53,5 (17-82) | 82,5 (29-151) | 0,022 | 26 (10-117) | 45 (7-80) | 0,112 | 0,001 |
| REM-Phasen mit Atonie, Median (Minimum-Maximum) | 57,5 (11-139) | 53,5 (16-82) | 67,5 (14-151) | 0,265 | 20 (10-101) | 45 (7-77) | 0,158 | 0,012 |
| REM-Phasen ohne Atonie, Median (Minimum-Maximum) | 0 (0-53) | 0 (0-28) | 0 (0-47) | 0,601 | 1 (0-19) | 0 (0-32) | 0,401 | 0,465 |
| EMG-Niveau | | | | | | | | |
| Mittleres Aktivitätsniveau in der Referenzphase, μV | 15,93 (14,12-16,75) | 16,41 (14,82-20,46) | 16,46 (15,34-21,96) | 0,625 | 18,04 (16,11-30,2) | 16,59 (16,07-27,47) | 0,108 | 0,089 |
| Mittleres Aktivitätsniveau des EMG in REM-Phasen mit Atonie, μV | 15,84 (14,38-16,81) | 16,35 (15,24-21,04) | 16,55 (15,67-25,36) | 0,312 | 19,62 (16,49-30,12) | 16,88 (15,96-28,71) | 0,026 | 0,031 |
| Mittleres Aktivitätsniveau des EMG in REM-Phasen ohne Atonie, μV | 18,27 (16,83-19,71) | 22,15 (18,47-24,75) | 19,32 (17,53-20,67) | 0,25 | 34,77 (19,69-43,71) | 19,78 (17,74-38,5) | 0,286 | - |

PD = Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, SN+ = Probanden mit Hochrisikoprofil, REM = Rapid Eye Movement, EMG = Elektromyogramm

Tabelle 5: Accelerometer-Aktivität in der ambulanten Schlafableitung

| Ergebnisse Ambulante Schlafableitung | | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|----------------------------|----------------------------|--------|---------------|
| Variable | Kontrollen | Erstuntersuchung | | | Verlaufsuntersuchung | | | Zeiteffekt |
| | | PD | SN+ | p-Wert | PD | SN+ | p-Wert | p-Wert PD+SN+ |
| Accelerometer-Aktivität – Hand | | | | | | | | |
| Mittleres Aktivitätsniveau in der Referenzphase, mG | 0,59 (0,48-0,75) | 0,55 (0,45-0,78) | 0,69 (0,55-1,55) | 0,019 | 0,65 (0,5-2,69) | 0,64 (0,52-1,28) | 0,886 | 0,944 |
| Mittlere Aktivität in REM-Phasen mit Atonie, mG | 0,79 (0,5-3,38) | 0,89 (0,56-1,44) | 0,78 (0,64-1,97) | 0,796 | 1,02 (0,53-2,57) | 0,73 (0,61-1,41) | 0,585 | 0,944 |
| Mittlere Aktivität in REM-Phasen ohne Atonie, mG | 0,81 (0,74-0,87) | 0,57 (0,57-0,73) | 0,74 (0,58-1,51) | 0,143 | 1,31 (0,67-2,2) | 1,86 (0,71-2,88) | 0,413 | - |
| Accelerometer-Aktivität – Fuß | | | | | | | | |
| Mittleres Aktivitätsniveau in der Referenzphase, mG | 0 (0-0,01) | 0 (0-0,11) | 0 (0-0,01) | 0,728 | 0 (0-0,03) | 0 (0-0,14) | 0,244 | 0,971 |
| Mittlere Aktivität in REM-Phasen mit Atonie, mG | 0 (0-0,02) | 0,01 (0-0,08) | 0 (0-0,11) | 0,395 | 0,01 (0-0,34) | 0 (0-0,2) | 0,238 | 0,2 |
| Mittlere Aktivität in REM-Phasen ohne Atonie, mG | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0,01 (0-0,1) | 0,143 | 0,04 (0,01-0,07) | 0 (0-0,06) | 0,190 | - |

PD = Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, SN+ = Probanden mit Hochrisikoprofil, REM = Rapid Eye Movement

3.5.1 Anzahl der REM-Phasen

REM-Phasen gesamt

Anhand von Tabelle 4 wird deutlich, dass zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung die Probanden der Hochrisikogruppe im Median während der Nacht mehr REM-Phasen aufwiesen als Parkinsonpatienten ($p = 0,022$). Die Gesamtanzahl der REM-Phasen der beiden Gruppen näherte sich in der Verlaufsuntersuchung an, sodass hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Verlaufsgruppen erkennbar war ($p = 0,112$). Insgesamt war im Ein-Jahres-Verlauf ein deutlicher Abfall der Anzahl von REM-Phasen in beiden Gruppen zu beobachten ($p < 0,05$). Abbildung 9 zeigt die Gesamtzahl der REM-Phasen im Gruppenvergleich während der Erstuntersuchung. In Abbildung 10 wird die Abnahme der REM-Phasen in beiden Verlaufsgruppen verdeutlicht.

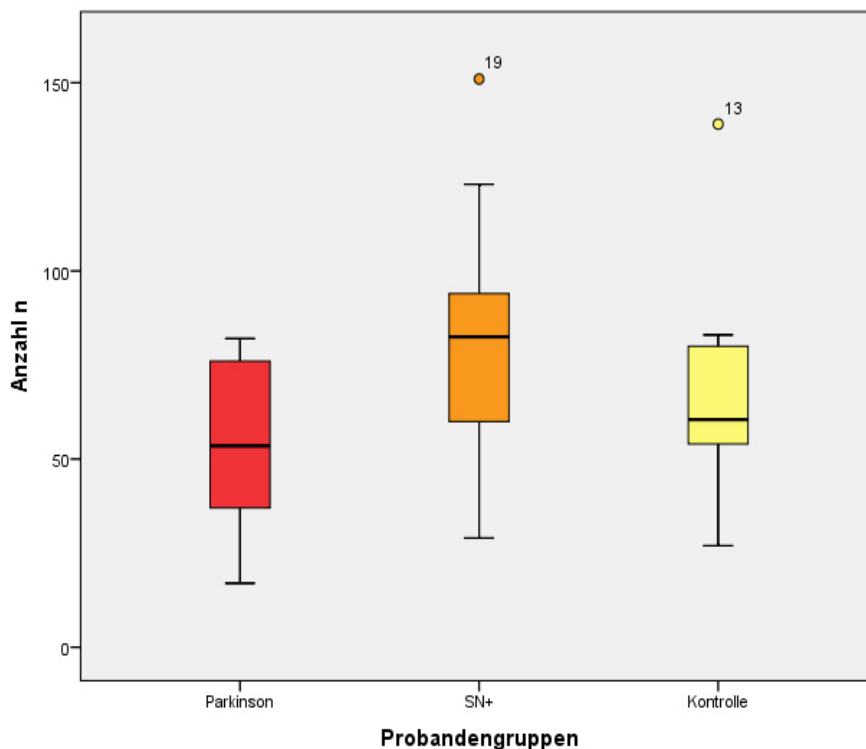


Abbildung 9: Gesamtzahl der REM-Schlafphasen in der Erstuntersuchung

□ = 25-75%, T, L = Bereich ohne Ausreißer, ○ = Ausreißer, n = Anzahl,
SN+ = Hochrisikokohorte

Ergebnisse

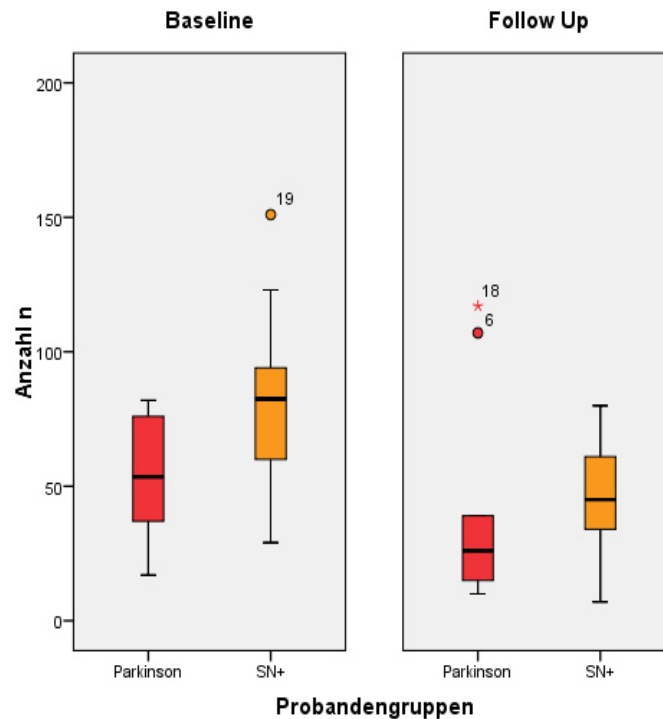


Abbildung 10: Gesamtzahl der REM-Schlafphasen im Verlauf

□ = 25-75%, T, ⊥ = Bereich ohne Ausreißer, ○ = Ausreißer, * = Extremwert, n = Anzahl, SN+ = Hochrisikokohorte

REM-Phasen mit Atonie

Im Rahmen der Erstuntersuchung zeigte die Hochrisikokohorte im Vergleich zur Parkinsongruppe mehr REM-Phasen mit Atonie, jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,265$). Auch in der Verlaufsuntersuchung unterschieden sich beide Gruppen anhand der Anzahl atoner REM-Phasen nicht wesentlich ($p = 0,158$). Im Ein-Jahres-Verlauf war, wie bei der Gesamtzahl der REM-Phasen, eine deutliche Abnahme der atonen REM-Phasen bei beiden Gruppen zu verzeichnen ($p < 0,05$). Hierbei ist zu beachten, dass die REM-Phasen ohne Atonie in beiden Gruppen den größten Anteil an der Gesamtzahl der REM-Phasen ausmachten, sodass ein analoges Verhalten nicht überraschend ist.

REM-Phasen ohne Atonie

Die mediane Anzahl der REM-Phasen ohne Atonie war bei allen drei Gruppen bei Erstuntersuchung sehr gering, da ein Großteil der Probanden keine nicht-atonen REM-Phasen aufwies. Bei drei der Probanden aus der Parkinsonkohorte

Ergebnisse

te (30%) und fünf Probanden der Hochrisikogruppe (35,7%) zeigten sich während der Erstuntersuchung nicht-atonen REM-Phasen. Nur bei einem dieser Probanden konnten auch im Verlauf nicht-atonen REM-Phasen im Schlafprofil nachgewiesen werden. Dafür hatten in der Verlaufsuntersuchung acht andere Probanden REM-Schlaf ohne Atonie, wobei fünf der Parkinsongruppe (50%) und drei (21,4%) der Hochrisikogruppe angehörten (Abbildung 11). Bei zwei Probanden (14,3%) der Kontrollgruppe konnten ebenfalls nicht-atonen REM-Phasen detektiert werden.

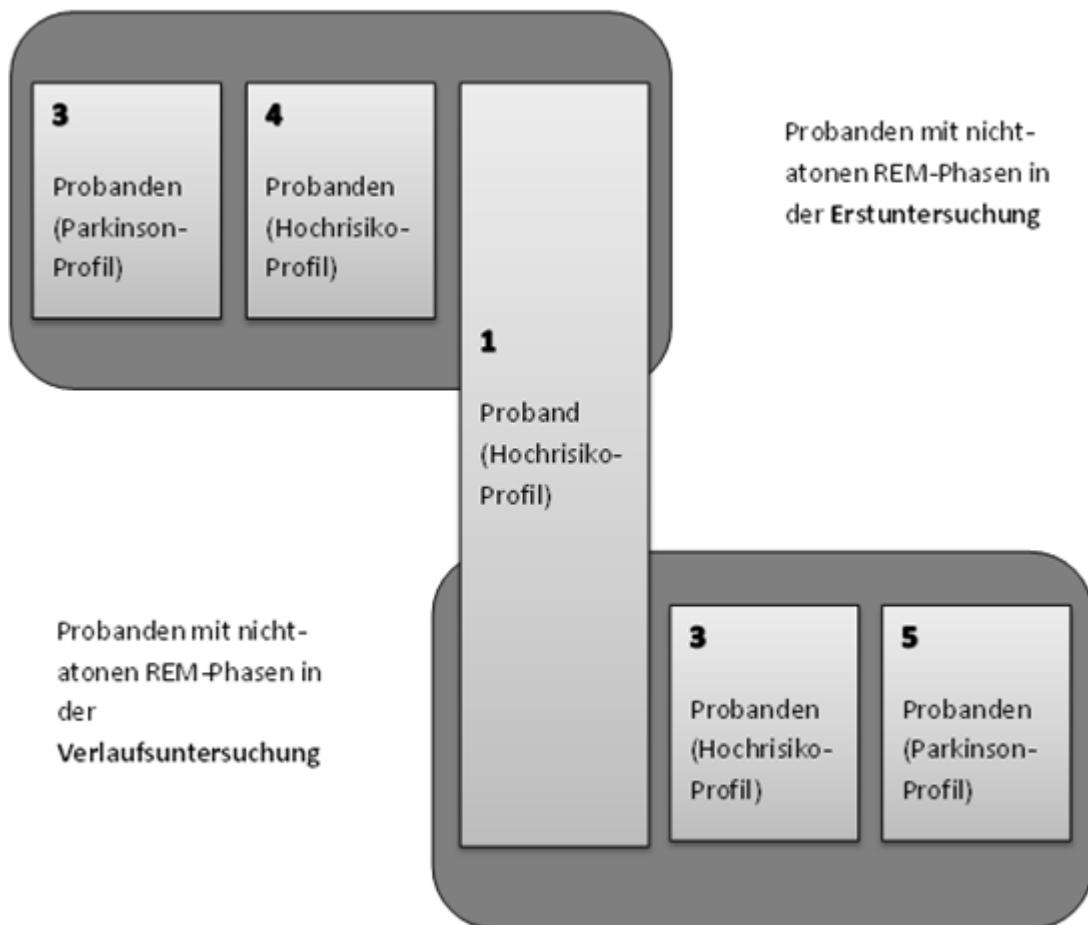


Abbildung 11: Verteilung der Probanden mit nicht-atonen REM-Phasen

Die mediane Anzahl der nicht-atonen REM-Phasen war in der Verlaufsuntersuchung bei beiden Gruppen weiterhin vergleichbar gering ($p = 0,401$). Ein Zeiteffekt zeigte sich daher nicht ($p = 0,465$).

3.5.2 EMG-Niveau

EMG-Niveau in Referenzphasen

Innerhalb der ausgewählten atonen Referenzphase war das mediane EMG-Niveau in Hochrisiko- und Parkinsongruppe im Rahmen der Erstuntersuchung mit 16,41 μV und 16,46 μV nahezu gleich ($p = 0,625$). Mit 15,84 μV lag das EMG-Niveau der Kontrollgruppe etwas darunter (Abbildung 12). Auch in der Verlaufsuntersuchung zeigte sich kein wesentlicher Unterschied im Referenzniveau von Parkinson- und Hochrisikogruppe ($p = 0,108$). Im Ein-Jahres-Verlauf fand sich in den zu vergleichenden Gruppen allerdings ein geringfügiger Anstieg des EMG-Niveaus, der in der Parkinsongruppe etwas höher ausfiel (Abbildung 13). Ein signifikanter Progress war jedoch nicht zu erkennen ($p = 0,089$).

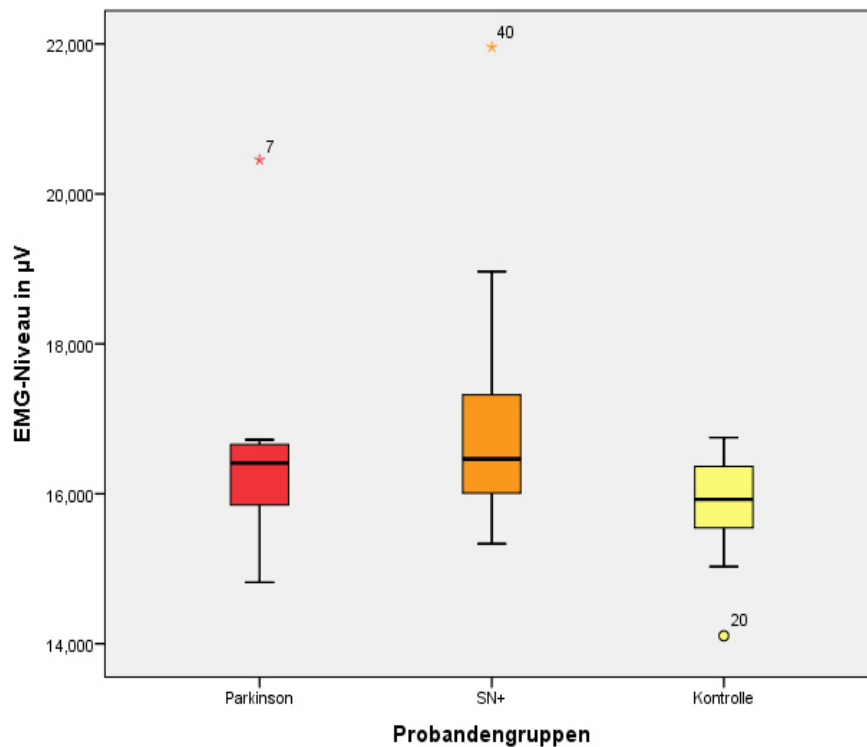


Abbildung 12: Aktivitätsniveau der Referenzphasen in der Erstuntersuchung

□ = 25-75%, T, ⊥ = Bereich ohne Ausreißer, ○ = Ausreißer, * = Extremwert,
SN+ = Hochrisikokohorte

Ergebnisse

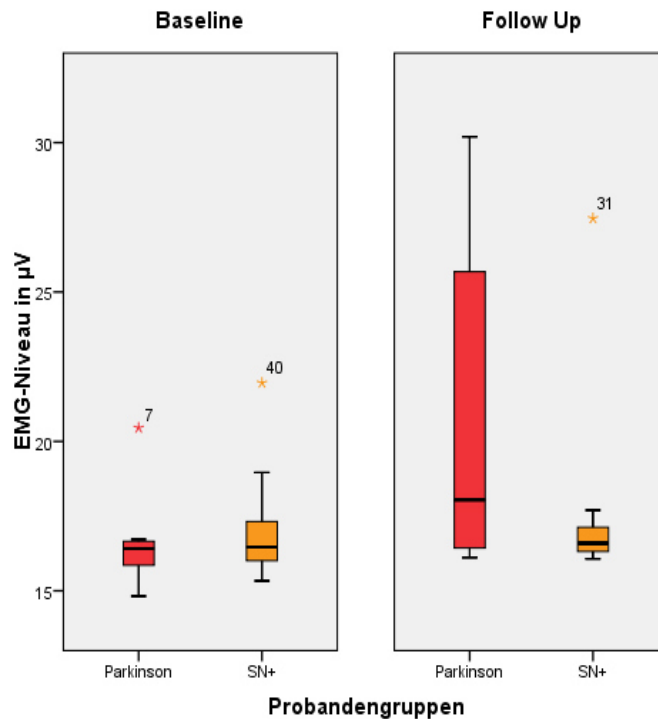


Abbildung 13: Aktivitätsniveau der Referenzphasen im Verlauf

□ = 25-75%, T, L = Bereich ohne Ausreißer, * = Extremwert,
SN+ = Hochrisikokohorte

EMG-Niveau in atonen REM-Phasen

Das mittlere Aktivitätsniveau des EMG in allen REM-Phasen mit Atonie lag in den drei Gruppen sowohl während der Erst- als auch der Verlaufsuntersuchung nahe dem Niveau der Referenzphase. Es konnte also davon ausgegangen werden, dass die Referenzphase dem allgemeinen Aktivitätsniveau entsprach und damit die Bestimmung von nicht-atonen REM-Phasen durch den Vergleich mit den Referenzphasen zulässig war.

Bei Erstuntersuchung war kein wesentlicher Unterschied des EMG-Niveaus atoner REM-Phasen zwischen Parkinson- und Hochrisikogruppe erkennbar ($p = 0,312$) (Abbildung 14). In der Verlaufsuntersuchung lag das mittlere EMG-Niveau in atonen REM-Phasen in der Parkinsongruppe dann signifikant über dem Wert der Hochrisikokohorte ($p = 0,026$) (siehe Abbildung 15). Im Vergleich der atonen REM-Phasen der Gruppen konnte festgestellt werden, dass das EMG-Niveau in der Hochrisikokohorte im Verlauf nur geringfügig anstieg, während in der Parkinsongruppe ein deutlicher Anstieg bemerkbar war ($p = 0,031$).

Ergebnisse

Das EMG-Niveau der Kontrollgruppe lag unter dem von Hochrisiko- und Parkinsonkohorte.

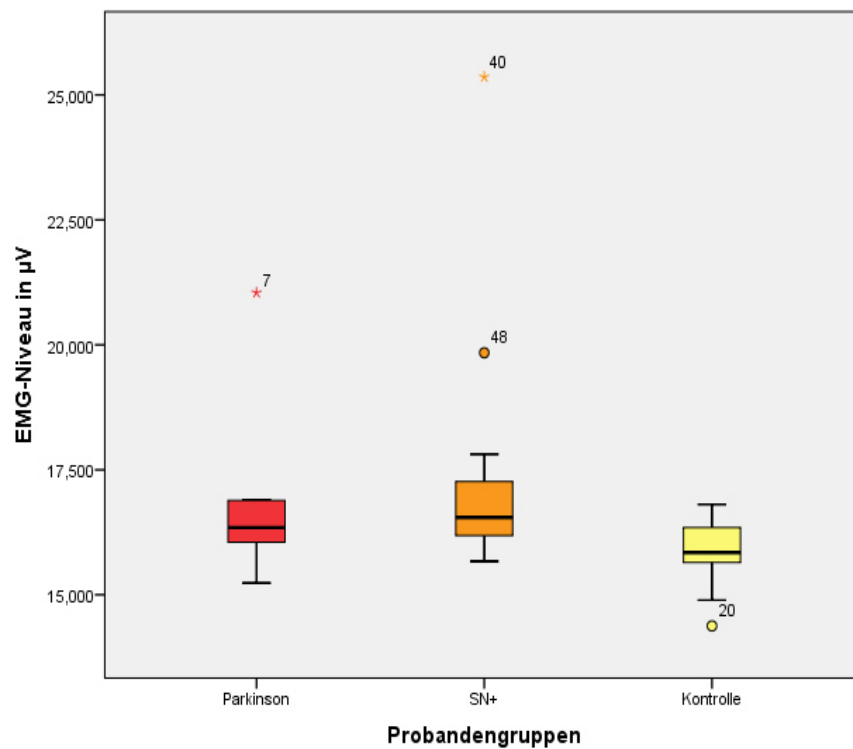


Abbildung 14: Aktivitätsniveau atoner REM-Phasen in der Erstuntersuchung

□ = 25-75%, T, ⊥ = Bereich ohne Ausreißer, ○ = Ausreißer, * = Extremwert,
SN+ = Hochrisikokohorte

Ergebnisse

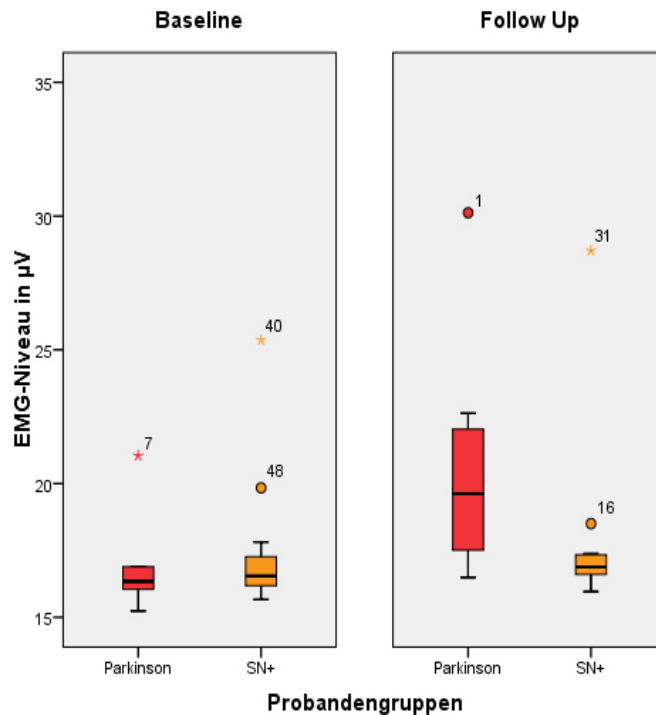


Abbildung 15: Aktivitätsniveau atoner REM-Phasen im Verlauf

□ = 25-75%, T, ⊥ = Bereich ohne Ausreißer, ○ = Ausreißer, * = Extremwert, SN+ = Hochrisikokohorte

EMG-Niveau in nicht-atonen REM-Phasen

In REM-Phasen ohne Atonie lag das EMG-Niveau in allen Gruppen erwartungsgemäß über dem Niveau der Referenzphase und der atonen Phasen.

Im Querschnitt der Erstuntersuchung zeigten sich Hochrisiko- und Parkinsonkohorte vergleichbar ($p = 0,25$). Das EMG-Niveau der Parkinsongruppe lag über dem von Hochrisiko- und Kontrollkohorte (Abbildung 16). Auch in der Verlaufsuntersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Hochrisiko- und Parkinsonkohorte im EMG-Niveau nicht-atoner REM-Phasen ($p = 0,286$). Dennoch fiel auf, dass, während die Hochrisikokohorte in der Verlaufsuntersuchung gegenüber der Erstuntersuchung ein relativ stabiles EMG-Niveau zeigte, in der Parkinsongruppe ein deutlich höheres EMG-Niveau zu erkennen war als zuvor. Über eine Zeitprogression innerhalb der Gruppen kann in diesem Fall keine Aussage getroffen werden, da lediglich ein Proband sowohl in Erst- als auch Zweituntersuchung nicht-atone REM-Phasen aufwies. Der direkte Vergleich des EMG-Niveaus innerhalb der Gruppen über die Zeit wäre daher unzu-

Ergebnisse

lässig. In Abbildung 17 ist daher kein Verlauf dargestellt, sondern der Vergleich des EMG-Niveaus von Parkinson- und Hochrisikokohorte zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung.

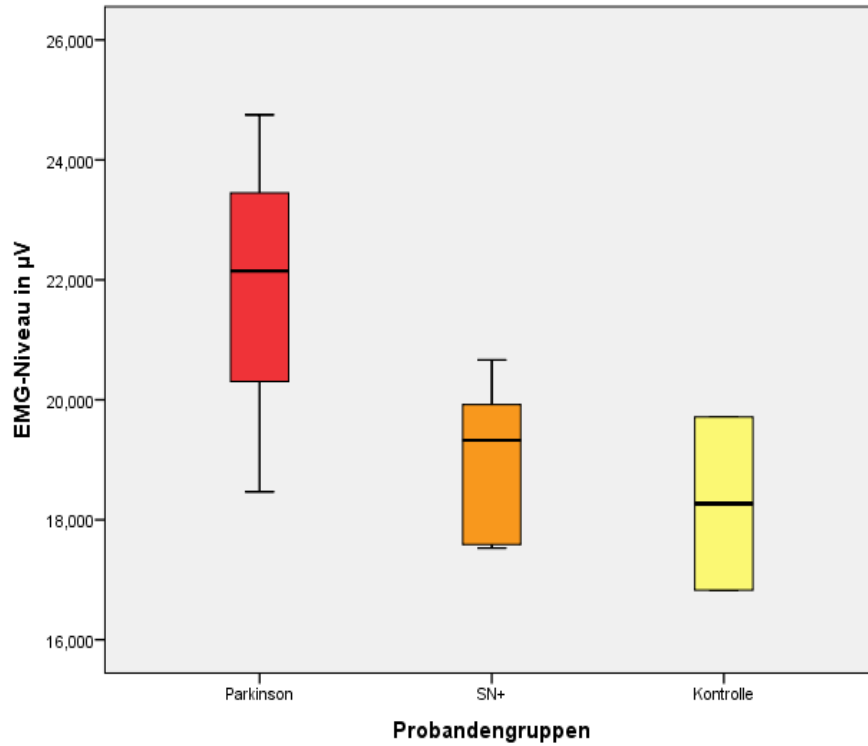


Abbildung 16: Aktivitätsniveau nicht-atoner REM-Phasen in der Erstuntersuchung

□ = 25-75%, T, ⊥ = Bereich ohne Ausreißer, SN+ = Hochrisikokohorte

Ergebnisse

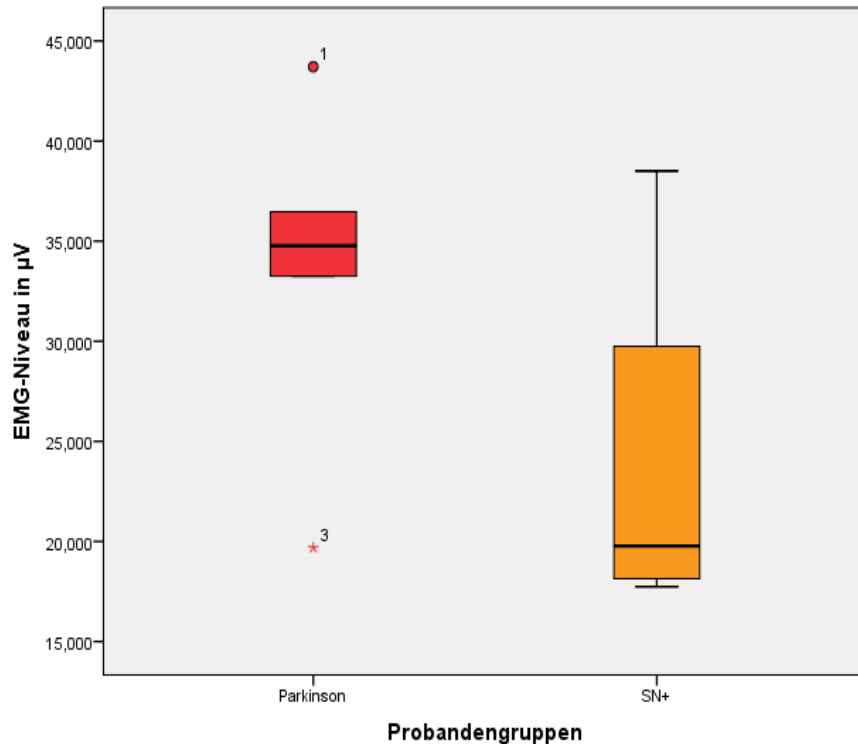


Abbildung 17: Aktivitätsniveau nicht-atoner REM-Phasen in der Verlaufsuntersuchung

□ = 25-75%, T, ⊥ = Bereich ohne Ausreißer, ○ = Ausreißer, * = Extremwert, SN+ = Hochrisikokohorte

Quantileinteilung des EMG-Niveaus nicht-atoner REM-Phasen

Da der direkte Vergleich des EMG-Niveaus nicht-atoner REM-Phasen über die Zeit nicht möglich war, wurde sowohl für die Erst- als auch die Verlaufsuntersuchung eine Einteilung des EMG-Niveaus in Quantilen vorgenommen. Durch diese Einteilung konnte die Anordnung der Probanden der einzelnen Gruppen in verschiedenen hohen EMG-Bereichen für Erst- und Verlaufsuntersuchung veranschaulicht werden.

Für die Erstuntersuchung lagen die Quantilengrenzen bei Q 0,25 = 17,572 µV, Q 0,5 = 19,519 µV und Q 0,75 = 21,037 µV. In der Verlaufsuntersuchung lagen die Werte bei Q 0,25 = 19,117 µV, Q 0,5 = 33,252 µV und Q 0,75 = 37,485 µV. Abbildung 18 und 19 zeigen die Anordnung einzelner Probanden in den vier Quantilenbereichen, wobei ein Punkt je einem Probanden entspricht. Deutlich wird, dass sich Parkinsonpatienten im Vergleich zu Probanden der Hochrisikokohorte in höheren Quantilenbereichen ansiedelten. Tendenziell hatten damit

Ergebnisse

Parkinsonprobanden in Erst- und auch Verlaufsuntersuchung ein höheres EMG-Niveau in nicht-atonen Phasen als Probanden der anderen Gruppen.

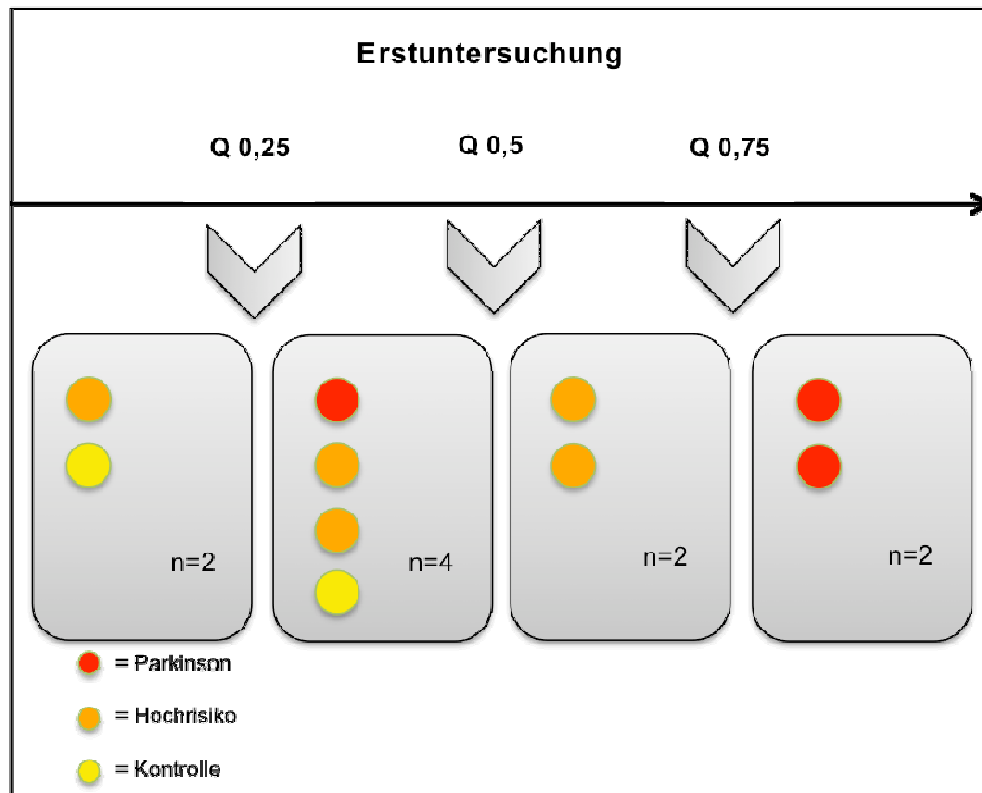


Abbildung 18: Quantileinteilung des EMG-Niveaus in der Erstuntersuchung

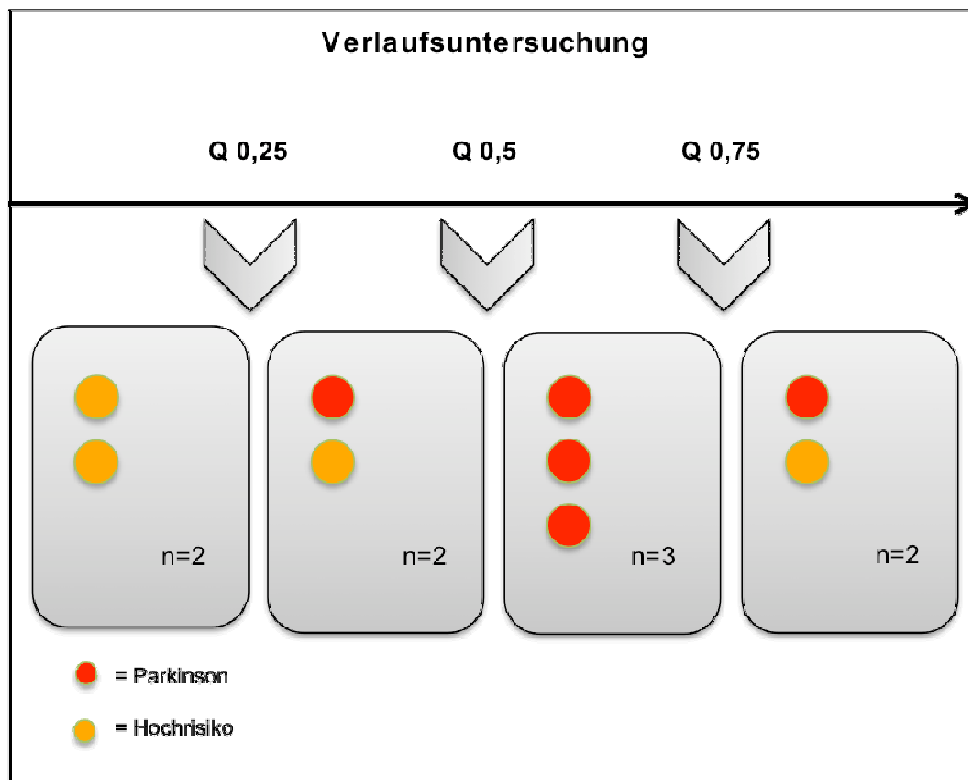


Abbildung 19: Quantileinteilung des EMG-Niveaus in der Verlaufsuntersuchung

3.5.3 Accelerometer-Aktivität

Die Bewegung von Armen und Beinen während des Schlafes wurde mit Hilfe von Accelerometern an rechter Hand und linkem Bein gemessen (vgl. Abbildung 5).

3.5.3.1 Hand-Aktivität

Referenzphasen

Die Accelerometer-Aktivität der rechten Hand lag in der Erstuntersuchung für die Parkinsongruppe unter der der Hochrisikokohorte ($p = 0,019$). In den Referenzphasen der Verlaufsuntersuchung glichen sich diese Werte an, sodass hier kein signifikanter Unterschied im Aktivitäts-Niveau der Hand zu verzeichnen war ($p = 0,886$).

Atone REM-Phasen

Sowohl in atonen als auch in nicht-atonen REM-Phasen lag die mittlere Hand-Aktivität aller Gruppen numerisch über dem entsprechenden Referenzniveau. Ein Unterschied zwischen den Gruppen in Erst- und Verlaufsuntersuchung sowie über die Zeit konnte nicht festgestellt werden ($p > 0,05$). Während in den atonen Phasen der mittlere Wert innerhalb der Parkinsongruppe im Verlauf zunahm, sank er in der Hochrisikokohorte geringfügig ab.

Nicht-atone REM-Phasen

Gegenüber den atonen REM-Phasen wurde in REM-Phasen ohne Atonie in der Erstuntersuchung in beiden Gruppen eine geringere Hand-Aktivität festgestellt. Diese war in der Hochrisikogruppe geringfügig höher als in der Parkinsonkohorte, ein Gruppenunterschied war allerdings nicht feststellbar ($p = 0,143$). In der Verlaufsuntersuchung zeigte sich ebenfalls kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,413$). Wieder lag der Wert der Hochrisikogruppe etwas über dem der Parkinsongruppe.

Tendenziell war gegenüber der Erstuntersuchung ein Anstieg der Hand-Aktivität in der Verlaufsuntersuchung erkennbar. Eine Beurteilung der Progression war jedoch auch hier aufgrund der in Abschnitt 3.5.2. beschriebenen Problematik nur eingeschränkt möglich.

3.5.3.2 Fuß-Aktivität

In allen Gruppen war die Fuß-Aktivität sowohl während der Referenzphase als auch bezogen auf alle atonen Phasen äußerst gering und zeigte keine Progression innerhalb von zwölf Monaten. Lediglich in nicht-atonen REM-Phasen der Parkinsonkohorte konnte in der Verlaufsuntersuchung gegenüber der Erstuntersuchung eine tendenzielle numerische Erhöhung des Aktivitätsniveaus beobachtet werden (von 0 mG auf 0,04 mG). Im Vergleich zur Hochrisikogruppe war dennoch kein signifikanter Unterschied vorhanden ($p = 0,19$).

3.6 Fragebögen

3.6.1 Ergebnisse der Parkinson's Disease Sleep Scale

Kein Item des PDSS zeigte in der Erst- oder der Verlaufsuntersuchung stabile Gruppenunterschiede. Auftretende Zeiteffekte beruhten lediglich darauf, dass innerhalb der einzelnen Items eine hohe Inkonsistenz der Antworten zu beobachten war. So entschieden sich viele Probanden im Verlauf für eine andere Antwortmöglichkeit, mal zu klinisch besseren, mal zu schlechteren Punktwerten, ohne Zusammenhang zu Ergebnissen der Schlafableitung. Innerhalb der einzelnen Items konnte so kein Trend hin zu einer schlechteren oder besseren Schlafqualität innerhalb der Gruppen beobachtet werden. Auf eine detaillierte Darstellung der Einzelergebnisse wurde daher verzichtet. Die Gesamtwerte sind in Tabelle 6 dargestellt. Lediglich diese ließen erkennen, dass Parkinsonpatienten im Vergleich zu Hochrisikopatienten tendenziell in Erst- und Verlaufsuntersuchung eine geringere Punktzahl im PDSS erreichten. Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich nicht (Erstuntersuchung $p = 0,634$; Verlaufsuntersuchung $p = 0,158$).

Tabelle 6: Ergebnisse der PDSS

| REM-Schlaf-Auffälligkeiten anhand der Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS) | | | | | |
|--|---------------------|-------------------|---------------------|--------|-------------------------|
| Variable | Kontrollen | PD | SN+ | P-Wert | Zeit-effekt |
| Erstuntersuchung | | | | | P-Wert PD und SN+ |
| Gesamtwert PDSS; Median (Minimum- Maximum) | 66,5 (55-72) | 64 (40-72) | 65,5 (53-72) | 0,634 | |
| Verlaufsuntersuchung | | | | | 0,002 |
| Gesamtwert PDSS; Median (Minimum- Maximum) | - | 64 (46-74) | 66 (57-74) | 0,158 | |

PD = Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, SN+ = Probanden mit Hochrisikoprofil

3.6.2 Ergebnisse des REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire

Anhand des RBDSQ zeigte sich, dass Probanden der Parkinsonkohorte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Median drei (minimal eine, maximal acht) Fragen, die auf eine RBD hinweisen, mit ‚Ja‘ beantwortet hatten. Probanden der Hochrisikogruppe beantworteten innerhalb der Erstuntersuchung im Median nur 1,5 Fragen (minimal null, maximal vier) mit ‚Ja‘, ebenso wie die Kontrollpersonen (minimal null, maximal acht). Parkinsonpatienten erzielten im Median also einen höheren Gesamtwert als Hochrisikoprobanden ($p = 0,033$). Damit überschritten drei Parkinsonpatienten den Grenzwert für eine RBD (> 4 Fragen), während kein Hochrisikoprobant den Grenzwert überschritt ($p = 0,059$).

Ergebnisse

Tabelle 7: Ergebnisse des RBDSQ

| REM-Schlaf-Auffälligkeiten anhand des RBD Screening Questionnaire (RBDSQ) | | | | | |
|--|-------------------|-----------------|------------------|---------------|--------------------------|
| Gesamtwerte im Gruppenvergleich | | | | | |
| Variable | Kontrollen | PD | SN+ | P-Wert | Zeit-effekt |
| Erstuntersuchung | | | | | P-Wert PD und SN+ |
| Gesamtwert RBDSQ; Median (Minimum-Maximum) | 1,5 (0-7) | 3 (1-8) | 1,5 (0-4) | 0,033 | |
| Verlaufsuntersuchung | | | | | 0,696 |
| Gesamtwert RBDSQ; Median (Minimum-Maximum) | - | 2 (1-11) | 2 (0-6) | 0,272 | |
| RBD Anteil | | | | | |
| Variable | Kontrollen | PD | SN+ | P-Wert | Zeit-effekt |
| Erstuntersuchung | | | | | P-Wert PD und SN+ |
| Anteil RBD, RBD Screening Questionnaire > 4, n (%) | 1 (7,1) | 3 (30) | 0 (0) | 0,059 | |
| Verlaufsuntersuchung | | | | | 0,002 |
| Anteil RBD, RBD Screening Questionnaire > 4, n (%) | - | 3 (30) | 1 (7,1) | 0,272 | |

PD = Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, SN+ = Probanden mit Hochrisikoprofil, RBD = REM-Sleep Behaviour Disorder, REM = Rapid Eye Movement

In der Verlaufsuntersuchung glichen sich die Ergebnisse von Parkinson- und Hochrisikogruppe an, sodass im Median nun jeweils zwei Fragen mit ‚Ja‘ beantwortet wurden (Parkinsonpatienten minimal eine, maximal elf; Hochrisikoprobanden minimal null, maximal sechs). Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen bestand damit nicht mehr ($p = 0,272$). Drei Parkinsonpati-

Ergebnisse

enten (die Selben wie in der Erstuntersuchung) überschritten auch in der Verlaufsuntersuchung den Grenzwert für eine RBD im RBDSQ. Auch ein Proband der Hochrisikohorte überschritt nun den Grenzwert für eine RBD ($p = 0,272$).

RBDSQ und ambulante Schlafableitung

Bei allen drei Parkinsonpatienten, die in Erst- und Verlaufsuntersuchung den Grenzwert für eine RBD im RBDSQ überschritten, wurde zwar in der Erstuntersuchung kein REM-Schlaf ohne Atonie detektiert, wohl aber in der Verlaufsuntersuchung. Der Hochrisikoprobant mit Grenzwertüberschreitung im RBDSQ in der Verlaufsuntersuchung hatte zu diesem Zeitpunkt auch nicht-atone REM-Phasen in der ambulanten Schlaf-Ableitung. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wies er laut Fragebogen noch keine RBD auf und hatte passend dazu auch keine nicht-atonen REM-Schlafphasen. Die Kontrollperson, die im Fragebogen den Grenzwert überschritt, zeigte keine nicht-atonen REM-Phasen in der Untersuchung. In der Tendenz zeigten Parkinsonpatienten also wie zu erwarten erneut häufiger Anzeichen für eine bestehende RBD als Probanden der Hochrisikohorte und Kontrollpersonen.

4. DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Probanden mit einem Hochrisikoprofil für die Entwicklung eines IPS mit bereits erkrankten Patienten hinsichtlich des Auftretens von Anzeichen einer RBD im Verlauf von einem Jahr zu vergleichen. Zusätzlich wurden Referenzwerte gesunder Kontrollen aus der Erstuntersuchung mitbetrachtet.

Bereits die Daten der Erstuntersuchung ließen erkennen, dass Probanden der Parkinson- und Hochrisikohorte häufiger nicht-atone REM-Schlafphasen aufwiesen als Kontrollpersonen und auch das EMG-Niveau in allen REM-Schlafphasen von den Kontrollen abwich. Es fiel ein deutlicher Anstieg des medianen EMG-Aktivitätsniveaus von Parkinsonpatienten in nicht-atonen und atonen REM-Phasen im Verlauf auf. Auch in der Hochrisikogruppe konnte ein Anstieg des medianen Aktivitätsniveaus verzeichnet werden, deutlich geringer jedoch als in der Parkinsonkohorte. Aufgrund der geringen Probandenanzahl fand sich jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied.

Auffallend war allerdings die individuelle Instabilität nicht-atoner REM-Phasen über die Zeit. So wies lediglich ein Proband sowohl in Erst- als auch Verlaufsuntersuchung nicht-atone REM-Phasen auf, während die anderen Probanden nicht-atone REM-Phasen entweder in der Erstuntersuchung oder der Verlaufsuntersuchung zeigten, nicht aber in beiden.

Hand- und Fußaktivität ließen in der Erstuntersuchung keine Unterscheidung der Gruppen zu. In Phasen ohne Atonie zeigte sich aber auch hier tendenziell ein Anstieg der Aktivität im Verlauf.

Die Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung spiegelten sich innerhalb der zwei verwendeten Tests zur Evaluation spezifischer parkinson- und RBD-typischer Symptome nur eingeschränkt wider. Anhand des Gesamtwerts war zu erkennen, dass Parkinsonpatienten im Vergleich zu Probanden der Hochrisikogruppe im PDSS tendenziell mehr Schlafprobleme in Erst- und Verlaufsuntersuchung angaben, signifikante Unterschiede fanden sich jedoch nicht. Anhand

der Kriterien des RBDSQ wurde bei Parkinsonpatienten häufiger eine RBD festgestellt als bei Hochrisikoprobanden.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Die RBD als Frühmarker des IPS

4.2.1.1 Gruppenunterschiede in der Erstuntersuchung

Ein Zusammenhang zwischen dem IPS und der RBD konnte bereits in einigen anderen Studien festgestellt werden. So fanden andere Untersucher bei Parkinsonpatienten deutlich häufiger nicht-atone REM-Phasen als bei gesunden Kontrollen (Gagnon et al., 2002; Olson et al., 2000). Eine Arbeit von Gagnon und Kollegen aus dem Jahr 2002 untersuchte das Auftreten einer RBD in einer unselektierten Gruppe von 33 Parkinsonpatienten und 16 Kontrollpersonen (Gagnon et al., 2002). Mit Hilfe der Polysomnographie wurde in dieser Studie festgestellt, dass elf Parkinsonpatienten die Kriterien einer RBD erfüllten, was 33 Prozent der Kohorte entspricht. Die vorliegende Arbeit fand REM-Schlaf ohne Atonie in der Erstuntersuchung bei drei von zehn Parkinsonpatienten, entsprechend 30 Prozent. Aufgrund des wesentlich kleineren Stichprobenumfangs der vorliegenden Arbeit ist der direkte Vergleich beider Arbeiten aber sicherlich nur eingeschränkt möglich.

Nicht-atone REM-Phasen konnten in der vorliegenden Studie auch bei Probanden mit einem Hochrisikoprofil gegenüber Kontrollpersonen deutlich häufiger beobachtet werden. Fünf von 14 Hochrisikoprobanden (35,7%) zeigten nicht-atone REM-Schlafphasen im Schlafprofil gegenüber zwei von 14 Probanden (14,29%) der Kontrollgruppe. In anderen Studien, die die RBD als prodromalen Marker des IPS beschreiben, wurden Probanden meist anhand einer bestehenden RBD ausgewählt und anschließend auf das Vorliegen parkinsonspezifischer Symptome oder anderer prodromaler Marker untersucht. So gehen Stiasny-Kolster und Kollegen davon aus, dass sich auf Grundlage der Braak-Kriterien Probanden mit RBD mindestens im Stadium zwei des IPS befinden müssten. Eine Affektion des olfaktorischen Systems, wie es in Stadium eins

auftritt, muss also bereits vorhanden sein (Stiasny-Kolster et al., 2005), voraussetzend, dass alle Parkinsonpatienten die Stadien nach Braak gleichermaßen durchlaufen und entsprechende Symptome entwickeln. Iranzo und Kollegen fanden bei Probanden mit vorliegender RBD gehäuft auch eine Hyperechogenität der SN (Iranzo et al., 2010). Auch Postuma und Kollegen erachteten die RBD allein als nicht ausreichend, um ein IPS frühzeitig zu erkennen und schlagen die Kombination mit anderen prodromalen Markern vor (Postuma, Aarsland, et al., 2012). Die vorliegende Arbeit bestätigt dies im Umkehrschluss: Probanden, die anhand anderer prodromaler Marker ausgewählt wurden (vg. Kapitel 2.2.2.2), weisen vermehrt nicht-atone REM-Schlafphasen auf, die für das Vorliegen einer RBD sprechen.

Im Vergleich nicht-atoner REM-Phasen der Gruppen untereinander fiel auf, dass Probanden der Parkinsonkohorte das höchste EMG-Niveau aufwiesen, gefolgt von den Probanden der Hochrisikokohorte. Eine mögliche Erklärung für diesen Sachverhalt bietet eine Arbeit von Iranzo und Kollegen aus dem Jahr 2009. Darin wird die Zunahme der EMG-Aktivität bei Probanden mit idiopathischer RBD im 5-Jahresverlauf beschrieben (Iranzo et al., 2009). Diese Arbeit sieht ebenfalls den Zusammenhang zwischen der idiopathischen RBD und einer möglichen neurodegenerativen Erkrankung und begründet den Anstieg des EMG-Niveaus über die Zeit mit dem wahrscheinlich fortschreitenden pathologischen Prozess im Hirnstamm. Dies entspricht auch dem Modell nach Braak, das dieser Arbeit zugrunde gelegt wird. Sicherlich ist hier auch in Betracht zu ziehen, dass ein erhöhter Muskeltonus bei Parkinsonpatienten auch im Rahmen des Rigor durch ein Dopamindefizit bedingt sein kann. Für die Theorie von Iranzo und Kollegen spricht jedoch auch, dass sich bereits die Hochrisikogruppe in der Baseline-Untersuchung durch ein erhöhtes EMG-Niveau von der Kontrollgruppe abgrenzen lässt, vielleicht beruhend auf einer beginnenden Schädigung des Hirnstamms.

Weiterhin beschrieben Postuma und Kollegen in einer retrospektiven Studie, dass Probanden, die im Verlauf eine neurodegenerative Erkrankung entwickelten, zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ein höheres EMG-Niveau in nicht-

atonen REM-Phasen aufwiesen, als solche, die gesund blieben (Postuma, Gagnon, Rompre, et al., 2010). Möglicherweise weisen also auch Parkinsonpatienten, die bereits erkrankt sind, ein höheres EMG-Niveau in nicht-atonen REM-Phasen auf als Hochrisikoprobanden, die eventuell erkranken.

Eine Unterscheidung der untersuchten Gruppen anhand von Hand- und Fußaktivität mittels Acceleratoren war innerhalb der hier vorliegenden Arbeit überraschenderweise nicht möglich. Zahlreiche Studien beschreiben das Vorhandensein von einfachen bis komplexen Bewegungen bei Patienten mit RBD während REM-Phasen ohne Atonie (Olson et al., 2000; Schenck et al., 1993; Sforza, Krieger, & Petiau, 1997). So wäre zu erwarten, dass die Hand- und Fußaktivität in allen Gruppen in REM-Phasen ohne Atonie höher ist als in atonen Phasen. Diese Beobachtung konnte anhand der vorliegenden Daten nicht gemacht werden. In Parkinson- und Hochrisikokohorte überstieg in der Erstuntersuchung sogar die Extremitätenaktivität in atonen Phasen die Aktivität in nicht-atonen Phasen. Eine ähnliche Beobachtung machten jedoch Gagnon und Kollegen in einer Arbeit aus dem Jahr 2002. Sie stellten fest, dass zahlreiche Parkinsonpatienten in der Polysomnographie REM-Schlaf ohne Atonie aufwiesen, ohne jedoch anamnestisch von gestörtem Schlaf zu berichten. Im Schlaflabor zeigten diese Probanden vermehrt nicht-atone REM-Phasen, gekennzeichnet durch ein erhöhtes EMG-Niveau der submentalen Muskulatur, nicht aber auffällige Bewegungen der Arme oder Beine. Die Autoren sind der Meinung, dass die Ausprägung motorischer Anzeichen der RBD von Nacht zu Nacht variieren und vom Trauminhalt abhängen könnte. Weiterhin wird vermutet, dass REM-Schlaf ohne Atonie eine Vorstufe der manifesten RBD mit motorischen Auffälligkeiten ist und in diese übergeht (Gagnon et al., 2002). Aufgrund der kleinen Probandenzahl und der nur einmalig pro Jahr durchgeführten Messung könnten diese Effekte auch in der vorliegenden Arbeit eine Rolle spielen und die fluktuierenden Werte der Hand- und Fußaktivität bedingen.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist die Tatsache, dass mittels ambulanter Schlafableitung keine Videoüberwachung der Probanden während des Schlafens möglich ist. Die Abgrenzung von starken Arm- und Beinbewegungen in nicht-atonen REM-Phasen gegenüber Wachphasen oder Artefakten war

dadurch erschwert. So könnte es sein, dass starke Bewegungen von Armen oder Beinen während nicht-atonen REM-Phasen als Artefakt oder Wachphase gewertet und aus der Wertung genommen wurden.

4.2.1.2 Gruppenunterschiede im Verlauf

Weder in der Parkinson- noch in der Hochrisikokohorte zeigten sich REM-Phasen ohne Atonie im Verlauf häufiger als in der Erstuntersuchung. Durch die Abnahme der Gesamtanzahl der REM-Phasen stieg so aber das Verhältnis von atonen REM-Phasen zu nicht-atonen REM-Phasen in beiden Gruppen an.

Der REM-Schlaf unterliegt im Alter Veränderungen, die von Pathologien im Rahmen der RBD abzugrenzen sind. In der vorliegenden Arbeit konnte bei Parkinson- und Hochrisikokohorte, die im Verlauf weiter untersucht wurden, eine deutliche Abnahme der Gesamtzahl an REM-Schlafphasen festgestellt werden. So zeigte sich auch in einer Studie von Van Cauter und Kollegen, die den Schlaf von Männern verschiedener Altersgruppen untersuchten, eine deutliche Abnahme des REM-Schlafs bei Probanden ab einem Alter von 50 Jahren. Pro Dekade beschrieben die Autoren eine beobachtete Abnahme des REM-Schlafes um zehn Minuten (Van Cauter, Leproult, & Plat, 2000). Auch andere Studien beobachten bei älteren Menschen vermehrt leichte Schlafphasen auf Kosten von Tiefschlaf und REM-Schlaf (Ohayon, Carskadon, Guilleminault, & Vitiello, 2004). Möglicherweise ist die signifikante Abnahme der REM-Schlafphasen über die Zeit in den hier beobachteten Gruppen auf das fortschreitende Alter zurückzuführen. Auch die Tatsache, dass sich die REM-Schlafphasen in beiden Studiengruppen etwa um dasselbe Ausmaß vermindern, stützt diese These. Es muss jedoch bedacht werden, dass im Rahmen der vorliegenden Studie die Gesamtschlafzeit nicht genauer betrachtet wurde. Da im Rahmen der ambulanten Schlafableitung im Gegensatz zur Polysomnographie kein sicherer Einschlaf- und Aufwach-Zeitpunkt festgelegt werden konnte, fand kein Vergleich der Gesamtschlafzeit statt. Es ist daher auch nicht auszuschließen, dass eine Abnahme der REM-Schlafphasen im Verlauf in Zusammenhang mit einer eventuellen Abnahme der Gesamtschlafzeit stehen könnte.

Anhand der EMG-Aktivität war zu beobachten, dass in der Parkinsonkohorte ein leichter Anstieg schon in atonen REM-Phasen zu verzeichnen war, während die Hochrisikokohorte im Verlauf ein stabiles EMG-Niveau zeigte. Bislang existieren wenige Verlaufsuntersuchungen zur RBD. Iranzo und Kollegen untersuchten im Verlauf von fünf Jahren Parkinsonpatienten und fanden eine Zunahme von tonischer und phasischer EMG-Aktivität (Iranzo et al., 2009). Allerdings beobachteten sie nicht, ob auch in atonen REM-Phasen eine Zunahme des EMG-Niveaus zu erkennen war. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass in der Parkinsongruppe schon das Niveau der Referenzphase in der Verlaufsuntersuchung im Vergleich zur Erstuntersuchung und der Hochrisikogruppe erhöht war, was für eine allgemeine Erhöhung der Muskelaktivität in allen REM-Phasen der Parkinsonkohorte spricht. Verglichen wurde das EMG-Niveau nicht-atoner REM-Phasen so natürlich auch mit einem höheren Referenzniveau als in der Erstuntersuchung, so dass Werte unter dem Grenzbereich atonen Phasen zugerechnet wurden und einen Anstieg gegenüber Werten der Erstuntersuchung bedingten.

Auch in nicht-atonen Phasen zeigte die Hochrisikokohorte vergleichbare Werte wie in der Erstuntersuchung, während in der Parkinsonkohorte ein Anstieg des EMG-Niveaus auffiel. Diese Beobachtung in der Parkinsongruppe deckt sich mit den Beobachtungen von Iranzo und Kollegen, die dieses Fortschreiten auf den progressiven pathologischen Prozess im Hirnstamm zurückführen (Iranzo et al., 2009). Interessanterweise lässt sich dieser Effekt in der Hochrisikokohorte noch nicht beobachten. Die RBD mit nicht-atonen REM-Phasen ist, wie im vorherigen Abschnitt bereits beschrieben, vermutlich durch die beginnenden pathologischen Veränderungen im Rahmen des IPS zu sehen. Möglicherweise schreitet die Pathologie in der prämotorischen Phase im Schlafzentrum noch nicht so stark voran wie bei Parkinsonpatienten mit motorischer Symptomausprägung. Dies kann zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nur vermutet werden, da es noch keine anderen Studien gibt, die Hochrisikoprobanden bezüglich einer RBD im Verlauf beobachteten.

Allerdings ist der direkte Vergleich nicht-atoner REM-Phasen in der vorliegenden Studie auch nur eingeschränkt möglich, da nur ein Proband in Erst- und Verlaufsuntersuchung nicht-atone REM-Phasen zeigte. Die anderen Probanden

hatten entweder in der Erst- oder der Zweituntersuchung REM-Schlaf ohne Atonie, nicht aber in beiden Untersuchungen. Eine retrospektive Studie von Zhang und Kollegen beschreibt eine hohe Vergleichbarkeit der polysomnographischen Untersuchung zusammen mit einer Videoüberwachung in erster und zweiter untersuchter Nacht bezüglich der Diagnose einer RBD (Zhang et al., 2008). Allerdings wurde hier in zwei direkt aufeinander folgenden Nächten untersucht, während in der vorliegenden Studie ein Zeitraum von einem Jahr zwischen den Untersuchungen lag. So könnte auch der „First-night-effect“ eine Rolle in der Ausprägung von REM-Schlaf und RBD gespielt haben. Dieser Effekt beschreibt die Tatsache, dass sich Probanden durch eine Schlafmessung in der ersten Nacht mit dem Gerät durch die ungewohnten Bedingungen gestört fühlen und es dadurch zu verminderter Schlafzeit, vermindertem REM-Schlaf und größerer REM-Latenz kommt (Suetsugi, Mizuki, Yamamoto, Uchida, & Watanabe, 2007). Da zwischen den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit ein ganzes Jahr lag, ist es sicherlich denkbar, dass ein „first-night effect“ in beiden Nächten zu beobachten sein könnte, da keine Gewöhnung an das Gerät zu erwarten ist und es so zu unterschiedlicher Ausprägung des REM-Schlafs kam. Auch die geringe Probandenanzahl spielt in dieser Problematik sicherlich eine Rolle.

Hand- und Fußaktivität zeigten im Verlauf keine signifikante Progression. Iranzo und Kollegen beschreiben in ihrer Arbeit hingegen eine deutliche Zunahme der tonischen Muskelaktivität auch an den Extremitäten (Iranzo et al., 2009). Die phasische Aktivität, also kurzfristige starke Muskelaktivität, wurde in der vorliegenden Arbeit an den Extremitäten nicht überprüft. In dieser Arbeit wurden an den Extremitäten Acceleratoren angebracht, die Bewegungen von Armen und Beinen detektieren. Eine reine Erhöhung des Muskeltonus, welche ohne Bewegungen einhergeht, vermag durch die Acceleratoren jedoch nicht gemessen zu werden. Daher ist es denkbar, dass zwar ein erhöhter Muskeltonus in den Extremitäten vorlag, jedoch keine Bewegungen ausgeführt wurden, die durch die Acceleratoren hätten erfasst werden können. Tendenziell war in REM-Phasen

ohne Atonie jedoch sowohl in Hochrisiko- als auch in Parkinsonkohorte eine Zunahme der Handaktivität zu verzeichnen.

Die Fußaktivität zeigte lediglich einen geringfügigen Anstieg im Verlauf innerhalb der Parkinsongruppe. Die Problematik ist hierbei dieselbe wie bei der Detektion der Handaktivität. Dass insgesamt aber eine geringere Aktivität der unteren Extremitäten festgestellt wurde, überrascht nicht, da auch andere Studien bei Patienten mit RBD eher vermehrte Muskelaktivität in Gesichts- und Armmuskulatur als in der Beinmuskulatur beobachten (De Cock et al., 2007).

4.2.2 Fragebögen

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Fragebögen eingesetzt, zum einen zur Überprüfung, ob die Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung mit den Ergebnissen der Befragung übereinstimmen und zum anderen um zu testen, ob eine Kombination aus Schlafmessung und Fragebogen zur Detektierung der RBD gewinnbringend ist. Hierzu wurden zwei Tests ausgewählt, die in der Literatur als valide Verfahren zur Erfragung von Schlafstörungen bei Parkinsonpatienten beschrieben sind: die PDSS (Trenkwalder et al., 2011) und das RBDSQ (Stiasny-Kolster et al., 2007).

4.2.2.1 PDSS

Trenkwalder und Kollegen etablierten 2010 die erweiterte Version der PDSS, die auch in dieser Arbeit verwendet wurde. Der Fragebogen erfragt nächtliche Schlafprobleme bei Parkinsonpatienten im Allgemeinen und zielt nicht alleine auf die Feststellung einer RBD.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine hohe Inkonsistenz der Antworten im Vergleich von Erst- und Zweituntersuchung beobachtet, die nicht im Zusammenhang mit Ergebnissen der ambulanten Schlafableitung stand. Anhand der Gesamtwerte konnte keine signifikante Unterscheidung der Gruppen erfolgen. Die ursprüngliche Form der PDSS wurde an 143 Parkinsonpatienten und 137 gesunden Kontrollen getestet und zeigte eine gute Unterscheidbarkeit der Gruppen (Chaudhuri et al., 2002). Die neuere Form der PDSS wurde jedoch nur an Parkinsonpatienten getestet und die Antworten der Probanden wurden mit den

Aussagen der Bettpartner und anderen Skalen verglichen (Trenkwalder et al., 2011).

Zur Testung der Reliabilität ließen Trenkwalder und Kollegen den Fragebogen nach einem bis drei Tagen von den Probanden wiederholen. Dieser kurze Zeitabstand wurde laut den Autoren gewählt, um einen Einfluss möglicher Änderungen der Schlafgewohnheiten auszuschließen. In diesem Fall konnten sich die Probanden aber natürlich genauer an die zuvor gegebenen Antworten erinnern, was zu einer Beeinflussung der zweiten Durchführung des Fragebogens geführt haben könnte. Im Falle der vorliegenden Arbeit wurde die Testung nach einem Jahr wiederholt, sodass Änderungen der Schlafgewohnheiten, die nicht speziell erfragt wurden, eingetreten sein könnten und eventuell Einfluss auf die Antworten hatten. Eine Erinnerung an früher gegebene Antworten war durch die lange Zwischenzeit so gut wie ausgeschlossen. Hinzu kommt natürlich, dass Schlafstörungen in ihrer Ausprägung variabel sind und nicht in jeder Nacht gleich stark beobachtet werden (De Cock et al., 2007; Gagnon et al., 2002). So können auch phasenweise deutlicher oder weniger deutlich beobachtete Symptome einer Schlafstörung Einfluss auf die Ergebnisse der Befragung gehabt haben.

4.2.2.2 RBDSQ

Das RBDSQ ist ein Fragebogen, der speziell zur Erfragung der RBD entwickelt wurde (Stiasny-Kolster et al., 2007). Tatsächlich zeigten in der vorliegenden Arbeit Probanden, die den Grenzwert für eine RBD überschritten, auch nicht-atonen REM-Phasen in der ambulanten Schlafableitung. Einzig eine Kontrollperson überschritt ebenfalls den Grenzwert, zeigte aber keine nicht-atonen REM-Phasen. Aus der Hochrisikokohorte fand sich nur ein Proband, der den Grenzwert im RBDSQ überschritt. In der Erstuntersuchung zeigte er keine nicht-atonen REM-Phasen und erzielte im RBDSQ geringere Werte. Als in der Verlaufsuntersuchung nicht-atonen REM-Phasen auftraten, ging dies mit einer Grenzwertüberschreitung im Fragebogen einher.

Stiasny-Kolster und Kollegen geben an, dass der Fragebogen nur dann Patienten mit einer RBD detektieren kann, wenn diese auch eine Vorgeschichte mit RBD haben. Die Bewegungen müssen vom Patienten selbst bemerkt werden, um auch im Fragebogen angegeben werden zu können. Daher können also Patienten mit subklinischer RBD, die nur durch die Schlafableitung auffallen, nicht durch den Test selektiert werden. Bei Probanden mit Hochrisikoprofil, die ein IPS entwickeln, ist die Schädigung des Hirnstamms bei Zugrundelegung der Braak-Stadien weniger weit fortgeschritten als bei Patienten mit manifestem IPS (Braak et al., 2004). So muss auch davon ausgegangen werden, dass die Schädigungen, die eine RBD bedingen, zum Teil weniger ausgeprägt sind und sich im Stadium des prämotorischen IPS oft nur als subklinische RBD bemerkbar machen. Dieses Patientenkollektiv könnte durch den RBDSQ nicht detektiert werden und profitiert nur durch eine Schlafuntersuchung. Diese These würde auch die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit erklären, in der Probanden mit Hochrisikoprofil bereits nicht-atonen REM-Phasen aufweisen, im RBDSQ aber weniger häufig auffallen, als Parkinsonpatienten mit nicht-atonen REM-Phasen.

Im folgenden Abschnitt soll abschließend ein kritischer Blick auf die Durchführung und das Studiendesign der vorliegenden Arbeit geworfen werden.

4.3 Limitationen der Arbeit

Einen ersten Diskussionspunkt stellt die Tatsache dar, dass im Studienverlauf von der bereits recht kleinen Initialgruppe mit ursprünglich 51 teilnehmenden Probanden 13 ausgeschlossen werden mussten. Darunter befanden sich vier Probanden, deren Ausscheiden durch Tod, Rückzug der Einverständniserklärung oder gänzlich fehlenden REM-Phasen wenig beeinflussbar war. Sieben Probanden mussten jedoch aufgrund technischer Probleme ausgeschlossen werden und zwei weitere Probanden aufgrund der Tatsache, dass sie das Gerät nicht oder zum falschen Zeitpunkt trugen. Durch den engen Zeitrahmen der Studie, welcher vorgab, dass die Zweituntersuchung in einem Zeitraum von einem Jahr mit einem Kulanzzeitraum von drei Wochen mehr oder weniger erfol-

Diskussion

gen sollte, war das Wiederholen von nicht erfolgten oder technisch fehlerhaften Messungen nur sehr eingeschränkt möglich. Es wurde angestrebt, dass die Probanden das Gerät zu Hause, in der gewohnten Umgebung trugen, ohne von einer fremden Umgebung beeinflusst zu werden. Daraus ergab sich jedoch das Problem, dass das Gerät durch die Probanden abgeholt oder von einem Studienbetreuer gebracht werden musste. Einige Probanden lehnten es daher ab, die Untersuchung erneut durchzuführen, wenn die erste Messung fehlerhaft war, da dies für sie mit einem weiten Anfahrtsweg verbunden war. Zum Teil war die Wiederholung einer Messung auch nicht möglich, da das Gerät zur ambulanten Schlafableitung nur einmal vorhanden war und von einem anderen Probanden benutzt werden musste, um den gegebenen Zeitabstand einzuhalten. Das Studiendesign könnte daher sicherlich verbessert werden, indem weitere Geräte zur ambulanten Schlafmessung angeschafft werden, was die Durchführung von Messungen an verschiedenen Probanden im selben Zeitraum, wie auch die Wiederholung fehlerhafter Messungen erleichtern würde.

Es wurde während der Durchführung der Datenerhebung versucht, technische Fehler so gut wie möglich zu vermeiden, in dem das Gerät durch die Betreuer der Studie vorbereitet und dem Probanden so genau wie möglich erklärt wurde. So musste auch nur ein Proband von der Studie ausgeschlossen werden, weil er das Gerät fehlerhaft anlegte und eine Elektrode falsch aufklebte. Häufiger war jedoch das Problem, dass sich Elektroden während der Nacht lösten oder herausgerutschte Kabel von Probanden falsch angeschlossen wurden. Insofern wäre es denkbar, dass die Durchführung verbessert werden könnte, wenn die Befestigungssysteme der Elektroden überarbeitet werden würden, zur leichteren und sichereren Anbringung. Eventuell könnte auch darüber nachgedacht werden, Partner der Probanden noch stärker einzubeziehen, die dann beim Anlegen des Schlaf-EEGs helfen könnten, insbesondere aufgrund der motorischen Einschränkung vieler Parkinsonpatienten.

Bezüglich der Verlaufsuntersuchung muss weiterhin kritisch angemerkt werden, dass nur Parkinsonpatienten und Hochrisikoprobanden eine zweite Untersuchung nach einem Jahr erhielten. Die Kontrollgruppe wurde nur einmalig unter-

sucht und daher wurden die Ergebnisse auch nur als Referenzwerte gegenübergestellt, ohne dass ein statistischer Vergleich mit den anderen Gruppen stattfand. Da eine Progression parkinsonspezifischer Schlafveränderungen bei gesunden Probanden nicht zu erwarten ist, wurde der Messzeitpunkt in dieser Gruppe auf eine einmalige ambulante Schlafableitung beschränkt. Somit ist allerdings kein Vergleich von Veränderungen, wie der Abnahme der Gesamtanzahl von REM-Phasen, die dem fortschreitenden Alter der Probanden zugeschrieben wurde, mit gesunden Kontrollpersonen möglich.

Kritisch zu betrachten ist auch die Tatsache, dass sich die Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung im Verlauf instabil zeigten und nur ein Proband in Erst- und auch Zweituntersuchung REM-Schlaf ohne Atonie zeigte. Der first-night-effect könnte hierbei eine Rolle spielen (Suetsugi et al., 2007). Sicherlich ist an dieser Stelle auch die geringe Probandenzahl zu bemerken, wodurch sich solche Effekte, wie auch Änderungen der Schlafgewohnheiten stärker bemerkbar machen und so eine geringere Vergleichbarkeit über die Zeit ermöglichen. Es bedarf daher weiteren Studien, die den Verlauf der RBD an einem größeren Probandenkollektiv betrachten.

Weiterhin soll auch der Einsatz einer ambulanten Schlafableitung als Mittel zur Diagnose der RBD kritisch betrachtet werden. In anderen Arbeiten wird die Polysomnographie stets als Goldstandard zur Ermittlung einer RBD angegeben (Postuma, Lang, Gagnon, Pelletier, & Montplaisir, 2012). Dennoch basiert die Diagnose primär auf einer Erhöhung des EMG-Signals der submentalen Muskulatur während des REM-Schlafs, der durch ein EOG bestimmt wird (Gagnon et al., 2002). Dies kann auch durch die ambulante Schlafableitung detektiert werden, wie die vorliegende Arbeit zeigt. Allerdings ermöglicht sie keine Videoüberwachung der Probanden während der Nacht, sodass die Abgrenzung von Artefakten und Wachphasen gegenüber Bewegungen während des REM-Schlafs deutlich erschwert ist und meist auch die Gesamtschlafzeit nicht exakt bestimmt werden kann.

Die vorliegende Arbeit untersuchte Probanden erneut nach einem Zeitraum von einem Jahr. Das IPS ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, bei der sich Veränderungen oft erst im Verlauf von Jahren zeigen (G. Becker et al., 2002; Braak et al., 2004). So wurde in der Arbeit von Iranzo und Kollegen eine Progression der RBD bei Parkinsonpatienten im Verlauf von fünf Jahren gefunden (Iranzo et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit zeichnet sich eine Progression bei Parkinsonpatienten bereits nach einem Zeitraum von einem Jahr ab und auch Hochrisikoprobanden heben sich durch die Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung durch das Vorliegen nicht-atoner REM-Phasen von Kontrollpersonen ab. Um jedoch genauere Aussagen über eine Progression der Symptomatik zu machen sind weitere Studien nötig, die Hochrisikoprobanden, Parkinsonpatienten und Kontrollpersonen über einen längeren Zeitraum beobachten. Dann könnte festgestellt werden, ob sich die Ergebnisse von Hochrisikoprobanden weiter von gesunden Kontrollpersonen abgrenzen und sich denen der Parkinsonpatienten annähern.

4.4 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der RBD als prodromalem Marker des IPS bei Probanden mit Hochrisikoprofil im Vergleich zu Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollpersonen im Verlauf von einem Jahr. Dabei konnte festgestellt werden, dass bereits in der Erstuntersuchung Hochrisikoprobanden und Parkinsonpatienten häufiger nicht-atonen REM-Schlaf zeigten als Probanden der Kontrollgruppe. Das EMG-Niveau in nicht-atonen REM-Phasen ließ eine Unterscheidbarkeit zwischen den Gruppen erkennen, wobei das EMG-Niveau bei Parkinsonpatienten am höchsten war, sich aber auch Hochrisikoprobanden bereits durch ein erhöhtes Signal von Kontrollpersonen abzeichneten.

Über die Zeit zeigte sich eine Instabilität der Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung, wobei bis auf einen Probanden alle Probanden mit nicht-atonem REM-Schlaf diesen entweder in der Erst- oder der Verlaufsuntersuchung aufwiesen, nicht aber in beiden. Tendenziell konnte dennoch festgestellt werden, dass sich besonders innerhalb der Parkinsongruppe eine Progression der RBD abzeichnete. Diese zeigte sich nicht durch vermehrt nicht-ato-ne REM-

Diskussion

Phasen, sondern durch ein erhöhtes EMG-Niveau der submentalen Muskulatur in nicht-atonen REM-Phasen. Dieses Phänomen war ebenfalls, wenn auch nicht so stark, bei Probanden der Hochrisikogruppe zu bemerken.

Aufgrund der Tatsache, dass unter Probanden mit Risikomerkmale für ein IPS vermehrt Anzeichen für eine RBD zu beobachten sind, deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass diese ein wesentlicher Prädiktor für die Entwicklung eines IPS zu sein scheint (Postuma, Aarsland, et al., 2012). Die Progredienz des EMG-Niveaus lässt eine fortschreitende Pathologie im Sinne einer neurodegenerativen Erkrankung vermuten.

Durch den Einsatz einer ambulanten Schlafableitung können solche Personen mit relativ geringem Aufwand bezüglich einer RBD untersucht und dann bezüglich ihres Risikos ein IPS zu entwickeln eingeschätzt werden. Wie in dieser Arbeit gezeigt wird, ist es mittels der ambulanten Schlafableitung durchaus möglich, Probanden mit einem Hochrisikoprofil gegenüber Kontrollen und Parkinsonpatienten abzugrenzen. Durch die Kombination mit verschiedenen anderen Risikomarkern können die Veränderungen während des REM-Schlafs relativ sicher einer RBD zugerechnet werden, die ein beginnendes IPS anzeigen kann (Postuma, Gagnon, & Montplaisir, 2010; Stiasny-Kolster et al., 2005). Dennoch darf nicht automatisch von Auffälligkeiten in der ambulanten Schlafableitung auf das sichere Vorliegen einer RBD oder eines IPS geschlossen werden. Die sichere Abgrenzung der RBD gegenüber anderen Schlafstörungen und die exakte Beobachtung des Schlafverhaltens erlaubt letztendlich nur die Polysomnographie mit Videoüberwachung (Postuma, Aarsland, et al., 2012).

Die ambulante Schlafableitung könnte somit als Screening-Methode bei Personen mit Hochrisikoprofil oder Personen, bei denen eine RBD oder IPS vermutet wird, eingesetzt werden. Bei Auffälligkeiten im Sinne einer RBD kann dann eine Polysomnographie, ein Fragebogen wie das RBDSQ (Stiasny-Kolster et al., 2007) oder eine neurologische Untersuchung zur weiteren Abklärung erfolgen.

Um eine wirklich verlässliche prognostische Aussage über das Auftreten und die Progredienz der RBD insbesondere bei Probanden mit Hochrisikoprofil zu

Diskussion

machen, sind weitere prospektive Studien nötig, bei denen Probanden über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Dann kann festgestellt werden, ob die Veränderungen weiter progredient sind und bei Probanden, die mittels ambulanter Schlafableitung die Kriterien für eine RBD erfüllen, eine Konversion hin zu einem IPS im Laufe der Zeit zu beobachten ist.

Von Nutzen wäre diese frühzeitige Hilfe zur Diagnosestellung vor allem dann, wenn neuroprotektive Therapieoptionen bestehen, die zu diesem frühen Zeitpunkt eines IPS einen Schutz vor fortschreitenden Symptomen bieten. Der gezielte Einsatz neuroprotektiver Verfahren erscheint dann vielversprechend, wenn noch wenige dopaminerge Neurone geschädigt sind (Lohle & Reichmann, 2010). Eventuell kann die ambulante Schlafableitung dazu beitragen, dass Personen mit hohem Risiko für ein IPS relativ aufwandsarm auch außerhalb klinischer Studien erkannt und weiterer Diagnostik sowie neuroprotektiven Verfahren zugeführt werden können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch den Untergang dopaminergischer Nervenzellen der SN im Mittelhirn gekennzeichnet ist. Der Krankheitsprozess schreitet langsam fort, doch erst wenn 60 bis 80 % der dopaminergen Neurone untergegangen sind, zeigen sich auch die typischen motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung, nämlich Rigor, Tremor und Akinese, die nach aktuellen Leitlinien für die Diagnosestellung entscheidend sind. Aus diesem Grund steigt das Interesse an Prodromalmarkern, die den Beginn einer Erkrankung frühzeitig kennzeichnen und damit den Einsatz neuroprotektiver Therapien ermöglichen. Das Vorliegen einer RBD findet sich bei etwa 33 bis 60% der IPS-Patienten und kann den ersten Symptomen eines IPS um bis zu 13 Jahre voraus gehen. Sie gilt daher als wesentlicher Prodromalmarker der Erkrankung. Die Diagnose der RBD ist durch eine Polysomnographie im Schlaflabor zu stellen. Diese aufwendige und kostenintensive Untersuchung ist einer breiten Bevölkerungsgruppe allerdings wenig zugänglich. Alternative Methoden, wie die ambulante Schlafableitung, die in dieser Arbeit Anwendung fand, sind wünschenswert, um Personen mit einem Risikoprofil hinsichtlich der Entwicklung einer RBD beurteilen zu können.

Auch die Hyperechogenität der SN ermittelt durch transkraniale Sonographie hat sich mittlerweile als prädiktiver Marker etabliert. Weitere Prodromalmarker, die den Beginn eines IPS frühzeitig kennzeichnen, wie Minderung der Riechleistung (Hyposmie) oder minimale motorische Zeichen, sind oftmals zu unspezifisch, weil sie auch im Rahmen des Alterungsprozesses auftreten oder durch andere Erkrankungen bedingt sein können. Es empfiehlt sich daher die Kombination von Prodromalmarkern und spezifischen Risikomarkern des IPS zur Eingrenzung einer Risikopopulation.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu evaluieren, ob sich bei Personen mit einem IPS und Personen mit einem definierten Risikoprofil für das IPS Hinweise auf die Progression einer RBD mittels einer ökonomisch durchführbaren ambulanten Schlafableitung aufzeigen lassen.

Insgesamt wurden 24 Probanden in Erst- und Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr hinsichtlich Auftreten, Schwere und Fortschreiten einer RBD unter-

Zusammenfassung

sucht. Davon waren zehn IPS-Patienten und 14 Probanden mit Risikoprofil, bestehend aus einer SN-Hyperechogenität, fortgeschrittenem Alter, positiver Familienanamnese für IPS, minimalen motorischen Zeichen, Hyposmie und Depression. Darüber hinaus wurden die Daten von 14 gesunden Kontrollpersonen als Referenzwerte einbezogen.

Bereits in der Erstuntersuchung fand sich nicht-atoner REM-Schlaf als Hinweis für eine RBD bei drei der Parkinsonpatienten (30%) und fünf der Hochrisikoprobanden (35,7%) im Vergleich zu nur zwei Probanden (14,3%) der Kontrollgruppe. Im Verlauf wiesen drei Hochrisikoprobanden (21,4%) und fünf Parkinsonpatienten (50%) nicht-atonen REM-Schlaf auf. Bezüglich der medianen Anzahl von nicht-atonen REM-Phasen waren Parkinson- und Hochrisikogruppe in Erstuntersuchung ($p = 0,6$) und Verlaufsuntersuchung ($p = 0,4$) vergleichbar.

Das mediane Elektromyogramm-Niveau der submentalen Muskulatur in nicht-atonen REM-Phasen als Hinweis für die Schwere einer RBD war in der Erstuntersuchung bei Parkinsonpatienten bereits höher als bei Hochrisikoprobanden (Parkinsonpatienten $22,15 \mu\text{V}$, Hochrisikoprobanden $19,32 \mu\text{V}$) und stieg im Verlauf weiter deutlich an (Parkinsonpatienten $34,77 \mu\text{V}$; Hochrisikoprobanden $19,78 \mu\text{V}$). Aufgrund der geringen Anzahl an Probanden war jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied erkennbar (Erstuntersuchung $p = 0,25$; Verlaufsuntersuchung $p = 0,29$).

Auffallend war allerdings die individuelle Instabilität nicht-atoner REM-Phasen über die Zeit. So wies lediglich ein Proband in beiden Untersuchungen nicht-atonen REM-Phasen auf, während die anderen Probanden nicht-atonen REM-Phasen entweder in der Erst- oder der Verlaufsuntersuchung zeigten, nicht aber in beiden. Daher war hier ein direkter Vergleich über die Zeit nicht möglich.

Trotz Einschränkungen aufgrund der geringen Anzahl an Probanden zeigt diese Arbeit, dass Hinweise auf eine RBD bereits bei Personen mit anderen Früherkennungszeichen eines IPS vorliegen können. Darüber hinaus unterliegt die RBD scheinbar einer Progression, gekennzeichnet durch ein steigendes EMG-Niveau in nicht-atonen REM-Phasen, die den fortschreitenden degenerativen Prozess des IPS widerspiegeln könnte. Weitere Studien mit einer größeren

Zusammenfassung

Anzahl an Probanden und einem längeren Beobachtungszeitraum sind hier notwendig, um diese Beobachtung weiter verifizieren zu können.

Die ambulante Schlafableitung zur Detektion einer RBD scheint jedenfalls ein geeignetes Mittel zu sein, um eine Risikogruppe für die Entwicklung eines IPS weiter einzugrenzen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Abbott, R. D., Petrovitch, H., White, L. R., Masaki, K. H., Tanner, C. M., Curb, J. D., . . . Ross, G. W. (2001). Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, *57*(3), 456-462.
- Abbott, R. D., Ross, G. W., White, L. R., Tanner, C. M., Masaki, K. H., Nelson, J. S., . . . Petrovitch, H. (2005). Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*, *65*(9), 1442-1446. doi: 10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d
- Arnulf, I. (2012). REM sleep behavior disorder: Motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord*. doi: 10.1002/mds.24957
- Becker, G. (2003). [Methods for the early diagnosis of Parkinson's disease]. *Nervenarzt*, *74 Suppl 1*, S7-11. doi: 10.1007/s00115-003-1482-9
- Becker, G., Muller, A., Braune, S., Buttner, T., Benecke, R., Greulich, W., . . . Thumler, R. (2002). Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol*, *249 Suppl 3*, III/40-48. doi: 10.1007/s00415-002-1309-9
- Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., Reichmann, H., & Reiners, K. (1995). Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*, *45*(1), 182-184.
- Becker, T., Becker, G., Seufert, J., Hofmann, E., Lange, K. W., Naumann, M., . . . Reiners, K. (1997). Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *63*(5), 590-596.
- Behnke, S., Double, K. L., Duma, S., Broe, G. A., Guenther, V., Becker, G., & Halliday, G. M. (2007). Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *Neuroimage*, *34*(3), 1054-1059. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.10.010
- Berendse, H. W., Booij, J., Francot, C. M., Bergmans, P. L., Hijman, R., Stoof, J. C., & Wolters, E. C. (2001). Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol*, *50*(1), 34-41.

- Berg, D. (2006a). Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *J Neural Transm Suppl*(71), 123-132.
- Berg, D. (2006b). Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*(70), 249-254.
- Berg, D. (2009). Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24 Suppl 2, S677-683. doi: 10.1002/mds.22540
- Berg, D., Becker, G., Zeiler, B., Tucha, O., Hofmann, E., Preier, M., . . . Lange, K. W. (1999). Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*, 53(5), 1026-1031.
- Berg, D., Marek, K., Ross, G. W., & Poewe, W. (2012). Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov Disord*, 27(5), 656-665. doi: 10.1002/mds.24985
- Berg, D., Merz, B., Reiners, K., Naumann, M., & Becker, G. (2005). Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 20(3), 383-385. doi: 10.1002/mds.20311
- Berg, D., Roggendorf, W., Schroder, U., Klein, R., Tatschner, T., Benz, P., . . . Becker, G. (2002). Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol*, 59(6), 999-1005.
- Berg, D., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt, I., Schweitzer, K., Stockner, H., . . . Poewe, W. (2011). Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol*, 68(7), 932-937. doi: 10.1001/archneurol.2011.141
- Berg, D., Seppi, K., Liepelt, I., Schweitzer, K., Wollenweber, F., Wolf, B., . . . Behnke, S. (2010). Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov Disord*, 25(10), 1464-1469. doi: 10.1002/mds.23114
- Berg, D., Siefker, C., Ruprecht-Dorfler, P., & Becker, G. (2001). Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology*, 56(1), 13-17.
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Kokmen, E., Smith, G. E., Ivnik, R. J., . . . Petersen, R. C. (1998). REM sleep behavior disorder and

- degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology*, 51(2), 363-370.
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., . . . Braak, H. (2007). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2770-2788. doi: 10.1093/brain/awm056
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318(1), 121-134. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9
- Braak, H., Sastre, M., Bohl, J. R., de Vos, R. A., & Del Tredici, K. (2007). Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol*, 113(4), 421-429. doi: 10.1007/s00401-007-0193-x
- Burn, D. J. (2002). Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 9 Suppl 3, 44-54.
- Burn, D. J., Mark, M. H., Playford, E. D., Maraganore, D. M., Zimmerman, T. R., Jr., Duvoisin, R. C., . . . Brooks, D. J. (1992). Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. *Neurology*, 42(10), 1894-1900.
- Chaudhuri, K. R., Pal, S., DiMarco, A., Whately-Smith, C., Bridgman, K., Mathew, R., . . . Trenkwalder, C. (2002). The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(6), 629-635.
- Chiu, H. F., Wing, Y. K., Lam, L. C., Li, S. W., Lum, C. M., Leung, T., & Ho, C. K. (2000). Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*, 23(4), 513-517.
- Comella, C. L., Nardine, T. M., Diederich, N. J., & Stebbins, G. T. (1998). Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology*, 51(2), 526-529.
- Cummings, J. L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*, 149(4), 443-454.

- De Cock, V. C., Debs, R., Oudiette, D., Leu, S., Radji, F., Tiberge, M., . . . Arnulf, I. (2011). The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain*, *134*(Pt 3), 856-862. doi: 10.1093/brain/awq379
- De Cock, V. C., Vidailhet, M., Leu, S., Texeira, A., Apartis, E., Elbaz, A., . . . Arnulf, I. (2007). Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*, *130*(Pt 2), 450-456. doi: 10.1093/brain/awl363
- de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M., . . . Hofman, A. (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, *54*(11 Suppl 5), S21-23.
- Dick, F. D., De Palma, G., Ahmadi, A., Scott, N. W., Prescott, G. J., Bennett, J., . . . Felice, A. (2007). Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med*, *64*(10), 666-672. doi: 10.1136/oem.2006.027003
- Dickson, D. W., Uchikado, H., Fujishiro, H., & Tsuboi, Y. (2010). Evidence in favor of Braak staging of Parkinson's disease. *Mov Disord*, *25 Suppl 1*, S78-82. doi: 10.1002/mds.22637
- Doty, R. L., Bromley, S. M., & Stern, M. B. (1995). Olfactory Testing as an Aid in the Diagnosis of Parkinsons-Disease - Development of Optimal Discrimination Criteria. *Neurodegeneration*, *4*(1), 93-97.
- Ebner, A., Deuschl, G. (2010). *EEG* (2. Auflage ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., Schwarz, J., Gildehaus, F. J., & Tatsch, K. (2000). Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*, *123* (Pt 6), 1155-1160.
- Fantini, M. L., Corona, A., Clerici, S., & Ferini-Strambi, L. (2005). Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior

- disorder. *Neurology*, 65(7), 1010-1015. doi: 10.1212/01.wnl.0000179346.39655.e0
- Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., & Montplaisir, J. (2005). Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. *Neurology*, 64(5), 780-786. doi: 10.1212/01.WNL.0000152878.79429.00
- Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1990). Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain*, 113 (Pt 6), 1823-1842.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Gagnon, J. F., Bedard, M. A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompre, S., . . . Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59(4), 585-589.
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Mazza, S., Doyon, J., & Montplaisir, J. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*, 5(5), 424-432. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70441-0
- Gaig, C., & Tolosa, E. (2009). When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord*, 24 Suppl 2, S656-664. doi: 10.1002/mds.22672
- Gasser, T. (2007). Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22 Suppl 17, S343-350. doi: 10.1002/mds.21676
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1989). The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 15(1), 27-44.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23(15), 2129-2170. doi: 10.1002/mds.22340
- Gorell, J. M., Peterson, E. L., Rybicki, B. A., & Johnson, C. C. (2004). Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 217(2), 169-174.

- Gorell, J. M., Rybicki, B. A., Cole Johnson, C., & Peterson, E. L. (1999). Occupational metal exposures and the risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology*, *18*(6), 303-308.
- Halliday, G., Hely, M., Reid, W., & Morris, J. (2008). The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, *115*(4), 409-415. doi: 10.1007/s00401-008-0344-8
- Herting, B., Bietenbeck, S., Scholz, K., Hahner, A., Hummel, T., & Reichmann, H. (2008). [Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: its role as a new cardinal sign in early and differential diagnosis]. *Nervenarzt*, *79*(2), 175-184. doi: 10.1007/s00115-007-2326-9
- Hodge, C. F. (1894). Changes in Ganglion Cells from Birth to Senile Death. Observations on Man and Honey-Bee. *J Physiol*, *17*(1-2), 128 121-134.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*(5), 427-442.
- Hughes, A. J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (1992). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, *42*(6), 1142-1146.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *55*(3), 181-184.
- Hummel, T., Konnerth, C. G., Rosenheim, K., & Kobal, G. (2001). Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, *110*(10), 976-981.
- Hunt, A. L., & Sethi, K. D. (2006). The pull test: a history. *Mov Disord*, *21*(7), 894-899. doi: 10.1002/mds.20925
- Iranzo, A., Lomena, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., . . . Santamaria, J. (2010). Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*, *9*(11), 1070-1077. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70216-7

Literaturverzeichnis

- Iranzo, A., Ratti, P. L., Casanova-Molla, J., Serradell, M., Vilaseca, I., & Santamaria, J. (2009). Excessive muscle activity increases over time in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep, 32*(9), 1149-1153.
- Iranzo, A., Santamaria, J., Rye, D. B., Valldeoriola, F., Marti, M. J., Munoz, E., . . . Tolosa, E. (2005). Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology, 65*(2), 247-252.
- Iranzo, A., Valldeoriola, F., Lomena, F., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Salamero, M., . . . Tolosa, E. (2011). Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol, 10*(9), 797-805. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70152-1
- Jost, W. H. (2003). Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol, 250 Suppl 1*, I28-30. doi: 10.1007/s00415-003-1105-z
- Jost, W. H., & Eckardt, V. F. (2003). Constipation in idiopathic Parkinson's disease. *Scand J Gastroenterol, 38*(7), 681-686.
- Kagan, A., Harris, B. R., Winkelstein, W., Jr., Johnson, K. G., Kato, H., Syme, S. L., . . . Tillotson, J. (1974). Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis, 27*(7-8), 345-364.
- Kimura, K., Tachibana, N., Kohyama, J., Otsuka, Y., Fukazawa, S., & Waki, R. (2000). A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology, 55*(6), 894-895.
- Lang, A. E. (2011). A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov Disord, 26*(5), 775-783. doi: 10.1002/mds.23609
- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet, 373*(9680), 2055-2066. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60492-X

Literaturverzeichnis

- Lemke, M. R., Fuchs, G., Gemende, I., Herting, B., Oehlwein, C., Reichmann, H., . . . Volkmann, J. (2004). Depression and Parkinson's disease. *J Neurol*, *251 Suppl 6*, VI/24-27.
- Lewek, M. D., Poole, R., Johnson, J., Halawa, O., & Huang, X. (2010). Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. *Gait Posture*, *31*(2), 256-260. doi: 10.1016/j.gaitpost.2009.10.013
- Liepelt-Scarfone, I., Gauss, K., Maetzler, W., Muller, K., Bormann, C., Fruhmann Berger, M., . . . Berg, D. (2013). Evaluation of progression markers in the premotor phase of Parkinson's disease: the progression markers in the premotor phase study. *Neuroepidemiology*, *41*(3-4), 174-182. doi: 10.1159/000353560
- Liepelt, I., Behnke, S., Schweitzer, K., Wolf, B., Godau, J., Wollenweber, F., . . . Berg, D. (2011). Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol Aging*, *32*(9), 1599-1606. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.004
- Lohle, M., & Reichmann, H. (2010). Clinical neuroprotection in Parkinson's disease - still waiting for the breakthrough. *J Neurol Sci*, *289*(1-2), 104-114. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.025
- Marder, K., Tang, M. X., Mejia, H., Alfaro, B., Cote, L., Louis, E., . . . Mayeux, R. (1996). Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology*, *47*(1), 155-160.
- Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., . . . Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, *25*(13), 2044-2051. doi: 10.1002/mds.23257
- Muller, A., Reichmann, H., Livermore, A., & Hummel, T. (2002). Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm*, *109*(5-6), 805-811. doi: 10.1007/s007020200067

- Nussbaum, R. L., & Ellis, C. E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med*, *348*(14), 1356-1364. doi: 10.1056/NEJM2003ra020003
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255-1273.
- Ohayon, M. M., Caulet, M., & Priest, R. G. (1997). Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry*, *58*(8), 369-376; quiz 377.
- Okawa, M., Miwa, H., Kajimoto, Y., Hama, K., Morita, S., Nakanishi, I., & Kondo, T. (2007). Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern Med*, *46*(18), 1527-1531.
- Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, *123* (Pt 2), 331-339.
- Park, A., & Stacy, M. (2009). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*, *256* Suppl 3, 293-298. doi: 10.1007/s00415-009-5240-1
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *14*(2), 223-236; discussion 222.
- Parkkinen, L., Pirttila, T., & Alafuzoff, I. (2008). Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*, *115*(4), 399-407. doi: 10.1007/s00401-008-0346-6
- Phani, S., Loike, J. D., & Przedborski, S. (2012). Neurodegeneration and Inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *18* Suppl 1, S207-209. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70064-5
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *27*(5), 617-626. doi: 10.1002/mds.24996

- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. (2010). Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *81*(9), 1008-1013. doi: 10.1136/jnnp.2009.174748
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Rompre, S., & Montplaisir, J. Y. (2010). Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, *74*(3), 239-244. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ca0166
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *72*(15), 1296-1300. doi: 10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2012). How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*. doi: 10.1093/brain/aws093
- Reichmann, H. (2010). Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegenerative Diseases*, *7*(5), 284-290. doi: 10.1159/000314478
- Ressner, P., Skoloudik, D., Hlustik, P., & Kanovsky, P. (2007). Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging*, *17*(2), 164-167. doi: 10.1111/j.1552-6569.2007.00114.x
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., . . . White, L. R. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *63*(2), 167-173. doi: 10.1002/ana.21291
- Ruprecht-Dorfler, P., Klotz, P., Becker, G., & Berg, D. (2007). Substantia nigra hyperechogenicity correlates with subtle motor dysfunction in tap dancers. *Parkinsonism Relat Disord*, *13*(6), 362-364. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.07.006
- Sanford, L. D., Morrison, A. R., Mann, G. L., Harris, J. S., Yoo, L., & Ross, R. J. (1994). Sleep patterning and behaviour in cats with pontine lesions creating REM without atonia. *J Sleep Res*, *3*(4), 233-240.

- Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., & Mahowald, M. W. (1993). Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res*, 2(4), 224-231.
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (1992). Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 32(1), 3-10. doi: 10.1002/ana.410320103
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2002). REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*, 25(2), 120-138.
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2003). REM behavior disorder (RBD): delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum and maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep*, 26: A316.
- Schweitzer, K. J., Behnke, S., Liepelt, I., Wolf, B., Grosser, C., Godau, J., . . . Berg, D. (2007). Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J Neural Transm*, 114(9), 1167-1171. doi: 10.1007/s00702-007-0725-5
- Semchuk, K. M., Love, E. J., & Lee, R. G. (1993). Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology*, 43(6), 1173-1180.
- Sforza, E., Krieger, J., & Petiau, C. (1997). REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev*, 1(1), 57-69.
- Siderowf, A., Jennings, D., Eberly, S., Oakes, D., Hawkins, K. A., Ascherio, A., . . . Investigators, P. (2012). Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord*, 27(3), 406-412. doi: 10.1002/mds.24892
- Smania, N., Corato, E., Tinazzi, M., Stanzani, C., Fiaschi, A., Girardi, P., & Gandolfi, M. (2010). Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair*, 24(9), 826-834. doi: 10.1177/1545968310376057

- Sommer, U., Hummel, T., Cormann, K., Mueller, A., Frasnelli, J., Kropp, J., & Reichmann, H. (2004). Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord*, *19*(10), 1196-1202. doi: 10.1002/mds.20141
- Stern, M. B., & Siderowf, A. (2010). Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov Disord*, *25 Suppl 1*, S89-93. doi: 10.1002/mds.22719
- Stiasny-Kolster, K., Doerr, Y., Moller, J. C., Hoffken, H., Behr, T. M., Oertel, W. H., & Mayer, G. (2005). Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, *128*(Pt 1), 126-137. doi: 10.1093/brain/awh322
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schafer, S., Moller, J. C., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Oertel, W. H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*, *22*(16), 2386-2393. doi: 10.1002/mds.21740
- Suetsugi, M., Mizuki, Y., Yamamoto, K., Uchida, S., & Watanabe, Y. (2007). The effect of placebo administration on the first-night effect in healthy young volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *31*(4), 839-847. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.01.019
- Tanner, C. M., & Aston, D. A. (2000). Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol*, *13*(4), 427-430.
- Tanner, C. M., & Goldman, S. M. (1996). Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin*, *14*(2), 317-335.
- Tanner, C. M., Ottman, R., Goldman, S. M., Ellenberg, J., Chan, P., Mayeux, R., & Langston, J. W. (1999). Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*, *281*(4), 341-346.
- Taylor, C. A., Saint-Hilaire, M. H., Cupples, L. A., Thomas, C. A., Burchard, A. E., Feldman, R. G., & Myers, R. H. (1999). Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet*, *88*(6), 742-749.

- Taylor, K. S., Cook, J. A., & Counsell, C. E. (2007). Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(8), 905-906. doi: 10.1136/jnnp.2006.104695
- Tetrud, J. W. (1991). Preclinical detection of motor and nonmotor manifestations. *Geriatrics*, *46 Suppl 1*, 43-46.
- Trenkwalder, C., Kohlen, R., Hogl, B., Metta, V., Sixel-Doring, F., Frauscher, B., . . . Chaudhuri, K. R. (2011). Parkinson's disease sleep scale-- validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord*, *26*(4), 644-652. doi: 10.1002/mds.23476
- Van Cauter, E., Leproult, R., & Plat, L. (2000). Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*, *284*(7), 861-868.
- Walter, U., Wittstock, M., Benecke, R., & Dressler, D. (2002). Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, *109*(2), 191-196.
- Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., & Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75*(4), 637-639.
- Zambelis, T., Paparrigopoulos, T., & Soldatos, C. R. (2002). REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *72*(6), 821-822.
- Zhang, J., Lam, S. P., Ho, C. K., Li, A. M., Tsoh, J., Mok, V., & Wing, Y. K. (2008). Diagnosis of REM sleep behavior disorder by video-polysomnographic study: is one night enough? *Sleep*, *31*(8), 1179-1185.
- Zorzon, M., Capus, L., Pellegrino, A., Cazzato, G., & Zivadinov, R. (2002). Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand*, *105*(2), 77-82.

7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die vorliegende Arbeit ist Teil der PMMP-Studie, die unter der Leitung von Prof. Dr. Daniela Berg an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt wird. Im Rahmen dieser Studie wurden neben den Untersuchungen, die in dieser Arbeit berücksichtigt wurden, zahlreiche andere Tests durchgeführt (vgl. Kapitel 2.5).

Die Promoventin führte die Untersuchungen der Probanden aufgrund des enormen Untersuchungsumfangs und der großen Zahl an Probanden nicht alleine durch. Fünf weitere Doktoranden (Christian Bohrmann, Katharina Müller, Madeleine Heim, Friedrich Pieper und Katharina Greulich) waren von Anfang 2009 bis Ende 2010 an den Testungen beteiligt. In diesem Zeitraum erhielten 51 Probanden die Erst- und Verlaufsuntersuchung mit einem je zweitägigen Assessment, davon 16 Parkinsonpatienten, 21 Patienten mit Hochrisikoprofil und 14 Kontrollpersonen. Hieraus ergeben sich 102 Untersuchungen in zwei Jahren über je zwei Tage. Der Promoventin fiel damit die jeweils zweitägige Untersuchung von etwa 17 Personen zu.

Gemeinsam mit den anderen Doktoranden führte die Promoventin die eigenständige Einbestellung der Probanden, die Organisation des Tagesablaufs und die Betreuung vor Ort aus. Zu den Untersuchungen, die von der Promoventin selbstständig durchgeführt wurden, zählten die Anamnese, die Tests der Riechleistung, die Blutentnahme, die neuropsychologische Testung sowie die Bewegungsanalysen. Die Doktorandin überprüfte die Daten auf Vollständigkeit und war ebenso für die korrekte Dokumentation verantwortlich. Für die bildgebenden Verfahren und die klinische Untersuchung der Probanden stand Fachpersonal der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung, das von der Doktorandin über anstehende Untersuchungen informiert wurde.

Die Probanden wurden von der Promoventin zur Benutzung des Schlaf-EEGs angeleitet, wobei die Promoventin sowohl tagsüber als auch nachts für telefonische Fragen jederzeit zur Verfügung stand und bei größeren Problemen die Probanden auch Zuhause besuchte. Die Schlaf-EEGs der Verlaufsuntersuchung sowie Teile der Erstuntersuchung wurden von der Verfasserin dieser Arbeit komplett durchgesehen, beurteilt und ausgewertet.

Erklärung zum Eigenanteil

Folgende weitere Doktorarbeiten sind aus dem Zeitraum von 2009 bis 2010 ebenfalls aus dieser Studie hervorgegangen:

Christian Bohrmann: Transkranieller Ultraschall und dreidimensionale Bewegungsanalyse zur Identifikation einer Risikogruppe für Morbus Parkinson

Katharina Müller: Analyse charakteristischer Merkmale in der prämotorischen Phase von Morbus Parkinson

Madeleine Heim: Verlaufsuntersuchung zur Evaluation des subkortikalen und kortikalen dopaminergen Stoffwechsels mittels [¹²³I]FP-CIT SPECT in der Frühphase des Idiopathischen Parkinsonsyndroms

Die PMPP-Studie läuft derzeit ohne die Beteiligung der Promoventin an der Universitätsklinik Tübingen weiter. Folgende Dissertationen sind seither ebenfalls aus der Studie hervorgegangen:

Sebastian Kleinhans: Quantifikation von Bewegungsstörungen in der Frühphase des Morbus Parkinson

Barbara Brändle: Beschreibung der Ausprägung und Veränderung klinischer Marker der Parkinson-Erkrankung von Patienten im Frühstadium und Probanden mit Hochrisikoprofil.

8. ANHANG

Fragebogen am Morgen nach der Schlafmessung

Bitte machen Sie bei den folgenden Fragen ein Kreuz bei der Antwort, die für Sie zutrifft!

Wie haben Sie in der Nacht geschlafen, als sie das SomnoWatch Gerät benutzt haben?

- sehr gut gut mittel eher schlecht schlecht

Wie erholt haben Sie sich nach dieser Nacht gefühlt?

- sehr gut gut mittel eher schlecht schlecht

Wie gut konnten Sie einschlafen?

- sehr gut gut mittel eher schlecht schlecht

Wie gut konnten Sie durchschlafen?

- sehr gut gut mittel eher schlecht schlecht

Hatten Sie den Eindruck, dass Sie ohne das Gerät besser schlafen können?

- ja nein

Mussten Sie nachts zur Toilette gehen?

- ja nein

Wenn ja, wie häufig?

- einmal mehr als einmal

Gab es für Sie besondere Vorkommnisse oder Probleme während der Nacht?

- ja nein

Wenn ja, welche?

- Probleme mit dem Anlegen
 Probleme mit dem Ein- / Ausschalten
 sonstige:

9.DANKSAGUNG

Bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich herzlich bedanken:

Insbesondere gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Daniela Berg, die mir diese Dissertation erst ermöglichte. Sie stand mir mit Rat und Tat zur Seite und beeindruckte mich durch ihr umfassendes Wissen und Können.

Herzlich danken möchte ich auch Frau Dr. Inga Liepelt-Scarfone für ihren persönlichen Einsatz bei der Betreuung meiner Arbeit. Sie hat mich durch Höhen und Tiefen während der Entstehung dieser Dissertation begleitet, ich konnte viel von ihr lernen und jederzeit auf sie zählen.

Mein Dank gilt ebenfalls allen Studienteilnehmern, die mit viel Engagement zum Gelingen des Projekts beigetragen haben.

Meinen Mitdoktoranden danke ich für die tolle Zusammenarbeit. Insbesondere Madeleine Heim möchte ich für ihre Hilfe und ihre Freundschaft danken, die vieles erleichtert hat.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie für die stete Unterstützung und die Liebe danken, durch die mir ein sorgloses Studium ermöglicht wurde.

Maurice Breithaupt möchte ich für einfach alles danken. Er war immer für mich da und brachte mich zum Lachen, wenn ich es am nötigsten hatte. Er ist und bleibt meine große Liebe und mein bester Freund.

Katja Sons gebührt mein Dank für ihre fachliche und freundschaftliche Kompetenz in allen Lebenslagen.