

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

Anzeichen einer REM-Schlafstörung,
ambulant erhoben im häuslichen Umfeld,
als Prodromalmarker der Parkinsonerkrankung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Greulich, Katharina Stephanie

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Berg
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born

Tag der Disputation: 18.07.2019

Meiner Omi Anni.

Abkürzungsverzeichnis

ATP13A2	Adenosintriphosphatase, Typ 13A2
BC	Before Christ, vor Christus
BDI	Beck Depression Inventory
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
cm	Zentimeter
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
DaT	Dopamin-Transporter
DaTSCAN™	Dopamin-Transporter-Szintigraphie
DBS	Deep Brain Stimulation, Tiefenhirnstimulation
DJ 1	Protein Deglycase DJ-1
DLB	Dementia with Lewy bodies, Lewy-Body-Demenz
Dr.	Doktor
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition IV
EDS	Excessive Daytime Sleepiness, exzessive Tagesmüdigkeit
EEG	Elektroenzephalogramm
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
FBXO7	F-Box Only Protein 7
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GBA	Glucocerebrosidase
Hz	Hertz
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, zehnte Version
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
ID	Identifikationsnummer
i.d.R.	in der Regel

¹²³ I-FP-CIT	[¹²³ I]N-ω-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl) nortropan
iLDB	incidental Lewy-Body-Disease, zufällige Lewy-Body- Erkrankung
Inc.	incorporated
i.S.	im Sinne
LB	Lewy-Bodies
L-Dopa	Levodopa
LRRK2	Leucine-Rich Repeat Kinase 2
MAO-B	Monoaminoxidase-B
max.	maximal
MCI	Mild Cognitive Impairment, leichte kognitive Defizite
MDS	Movement Disorder Society
mG	Milli-Beschleunigung
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
MIBG	¹²³ I-Metaiodbenzylguanidin
μV	Mikrovolt
MPS	Mild Parkinsonian Signs, milde parkinsoncharakteristische Zeichen
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
n	Anzahl
NonRBD	keine Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder
NonREM	nicht Rapid Eye Movement
NS	Nervensystem
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
p	p-Wert
PD	Parkinson's Disease, Parkinsonerkrankung
PDD	Parkinson's disease dementia, Parkinson-Demenz
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PINK1	PTEN-Induced Putative Kinase 1
PLA2G6	Phospholipase A2 Gruppe VI
PMMP-Studie	Studie zur Evaluation der Güte von Progressionsmarkern hinsichtlich der Entwicklung eines Morbus Parkinson
PPV	Positive Predictive Value, Positiver prädiktiver Wert
PR	Prozentrang
PRIPS	Prospective Validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndromes
Prof.	Professor
PSP	Progressive Supranuclear Palsy, Progressive supranukleäre Blickparese
<i>r</i>	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RBD	Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder, REM-Schlafstörung
RBDSQ	Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire
RBDS	Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Severity Scale
REM	Rapid Eye Movement
ρ	Korrelationskoeffizient nach Spearman, rho
risk-PD	Probanden der Risikokohorte/Probanden mit Risikoprofil für eine Parkinsonerkrankung
RLS	Restless Legs Syndrom
SCA	Spinocerebelläre Atrophie
SN	Substantia nigra
SN+	Hyperechogenität der Substantia nigra
SN-	Normoechogenität der Substantia nigra
SNCA	α -Synuklein
SNP	Single Nukleotid Polymorphismen
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TCS	transcranielle Sonographie
TMT	Timed Motor Test

TREND	Tübinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration
UK	United Kingdom
UKBB	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
USA	United States of America
v.a.	vor allem
VPS35	Vacuolar Protein Sorting-Associated Protein 35
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
z.T.	zum Teil

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Parkinsonerkrankung	2
1.1.1	Definition, klinische Symptomatik und Diagnostik	2
1.1.2	Ätiopathogenese	3
1.1.3	Therapie und Prognose	7
1.2	Früherkennung	8
1.2.1	Risikomerkmale	11
1.2.1.1	Alter und Geschlecht	11
1.2.1.2	Genetische Prädisposition	12
1.2.1.3	Hyperechogenität der Substantia nigra in der transcraniellen Sonographie	14
1.2.2	Prodromalmarker	18
1.2.2.1	Motorische Frühsymptome	18
1.2.2.2	Nicht-motorische Frühsymptome	21
1.2.2.2.1	Vegetative Funktionsstörung	21
1.2.2.2.2	Hyposmie	22
1.2.2.2.3	Depression	25
1.2.2.2.4	Kognitive Störungen	26
1.2.2.2.5	Schlafstörungen	27
1.2.3	Definition von Risikokohorten	28
1.3	REM-Schlafstörung	29
1.4	Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	34
2.	Methode	37
2.1	Studiendesign	37
2.2	Probanden	37
2.2.1	Rekrutierung	37
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien der Studienkohorten	37
2.2.2.1	Individuelle Einschlusskriterien für die Parkinsonkohorte	38
2.2.2.2	Individuelle Einschlusskriterien für die Risikokohorte	38
2.2.2.3	Individuelle Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe	39

2.2.3	Genehmigung durch die Ethikkommission und Einverständnis- erklärung der Probanden.....	41
2.3	Materialien und angewandte Testverfahren	41
2.3.1	Transcranielle Sonographie	41
2.3.2	Erhebung von klinischen Daten.....	43
2.3.2.1	Anamnese und Medikation	43
2.3.2.2	Motorische Leistungsbeurteilung.....	43
2.3.2.3	Überprüfung der Riechleistung.....	44
2.3.2.4	Beck Depression Inventory.....	45
2.3.3	Ambulante Schlafableitung.....	45
2.3.3.1	Messverfahren und -gerät	45
2.3.3.2	Ablauf der ambulanten Schlafableitung	48
2.3.3.3	Kriterien zur Festlegung von REM-Epochen beim manuellen Editieren	48
2.3.3.4	Kriterien für REM-Epochen mit bzw. ohne Atonie	49
2.3.4	Fragebögen zur Schlafdiagnostik.....	51
2.3.4.1	REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire	51
2.3.4.2	Parkinson's Disease Sleep Scale.....	51
2.3.4.3	Fragebogen am Morgen nach der ambulanten Schlafableitung ..	52
2.3.5	Erhebungen, die nicht in die Analyse der vorliegenden Arbeit eingingen.....	52
2.4	Durchführung und Ablauf der Studie	55
2.5	Statistische Analyse	56
3.	Ergebnisse	57
3.1	Charakteristik der Studienkohorten	57
3.1.1	Charakteristik der Studienkohorten anhand demographischer Daten.....	60
3.1.2	Charakteristik der Studienkohorten anhand klinischer Daten	60
3.1.2.1	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Parkinsonerkrankung ...	60
3.1.2.2	Motorische Früherkennungsmarker.....	61
3.1.2.3	Nicht-motorische Früherkennungsmarker	62
3.1.3	Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Schlaf.....	66

3.2	Anamnestische Schlaf-Auffälligkeiten im Gruppenvergleich	67
3.2.1	Gruppenunterschiede im RBD Screening Questionnaire	67
3.2.2	Gruppenunterschiede in der Parkinson's Disease Sleep Scale ..	70
3.2.3	Gruppenunterschiede im Fragebogen am Morgen nach der ambulanten Schlafableitung	72
3.3	Ergebnisdaten der ambulanten Schlafableitung	75
3.3.1	Eigenschaften der Referenzepochen für atone REM-Phasen.....	75
3.3.2	Ergebnisdaten der ambulanten Schlafanalyse im Gruppenvergleich	78
3.3.3	Vergleich der Ergebnisdaten der Referenzepochen und der gesamten Schlafanalyse bei Probanden mit und ohne RBD	84
3.4	Korrelationen zwischen einzelnen Variablen	86
3.4.1	Korrelation zwischen EMG-, Hand- und Fuß-Aktivität	86
3.4.2	Assoziationen zwischen Schlafanalysedaten und ausgewählten anamnestischen und klinischen Daten	89
3.4.2.1	Assoziationen zwischen Schlafanalysedaten und Schlaf-Auffälligkeiten in den Fragebögen	89
3.4.2.2	Assoziationen zwischen Schlafanalysedaten und Medikamenten mit potentielltem Einfluss auf den Schlaf	89
3.4.2.3	Assoziationen zwischen Schlafanalysedaten und klinischen Variablen	90
4.	Diskussion	92
4.1	Eignen sich EMG- und Fuß-Aktivität in REM-Epochen als Früherkennungsmarker der Parkinsonerkrankung?	94
4.2	Eignet sich Hand-Aktivität in REM-Epochen als Früherkennungsmarker der Parkinsonerkrankung?	96
4.3	Ergaben sich Unterschiede in der ambulanten Schlafableitung bei den Probanden mit und ohne RBD gemäß RBD Screening Questionnaire?	98
4.4	Ist eine ambulante Polysomnographie zur Erkennung einer RBD und damit auch zur Früherkennung einer Parkinsonerkrankung geeignet?.....	100

4.5	Limitation der Arbeit	102
4.6	Ausblick und Fazit	104
5.	Zusammenfassung.....	106
6.	Anhang	110
6.1	Tabelle: Schlafauffälligkeiten anhand der Parkinson's Disease Sleep Scale	110
6.2	Fragebogen am Morgen nach der ambulanten Schlafableitung	111
7.	Literaturverzeichnis	112
8	Beitrag der Promovendin.....	130
9.	Danksagung.....	133

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i>	Vereinfachte Darstellung des Stadienmodells nach Braak.....	6
<i>Abbildung 2:</i>	Graphische Darstellung des möglichen Krankheitsprogresses der Parkinsonerkrankung	10
<i>Abbildung 3:</i>	Ätiologische Einflussfaktoren der Parkinsonerkrankung	13
<i>Abbildung 4:</i>	Darstellung einer hyperechogenen und einer normoechogenen Substantia nigra in der transcraniellen Sonographie.....	17
<i>Abbildung 5:</i>	Beispielhafte Darstellung eines stadienhaften Schlafverlaufes	31
<i>Abbildung 6:</i>	Graphische Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für alle drei Untersuchungsgruppen	40
<i>Abbildung 7:</i>	Vorgehensweise bei der Darstellung der Substantia nigra (SN) mittels transcranieller Sonographie (TCS)	42
<i>Abbildung 8:</i>	Korrekte Montage des Gerätes SOMNOscreen™ plus zur ambulanten Schlafableitung	47
<i>Abbildung 9:</i>	Beispiele für REM-Epochen mit und ohne Atonie	50
<i>Abbildung 10:</i>	Graphische Darstellung aller durchgeführten Messungen während der Erstuntersuchung von Januar 2009 - Dezember 2010	54
<i>Abbildung 11:</i>	Gründe für den Ausschluss von Polysomnographie-Datensätzen aus der Analyse	58
<i>Abbildung 12:</i>	Übersicht über REM-Epochen, die aufgrund von Störgeräuschen im EMG nicht in die Analyse einbezogen wurden	59
<i>Abbildung 13:</i>	Häufigkeit aktueller oder früherer spezifischer Erkrankungen des Nervensystems innerhalb der Studienkohorten	69
<i>Abbildung 14:</i>	Spezifikation sonstiger Probleme, die während der ambulanten Schlafableitung auftraten.....	74
<i>Abbildung 15:</i>	Aktivitätsniveau von EMG, Hand- und Fuß-Accelerometer der Referenzepochen für atone REM-Phasen im Gruppenvergleich	77

<i>Abbildung 16:</i>	EMG-Aktivitätsniveau in allen und atonen REM-Epochen im Gruppenvergleich.....	82
<i>Abbildung 17:</i>	Fuß-Aktivitätsniveau in allen und atonen REM-Epochen im Gruppenvergleich.....	83
<i>Abbildung 18:</i>	Korrelation zwischen EMG-, Hand- und Fuß-Aktivität in allen REM-Epochen.....	87
<i>Abbildung 19:</i>	Korrelation zwischen EMG-, Hand- und Fuß-Aktivität in atonen REM-Epochen.....	88

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	Charakteristik der Studienkohorten anhand von demographischen und klinischen Daten	65
<i>Tabelle 2:</i>	Medikamente, die durch Wirkung oder Nebenwirkung potentiell Einfluss auf den Schlaf nehmen	66
<i>Tabelle 3:</i>	REM-Schlaf-Auffälligkeiten anhand des RBD Screening Questionnaire	68
<i>Tabelle 4:</i>	Schlafauffälligkeiten anhand der Parkinson's Disease Sleep Scale	71
<i>Tabelle 5:</i>	Störungen des Schlafverhaltens durch die ambulante Schlafableitung.....	73
<i>Tabelle 6:</i>	Eigenschaften der Referenzepochen für atone REM-Phasen bei der ambulanten Schlafableitung	76
<i>Tabelle 7:</i>	Ergebnisdaten der ambulanten Schlafableitung	80
<i>Tabelle 8:</i>	Validierung des Gerätes SOMNOscreen™ plus - Vergleich der Ergebnisdaten der ambulanten Schlafableitung zwischen allen Probanden mit RBD und ohne RBD	85
<i>Tabelle 9:</i>	Korrelationen zwischen ausgewählten Schlafanalysedaten und Schlaf-Auffälligkeiten in den Fragebögen, Medikamenten mit potentiell Einfluss auf den Schlaf und klinischen Daten	91
<i>Tabelle 10:</i>	Schlafauffälligkeiten anhand der Parkinson's Disease Sleep Scale	110

1. Einleitung

Bei neurodegenerativen Erkrankungen handelt es sich um langsam fortschreitende pathophysiologische Prozesse, die mit Funktionsverlust und Ausfall spezifischer Nervenzellen einhergehen. Es können eine Neuroneneinheit, mehrere Neuronenverbände oder auch das gesamte Zentralnervensystem (ZNS) betroffen sein. Die Erkrankungen manifestieren sich bevorzugt im höheren Lebensalter mit einem schleichenden Beginn und zeigen im Verlauf einen charakteristischen Progress, der sich in klinischen und morphologischen Veränderungen widerspiegelt (Jellinger, 2005). Die Parkinsonerkrankung (Parkinson's Disease, PD) zählt neben der Alzheimer-Demenz zu den häufigsten neurodegenerativen Krankheitsprozessen (De Lau and Breteler, 2006). Betrachtet man die Prävalenz der PD bezüglich des Manifestationszeitpunktes während der Lebensspanne, zeigt sich ein deutlich steigendes Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter (Lees et al., 2009). Während in der Altersgruppe zwischen 65 und 69 Jahren eine Prävalenz von 0,6 zu finden ist, steigt sie bei den 85 bis 89 Jährigen auf 3,5 an (de Rijk M. C., 1997). Diese Tatsache ist insbesondere hinsichtlich des zu beobachtenden demographischen Wandels von großer Relevanz und wird zukünftig sicherlich noch an Bedeutung gewinnen. Die 13. koordinierte Bevölkerungsvoraberechnung für die Bundesrepublik Deutschland des statistischen Bundesamtes von 2015 erwartet folgende Änderungen in der Altersstruktur der Gesellschaft: während heute die Gruppe der 65 Jährigen und Älteren einen Anteil von 21% an der Gesamtbevölkerung ausmacht, wird im Jahre 2060 bereits jeder Dritte (32 bis 33%) mindestens das 65. Lebensjahr erreicht haben. Dabei steigt vor allem die Anzahl der Hochbetagten an. Mit 4,4 Millionen 80 Jährigen und Älteren belief sich diese Gruppe im Jahre 2013 auf 5,4% der Bevölkerung. Bis 2050 ist damit zu rechnen, dass die Anzahl auf insgesamt fast zehn Millionen Hochbetagte ansteigt und sich damit folglich nahezu verdoppeln wird (Pöttsch and Rößger, 2015). Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass mit dem Anstieg an Älteren in unserer Gesellschaft auch die Anzahl an

neurodegenerativen Erkrankungen im Allgemeinen und von der PD im Speziellen zunehmen wird.

1.1 Parkinsonerkrankung

Das typische Erscheinungsbild der PD wurde erstmals von James Parkinson, einem Londoner Arzt und Apotheker, im Jahre 1817 in seiner Abhandlung über die Erkrankung beschrieben (Parkinson, 1817). Die Namensgebung geht auf den französischen Neurologen Jean-Martin Charcot zurück. Er bezeichnete die Krankheit 1872 erstmals nach dem Erstbeschreiber James Parkinson als Morbus Parkinson (Goetz, 2011). Man kann allerdings davon ausgehen, dass die PD schon weit früher bekannt war. Nach Charcot sollen französische Ärzte bereits vor 1817 das charakteristische Beschwerdebild beschrieben haben (Goetz, 1986). Teilaspekte der motorischen PD-Symptomatik sind sogar in traditionellen indischen (um 1000 vor Christus [before Christ, BC]) und antiken chinesischen (425 BC) Schriften erwähnt (Manyam, 1990, Zhang et al., 2006).

1.1.1 Definition, klinische Symptomatik und Diagnostik

Die PD ist vorrangig eine klinische Diagnose. Sie ist definiert durch das Auftreten einer Hypo- und Bradykinese und zudem mindestens eines der folgenden Kardinalsymptome: Rigor, Ruhetremor und insbesondere in späteren Erkrankungsstadien posturale Instabilität (Oertel et al., 2012, Postuma et al., 2015a, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Daneben können fakultativ sensorische, vegetative, psychische und kognitive Störungen vorliegen. Ätiologisch unterscheidet man die idiopathische PD, die für ca. 75% aller Fälle mit oben beschriebener motorischen Symptomatik verantwortlich ist, von genetischen, atypischen (Multisystematrophie [MSA], Lewy-Body-Demenz [Dementia with lewybodies, DLB], progressive supranukleäre Blickparese [Progressive Supranuclear palsy, PSP] und kortikobasale Degeneration), sowie sekundären (medikamentös, entzündlich oder auch metabolisch bedingten) Formen (Oertel et al., 2012, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016).

Lange Zeit wurden für die Diagnosestellung einer PD die Kriterien der britischen Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKBB) herangezogen (Oertel et al.,

2012, Postuma et al., 2015a, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Die Movement Disorder Society hat kürzlich neue klinische Diagnosekriterien (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease) entwickelt. Diese sollen dazu dienen, die typischen Charakteristika der idiopathischen PD differentialdiagnostisch besser abzugrenzen. Für die Diagnose einer PD sollten beispielsweise ein deutlicher Therapieerfolg der dopaminergen Medikation oder eine verminderte Geruchsleistung vorhanden sein (supportive criteria). Bei den Kriterien, die gegen eine PD argumentieren, wird zusätzlich in absolute Ausschlusskriterien (absolute exclusion features, z.B. das Vorliegen einer eindeutigen Kleinhirnpathologie, das fehlende Ansprechen auf hochdosierte Levodopa- [L-Dopa] Präparate oder eine normale funktionelle Bildgebung des dopaminergen nigrostriatalen Systems) und sogenannte „red flags“ (unter anderem das Fehlen einer Progression der Motor-Symptomatik oder von üblichen nicht motorischen PD-Merkmalen, sowie das Vorhandensein einer beidseitig symmetrischen Bewegungsstörung) unterschieden (Postuma et al., 2015a). Zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung wird die modifizierte Skala nach Hoehn und Yahr empfohlen (Hoehn and Yahr, 1967).

1.1.2 Ätiopathogenese

Strukturell steht bei der PD eine progrediente Degeneration dopaminergener Neurone der Substantia nigra (SN) pars compacta im Vordergrund (Lotharius and Brundin, 2002). Als neuropathologisches Korrelat finden sich zytoplasmatische Einschlusskörperchen, deren Hauptkomponente neben phosphoryliertem Neurofilament und Ubiquitin α -Synuklein-Aggregate sind (Baba et al., 1998, Braak et al., 2003, Duda et al., 2000). Die zellulären Inklusionen wurden erstmals 1912 von Fritz Jakob Heinrich Lewy beschrieben (Goedert et al., 2013, Lewy, 1912). Trétiakoff benannte sie sieben Jahre später nach dem Erstbeschreiber als „corps de Lewy“ (Lewy-Bodies, LB) (Goedert et al., 2013, Trétiakoff, 1919). Die Ätiologie für das neuropathologische Geschehen ist allerdings bis heute nicht eindeutig geklärt (Wirdefeldt et al., 2011). Es existieren aber einige Hypothesen: z.B. kommt es durch funktionsgestörte Mitochondrien über eine Zunahme an oxidativem Stress zu

einer gesteigerten Apoptose der betroffenen Neurone (Arduíno et al., 2012). Andere Theorien gehen von einer beschleunigten Zellalterung infolge chronischer Exposition mit bestimmten Umwelttoxinen (Chinta et al., 2013) oder einem zugrundeliegenden neuroinflammatorischen Prozess bei systemischen Autoimmunerkrankungen (Pfeiffer, 2009) aus. Die Forschungsgruppe um Braak konnte 2006 α -Synuklein-Einschlüsse in Neuronen des submukösen Meissnerplexus nachweisen und etablierte die Hypothese eines retrograden Transportes aus dem enterischen Nervensystem (NS) ins ZNS (Braak et al., 2006). Auf diese Entdeckung aufbauend entwickelte sich die Dual-Hit-Theorie. Man nimmt an, dass ein neurotropes Pathogen, welches zu einer Fehlfaltung und Aggregation von α -Synuklein führt, einerseits über die Nase auf anterogradem Wege den Temporallappen, andererseits sekundär retrograd aus dem enterischen NS über transsynaptische Übertragung den Nervus vagus erreicht (Hawkes et al., 2007).

Die motorischen Kardinalsymptome, von denen die klinische Diagnosestellung der PD bis dato abhängig ist, treten erst in Erscheinung, wenn bereits ca. 60% der nigrostriatalen Neurone degeneriert sind (Noyce et al., 2016, Ross et al., 2004, Wirdefeldt et al., 2011) und der Dopamingehalt um ca. 80% vermindert ist (Bernheimer et al., 1973, Cheng et al., 2010). Man weiß heute aber, dass bereits Jahre vor der klinisch manifesten PD-Symptomatik Frühsymptome einer prodromalen Krankheitsphase auftreten (Berg, 2006a, Berg et al., 2012, Berg et al., 2015), da neben der SN auch andere cerebrale Strukturen von der beschriebenen Pathologie betroffen sind (Braak and Del Tredici, 2007, Braak et al., 2003, Gibb and Lees, 1988). Braak et al. entwickelten auf Grundlage des Befallmusters der LB-Pathologie ein Stadienmodell für die PD. Nach diesem Modell sind die ersten Bereiche, in denen LB erscheinen, der Nucleus dorsalis nervi vagi, der Bulbus olfactorius, sowie die Formatio reticularis (Stadium 1). Symptomatisch spiegelt sich diese Pathologie in gastrointestinalen und Miktionsbeschwerden, einer verminderten Geruchsleistung und Zeichen einer Kreislaufdysregulation wieder. Das zweite Stadium ist gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Befall der unteren Raphekerne und des Locus coeruleus/subcoeruleus Komplexes. Klinisch treten schlafassoziierte

Beeinträchtigungen und affektive Störungen, wie z.B. depressive Episoden, auf. Im Stadium 3 beginnt dann die nigrostriatale Degeneration und es können sich erstmals die PD-charakteristischen motorischen Merkmale entwickeln, was die klinische Krankheitsphase definiert. Gemäß der aufsteigenden Pathologie wird in Stadium 4 der Mesokortex des Temporallappens erreicht. Es kommt zu Gedächtnisstörungen und kognitiven Einbußen. Schließlich breitet sich die mit zytoplasmatischen Einschlüssen einhergehende Degeneration in den Stadien 5 und 6 auf den gesamten Neokortex aus, mit entsprechenden z.B. auch sensorischen Beeinträchtigungen der Hirnrinde (Braak and Del Tredici, 2007, Braak et al., 2003, Braak et al., 2004) Eine vereinfachte Darstellung des Stadienmodells nach Braak ist in *Abbildung 1* zu finden.

Die postulierte von caudal nach rostral aufsteigende Pathologie konnte vielfach bestätigt werden (Dickson et al., 2010, Jellinger, 2009, Parkkinen et al., 2008). Allerdings wurde in Studien bei einem Teil der Patienten mit klinisch manifester PD (je nach Literatur finden sich Angaben zwischen 6,3 und 43%) ein alternatives Ausbreitungsmuster festgestellt (Jellinger, 2009, Parkkinen et al., 2008) und es wiesen bis zu 8,3% der Personen bereits Aggregate an α -Synuklein im Mesencephalon und Cortex auf (Braak-Stadium 3-6), während die Medulla oblongata (Braak-Stadium 1) nur spärlich betroffen war (Jellinger, 2009). Möglicherweise ist die veränderte Progressionsroute auf Begleiterkrankungen oder eine genetische Prädisposition zurückzuführen (Parkkinen et al., 2008). Außerdem fehlen bei ca. 55% der Betroffenen mit ausgedehnten α -Synuklein-Inklusionen, etwa Braak-Stadium 5 bis 6, die eigentlich nach Braak prognostizierten neuropsychiatrischen oder extrapyramidalen Symptome (Jellinger, 2009, Parkkinen et al., 2008) und in einigen Fällen bei nachweisbarer LB-Pathologie sogar jegliche Krankheitszeichen. Unter Umständen handelt es sich bei dieser zufällig festgestellten LB-Erkrankung (incidental LB-disease, iLBD) um eine prodromale, präklinische Phase von PD (Markesbery et al., 2009).

Auf dem Hintergrund des beschriebenen Modells nach Braak wäre es wünschenswert, die Erkrankung bereits in der prodromalen Phase (Stadium 1 und 2) zu diagnostizieren. Dies würde es ermöglichen eine neuroprotektive Therapie, sofern verfügbar, frühzeitig zu beginnen und dadurch den enormen

Zellverlust zu verhindern bzw. hinauszuzögern. Die vorliegende Arbeit befasst sich dabei mit der Evaluation von Hand- und Fuß-Aktivität während Rapid-Eye-Movement- (REM) Epochen (Stadium 2 nach Braak), erhoben mittels einer ambulanten Polysomnographie, als mögliches Screening-Instrument für die PD.

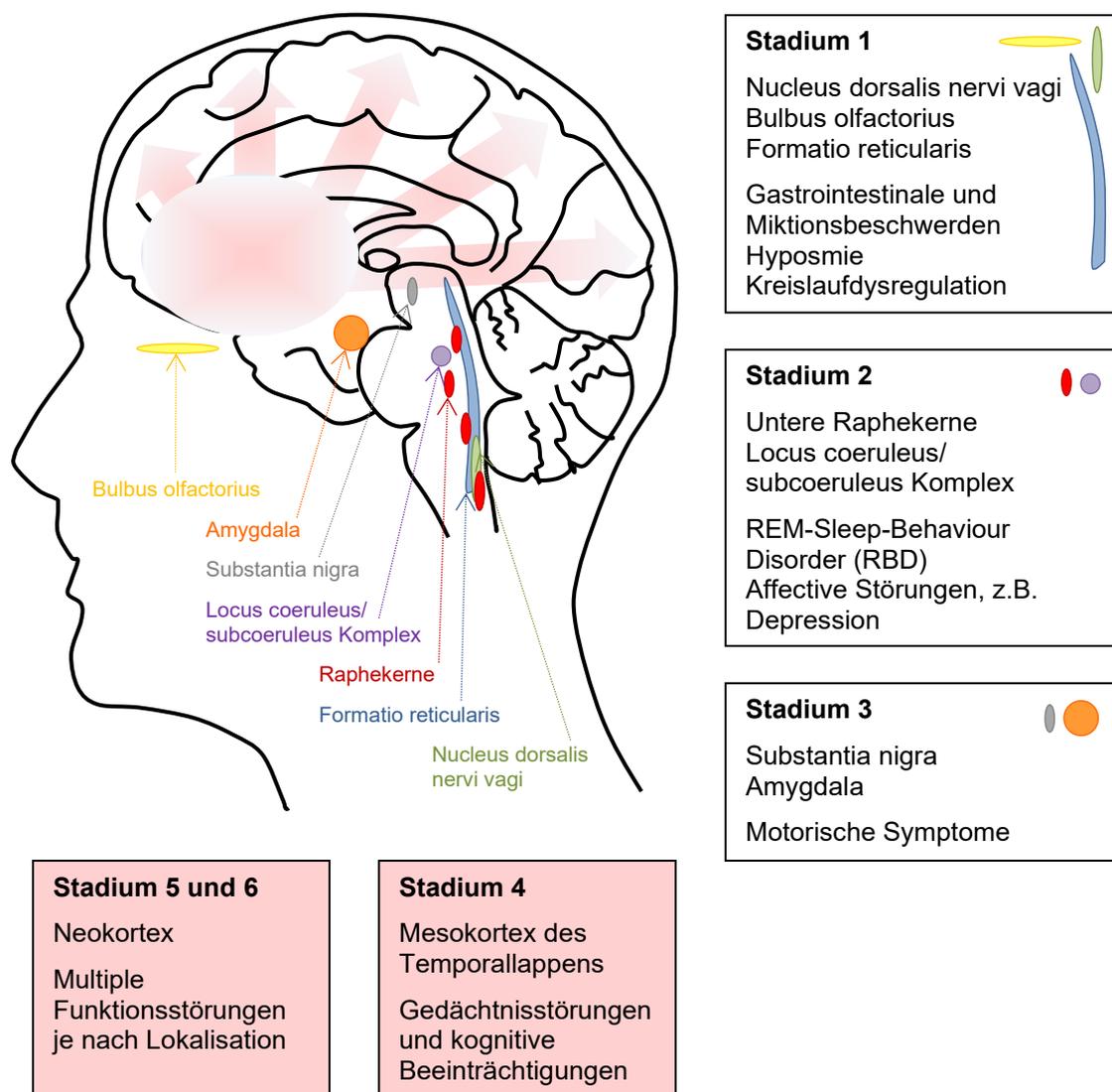


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Stadienmodells nach Braak

In Anlehnung an Braak und Kollegen (Braak et al., 2004);
REM = Rapid Eye Movement

1.1.3 Therapie und Prognose

Die PD ist eine progredient verlaufende Erkrankung (Gazewood et al., 2013), bei der bislang lediglich eine symptomatische Therapie für die motorischen und nicht motorischen Symptome zur Verfügung steht, jedoch keine Heilung, Neuroprotektion oder Krankheitsmodifikation möglich ist (Gazewood et al., 2013, Oertel and Schulz, 2016, Oertel et al., 2012). Während des natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist mit schweren Beeinträchtigungen in allen Lebensbereichen und Tod 10 bis 15 Jahre nach Erstdiagnose zu rechnen. Seit Einführung der medikamentösen Therapie mit L-Dopa vor fünf Jahrzehnten konnte die Lebenserwartung allerdings nahezu normalisiert und die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität deutlich verbessert werden (Schelosky and Poewe, 1994, Oertel and Schulz, 2016, LeWitt and Fahn, 2016). Die Behandlung der PD stützt sich auf mehrere Säulen: neben der medikamentösen Therapie stehen die Tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation, DBS) des Nucleus subthalamicus oder des Globus pallidus internus, sowie supportive Maßnahmen, wie Physio-, Ergo- und Logotherapie zur Verfügung. Die vorhandene Parkinsonmedikation umfasst L-Dopa, diverse Dopaminagonisten, Monoaminoxidase-B- (MAO-B) und Catechol-O-Methyl-Transferase- (COMT) Inhibitoren und Amantadin (Baumann and Waldvogel, 2013, Gazewood et al., 2013, Oertel and Schulz, 2016, Oertel et al., 2012). L-Dopa ist bislang die wirksamste Substanz bei der Behandlung von motorischen PD-Symptomen (Baumann and Waldvogel, 2013) und ist prinzipiell in allen Krankheitsstadien empfohlen (Oertel and Schulz, 2016). Allerdings kommt es im Verlauf häufig zu Wirkungsfluktuationen („wearing off-/end of dose-Effekt“ und „peak dose-Dyskinesien“) (Baumann and Waldvogel, 2013, Gazewood et al., 2013, Oertel and Schulz, 2016). Zur Einstellung dieser motorischen Erscheinungen kann eine permanente Infusionsbehandlung (intrajejunale Duodopa-Pumpe (Olanow et al., 2014) oder subcutane Apomorphin-Pumpe (Gazewood et al., 2013)) zur Anwendung kommen. Durch die kontinuierliche Applikation mittels Pumpentherapie werden konstante Blutspiegel erreicht, wodurch die pulsatile Stimulation der Rezeptoren vermieden wird. Gleichzeitig ist die Resorption des Wirkstoffes von der

Magenentleerung unabhängig (Oertel and Schulz, 2016), die bei der PD beeinträchtigt sein kann (Braak et al., 2004).

Für die Zukunft wäre es wünschenswert, eine krankheitsmodifizierende Therapiestrategie zu entwickeln, die den Progress verlangsamen oder stoppen kann (Oertel and Schulz, 2016). Obwohl die Forschungsgruppe um Olanow für 1 Milligramm (mg) Rasagilin pro Tag eine Verbesserung des Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)-Gesamtwertes in einer frühen, den Verlauf untersuchenden Studie nachwies (Olanow et al., 2009), konnte bis heute leider keine zufriedenstellende krankheitsmodifizierende Therapie etabliert werden (Oertel and Schulz, 2016). Alle sonstigen vielversprechenden Ansätze (z.B. Coenzym Q10 (Beal et al., 2014), Kreatin Monohydrat (Kiebert et al., 2015) oder Neurturin (Olanow et al., 2015)) scheiterten bislang in der dritten Studienphase (Oertel and Schulz, 2016).

1.2 Früherkennung

Bis die Diagnose einer PD mit Auftreten der motorischen Kardinalsymptomatik gestellt werden kann, vollzieht sich der zugrundeliegende pathologische Prozess bereits seit geraumer Zeit. Chronologisch wird der Krankheitsverlauf in drei Zeitabschnitte unterteilt (siehe auch *Abbildung 2*). Während der präklinischen Phase ist ein neurodegenerativer Prozess schon vorhanden, es zeigen sich allerdings noch keinerlei klinische Symptome (Berg et al., 2015, Berg et al., 2014). Die prodromale Phase ist durch das Auftreten von Frühsymptomen gekennzeichnet (Berg, 2006a, Berg et al., 2012, Braak et al., 2004, Hawkes et al., 2007, Noyce et al., 2016, Postuma et al., 2012). Wie lange dieser Zeitabschnitt andauert, lässt sich bislang nicht klar definieren und ist sicherlich individuell verschieden. In der Literatur finden sich Angaben zwischen 5 bis 15 Jahren Erkrankungsdauer vor klinischer PD-Manifestation (Berg et al., 2012, DeKosky and Marek, 2003, Morrish et al., 1998). In Einzelfällen ist sogar eine Zeitdifferenz von mehreren Jahrzehnten beschrieben (Claassen et al., 2010, Gibb and Lees, 1988). Die Diagnosestellung einer PD ist während der prodromalen Krankheitsphase bis dato noch nicht sicher möglich. Ziel ist es aber dies in Zukunft zu erreichen. (Berg et al., 2015, Berg et al., 2014) Treten

dann die parkinsontypischen Kardinalmerkmale auf, beginnt die klinische Phase der Erkrankung und die Diagnose einer PD kann gestellt werden (Berg et al., 2015, Berg et al., 2014).

Während Risikomerkmale eine Prädisposition für eine PD darstellen, zeigen Frühsymptome bereits den Erkrankungsbeginn und die Progression des neurodegenerativen Prozesses an (Berg, 2006a, Berg et al., 2012, Postuma and Berg, 2016, Berg, 2011). Im Folgenden werden einige der bislang identifizierten Risikokennzeichen und Prodromalmarker ausführlicher dargestellt.

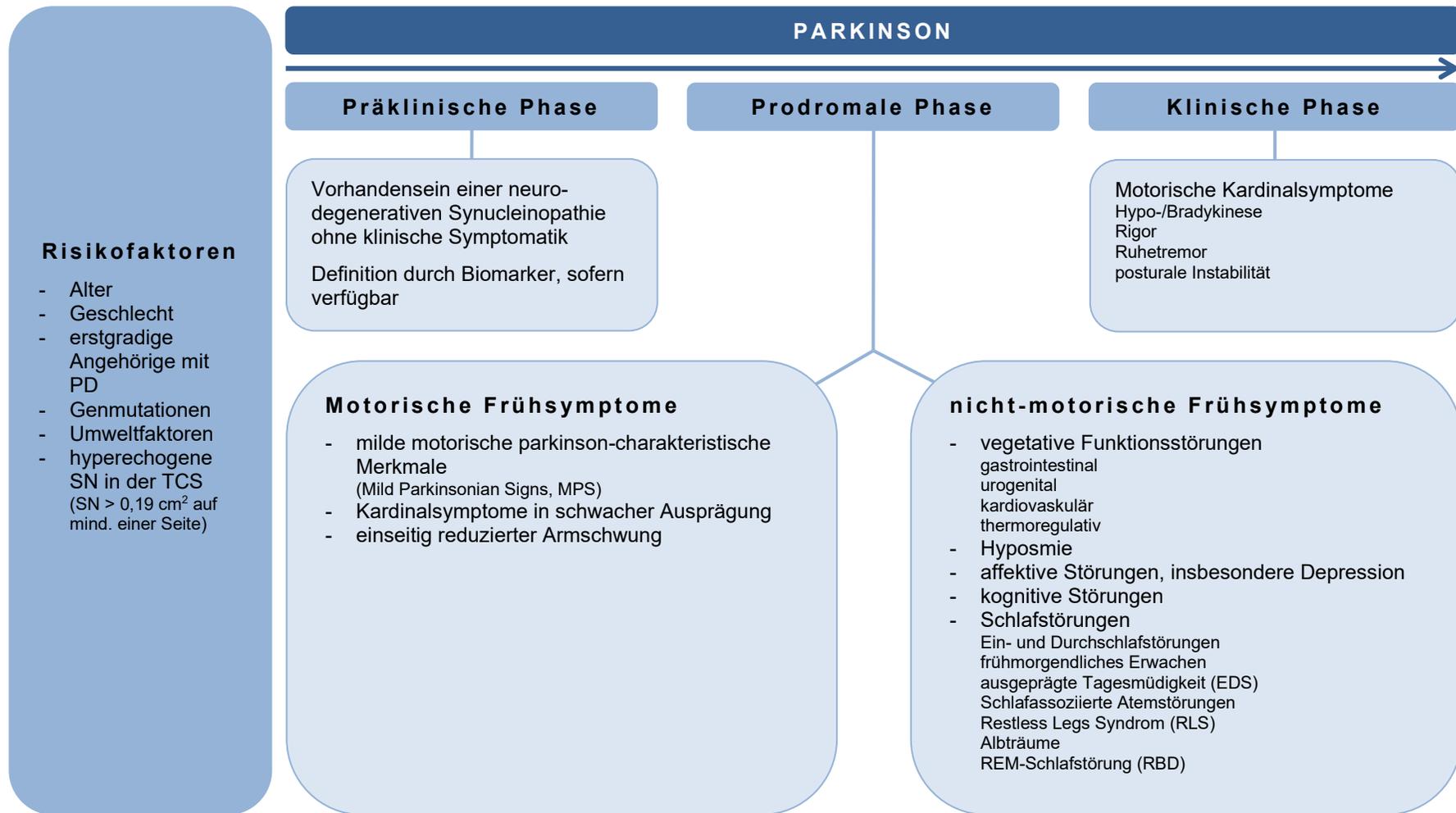


Abbildung 2: Graphische Darstellung des möglichen Krankheitsprogresses der Parkinsonerkrankung

EDS = excessive daytime sleepiness/exzessive Tagesmüdigkeit, PD = Parkinson's Disease/Parkinsonerkrankung, RBD = Rapid Eye Movement (REM) Sleep Behaviour Disorder/REM-Schlafstörung, SN = Substantia nigra, TCS = transcranielle Sonographie

1.2.1 Risikomerkmale

Zu den Risikomerkmale einer PD zählen demographische Faktoren, wie Alter und Geschlecht, eine genetische Determinierung, sowie eine hyperechogene SN, nachweisbar in der transcraniellen Sonographie (TCS, siehe *Abbildung 4*). Diese Marker prädisponieren für eine PD im Laufe des Lebens. Aber auch gesunde Personen weisen Risikomerkmale auf, ohne jemals an einer PD zu erkranken (Berg, 2006a, Berg, 2008, Lees et al., 2009, Noyce et al., 2012, Noyce et al., 2016). Für die Diagnosestellung sind sie daher, zumindest isoliert betrachtet, nicht ausreichend, sind jedoch Grundlage für die Definition eines Risikokollektivs für die PD (Berg et al., 2012).

1.2.1.1 Alter und Geschlecht

Haupttrisikofaktor für die Entwicklung einer PD im Speziellen oder einer neurodegenerativen Erkrankung im Allgemeinen ist das Alter (Driver et al., 2009, Lees et al., 2009). In Studien konnte eine steigende Prävalenz der PD mit zunehmendem Alter nachgewiesen werden (De Rijk et al., 1995, de Rijk M. C., 1997). Die betroffenen Personen sind bei Diagnosestellung im Mittel zwischen 60 und 70 Jahren alt (Lees et al., 2009, Twelves et al., 2003, Van Den Eeden et al., 2003). Dabei ist der Schweregrad der motorischen und nicht motorischen Symptome umso ausgeprägter, je älter die Patienten bei Diagnosestellung der PD sind (Pagano et al., 2016, Szewczyk-Krolikowski et al., 2014). Wie anfangs schon beschrieben, wird der Anteil an älteren Menschen in unserer Bevölkerung zukünftig ansteigen (Pöttsch and Rößger, 2015), weshalb auch eine Zunahme von Personen mit einer PD zu erwarten ist.

Neben dem Alter stellt auch das Geschlecht ein Risikofaktor für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung dar. Diverse Studien konnten eine signifikant höhere Prävalenz der PD bei Männern nachweisen mit einem 1,5- bis 2-fach erhöhten Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Frauen (Picillo et al., 2017, Twelves et al., 2003, Van Den Eeden et al., 2003, Wooten et al., 2004). Neben dem Effekt auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit hat das Geschlecht auch Auswirkungen auf den Erkrankungszeitpunkt und den Phänotyp (Haaxma et al., 2007). Während Frauen im Schnitt zwei Jahre später erkranken als

Männer und anfangs häufiger einen insgesamt milderen Verlauf aufweisen (Cereda et al., 2013, Haaxma et al., 2007), entwickeln sie frühzeitiger medikamentös bedingte Wirkungsfluktuationen und L-Dopa-Dyskinesien (Colombo et al., 2015, Hassin-Baer et al., 2011, Sato et al., 2006). Bei Männern findet sich hingegen neben dem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine PD auch eine gesteigerte Mortalität. Diese Beobachtung ist einerseits auf die insgesamt kürzere Lebenserwartung von Männern in der Gesamtbevölkerung zurückzuführen, andererseits aber auch einer häufigeren Ausprägung bestimmter PD-Symptome, wie kognitive Beeinträchtigungen, posturale Instabilität und Gangstörungen geschuldet (Xu et al., 2014). Die Gründe für die geschlechtsspezifischen Unterschiede sind noch nicht eindeutig geklärt. Man vermutet aber, dass neben einer vermehrten Exposition mit Toxinen und einer häufigeren Frequenz von Kopftraumata bei Männern auch genetische Faktoren eine Rolle spielen. Außerdem wird Östrogen eine neuroprotektive Wirkung bei Frauen zugeschrieben (Gillies et al., 2014, Smith and Dahodwala, 2014, Wooten et al., 2004).

1.2.1.2 Genetische Prädisposition

Die PD ist in den meisten Fällen sporadisch bedingt (Mielke and Krüger, 2013, Xiromerisiou et al., 2010). Man nimmt aber an, dass genetische Risikovarianten, die auch in der gesunden Bevölkerung vorhanden sind, in additiver Art und Weise die Anfälligkeit für eine PD modulieren und im Zusammenspiel mit epigenetischen, Umwelt- und Lifestyle-Faktoren einen wesentlichen Anteil an der Entstehung der Erkrankung haben (siehe *Abbildung 3*) (Gasser, 2009, Lill, 2016, Mielke and Krüger, 2013, Noyce et al., 2016, Xiromerisiou et al., 2010).

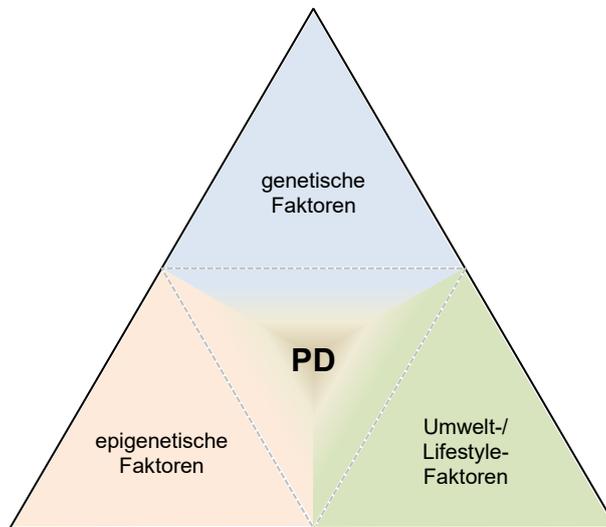


Abbildung 3: Ätiologische Einflussfaktoren der Parkinsonerkrankung
In Anlehnung an Lill (Lill, 2016);
PD = Parkinson's Disease/Parkinsonerkrankung

Eine positive Familienanamnese wird als einer der stärksten Risikofaktoren für eine PD bewertet. Die Chance im Laufe des Lebens an einer PD zu erkranken erhöht sich dabei um den Faktor 3 bis 4,5 (Noyce et al., 2016, Noyce et al., 2012). Mit den bislang identifizierten Genloci und monogenetischen PD-Formen können ca. 5 bis 10% aller PD-Fälle erklärt werden. Die genetische Komponente bei der PD wird allerdings auf etwa 30% geschätzt (Keller et al., 2012).

Bei den genetischen Risikovarianten handelt es sich in den meisten Fällen um Single Nukleotid Polymorphismen (SNP). Sie sind interessanterweise auch auf Genen lokalisiert, die ein monogenetisches Parkinsonsyndrom verursachen. Dazu gehören die Gene für α -Synuklein (SNCA) und Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) (Kumar et al., 2012). Insgesamt konnten bis heute neun Gene sicher identifiziert werden, die monogenetische PD-Formen induzieren. Dabei folgen drei Gene einem autosomal dominanten Erbgang (PARK1/PARK4 \rightarrow SNCA, PARK8 \rightarrow LRRK2 und PARK17 \rightarrow Vacuolar Protein Sorting-Associated Protein 35 [VPS35]) und sechs Gene einem autosomal rezessiven

Erbgang (PARK2 → Parkin, PARK6 → PTEN-Induced Putative Kinase 1 [PINK1], PARK7 → Protein Deglycase DJ-1, PARK9 → Adenosintriphosphatase Typ 13A2 [ATP13A2], PARK14 → Phospholipase A2 Gruppe VI [PLA2G6], PARK15 → F-Box Only Protein 7 [FBXO7]) (Mielke and Krüger, 2013).

LRRK2-assoziierte Parkinsonsyndrome machen den größten Anteil an monogenetischen Ursachen aus (Lill, 2016, Xiromerisiou et al., 2010). Die G2019S-Mutation, bei der an Position 2019 Glycin gegen Serin ausgetauscht wurde, ist dabei die häufigste LRRK2-Genveränderung. Sie kommt bei 4 bis 6% der hereditären und 1 bis 2% der sporadischen Parkinsonsyndrome vor (Healy et al., 2008, Xiromerisiou et al., 2010). Mutationen im Glucocerebrosidase-(GBA) Gen verursachen in homozygoter Form die Gaucher-Krankheit (Gasser et al., 2011). Eine heterozygote Mutation konnte mit einem erhöhten Risiko für eine PD assoziiert werden (Lill, 2016, Sidransky et al., 2009). Man bewertet GBA-Mutationen als genetische Risikovarianten (Mielke and Krüger, 2013, Xiromerisiou et al., 2010). Aber auch eine Einordnung als autosomal dominantes Gen mit reduzierter Penetranz ist möglich (Mielke and Krüger, 2013). Etwa 3,5% der PD-Patienten weisen eine GBA-Mutation auf. Bei Kontrollen ist sie in weniger als 1% der Fälle zu finden (Sidransky et al., 2009, Winder-Rhodes et al., 2013). Neben dem Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit, wirkt sich die genetische Prädisposition auch auf den Manifestationszeitpunkt, den Phänotyp und die Progressionsgeschwindigkeit der Erkrankung aus (Noyce et al., 2016, Winder-Rhodes et al., 2013).

1.2.1.3 Hyperechogenität der Substantia nigra in der transcraniellen Sonographie

Über das recht dünnwandige Schläfenbein kann man mit Hilfe der TCS Hirnparenchym darstellen. Verschiedene extrapyramidale, sowie psychiatrische Erkrankungen und Bewegungsstörungen (neben der PD z.B. atypische Parkinsonsyndrome, Dystonien, zerebelläre Atrophie, Chorea Huntington und Depression) weisen dabei charakteristische Anomalien auf, wodurch die Diagnosestellung bestimmter Krankheiten und die Unterscheidung diverser Differentialdiagnosen ermöglicht wird (Berg et al., 2006a, Berg et al., 2008,

Mijajlovic et al., 2014). Bei der PD findet sich in bis zu 99% (Berg, 2011, Berg et al., 2001, Gaenslen et al., 2008, Walter et al., 2007a, Walter et al., 2002) im Bereich der SN ein echoreiches Areal (Becker et al., 1995, Berg, 2011, Berg et al., 2006a, Berg et al., 2008, Berg et al., 2011, Mijajlovic et al., 2014). Da die Echogenität des Parenchyms mit den Ultraschallgeräten bislang nicht quantifiziert werden kann, wird sie im anatomischen Bereich der SN durch planimetrische Vermessung der Fläche ermittelt. Eine deutliche Hyperechogenität der SN (SN+) liegt bei einer Fläche oberhalb der 90. Perzentile einer gesunden Kontrollkohorte vor (Berg et al., 2008). Bild-Beispiele für eine normoechogene bzw. hyperechogene SN sind in *Abbildung 4* dargestellt.

Die zugrundeliegenden Mechanismen, die zu der sonographischen Echogenitätszunahme führen, sind bis heute nicht hinreichend geklärt (Zhu et al., 2017). In diversen Studien konnte allerdings eine Assoziation zwischen einer SN+ und einer übermäßigen Eisenablagerung (Berg et al., 2010a, Berg et al., 1999, Berg et al., 2002, Zhu et al., 2017, Walter, 2009) bei gleichzeitig vermindertem Neuromelaningehalt (Berg et al., 2006b) und einer gesteigerten mikroglialen Aktivierung (Berg et al., 2010a, Zhu et al., 2017) festgestellt werden. Die Tatsache, dass andere Hirnregionen mit physiologischerweise erhöhtem Eisen-gehalt, wie z.B. der Nucleus ruber und Globus pallidus internus, in der TCS keine außergewöhnlich hohe Echogenität aufweisen, spricht gegen eine Störung im Eisenstoffwechsel als alleinige ätiologische Grundlage (Berg et al., 2002, Walter, 2009, Walter et al., 2007a).

Eine Assoziation zwischen SN+ und der PD wurde erstmals 1995 beschrieben (Becker et al., 1995) und konnte seither vielfach bestätigt werden (Berg, 2011, Berg et al., 2001, Walter et al., 2002). Eine SN+ kann bereits in sehr frühen Krankheitsstadien, noch bevor eine klinische Diagnosestellung möglich ist, detektiert werden (Gaenslen et al., 2008). Die Echogenität der SN scheint im Laufe des Lebens weitgehend konstant zu bleiben (Berg, 2011), dennoch konnte eine erhöhte Prävalenz in der älteren Bevölkerung beobachtet werden (Behnke et al., 2007). Aktuell existieren jedoch keine ausreichenden Hinweise, dass eine SN+ mit dem Schweregrad und Krankheitsprogress einer PD in Verbindung steht (Berg, 2011, Berg et al., 2005, Berg et al., 2001, Walter et al.,

2007a). Somit wird vermutet, dass eine SN+ ein Risikofaktor und Vulnerabilitätsmarker der Erkrankung repräsentiert (Berg et al., 2011).

Die Beurteilung der Echogenität der SN mittels TCS erfordert eine gewisse Expertise. Die TCS ist aber auch ein nicht invasives, kostengünstiges und breit verfügbares Diagnostikinstrument (Berg, 2011, Gaenslen et al., 2008, Toomsoo et al., 2016). In großen Kohorten von Personen ohne neurodegenerative Erkrankung konnte sich eine SN+ als Risikofaktor für die PD etablieren (Berg, 2011, Toomsoo et al., 2016). Das relative Risiko für die Entwicklung einer PD bei vorhandener SN+ zeigte sich im Vergleich zu Personen mit normoechogener SN deutlich um den Faktor 17,37 erhöht (Berg, 2011, Berg et al., 2011).

Diverse Studien belegen eine Assoziation zwischen einer SN+ und einem vermehrten Auftreten anderer etablierter Risikofaktoren (genetische Prädisposition, positive Familienanamnese, Alter und Geschlecht) und Prodromalmarkern für eine PD (Hyposmie, Depression, neuropsychologische Auffälligkeiten und REM-Schlafstörung [REM Sleep Behaviour Disorder, RBD]) (Berg, 2011, Liepelt et al., 2011). Bei asymptomatischen Mutationsträgern genetischer Parkinsonformen mit SN+ konnten pathologische Veränderungen des nigrostriatalen Systems auch mit anderen bildgebenden Verfahren, wie [18F]-Dopa-Positronen-Emissions-Tomographie (PET), funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), Voxel-basierter Morphometrie und transcranieller Magnetstimulation nachgewiesen werden (Berg, 2011, Walter et al., 2004). Die SN+ ist in der TCS allerdings bereits präsent noch bevor Veränderungen in den anderen Bildgebungen auffällig sind (Walter et al., 2004). Demnach wird mit der TCS vermutlich eine bereits vorhandene nigrostriatale Degeneration während der präklinischen Phase einer PD dargestellt (Berg, 2011, Berg et al., 1999, Berg et al., 2002). Die TCS eignet sich daher unterstützend insbesondere für die Diagnosestellung einer PD in der prodromalen Krankheitsphase und zur Ermittlung eines Risikokollektivs (Berg, 2011, Gaenslen et al., 2008, Toomsoo et al., 2016).

Bis zu 10% der gesunden Bevölkerung weist ebenfalls eine SN+ auf (Berg, 2011, Berg et al., 2008, Walter, 2009). Die Prävalenz einer PD bei den

65 Jährigen und Älteren liegt allerdings deutlich niedriger bei ca. 1 bis 2% (Oertel et al., 2012). Demnach wird also nicht jede Person mit SN+ im Laufe des Lebens auch an einer PD erkranken (Berg, 2006b), so dass alleinig basierend auf diesem Merkmal die Eingrenzung einer Risikogruppe mit hohem Konversionsrisiko nur eingeschränkt erfolgen kann. Aufgrund der hohen Assoziation zu Prodromalmarkern (siehe nachfolgender Abschnitt), welche einen beginnenden neurodegenerativen Prozess vermuten lassen, wird spekuliert, dass sich das prognostische Risiko von SN+ und diesen Markern erhöht (Berg et al., 2012, Berg et al., 2015).

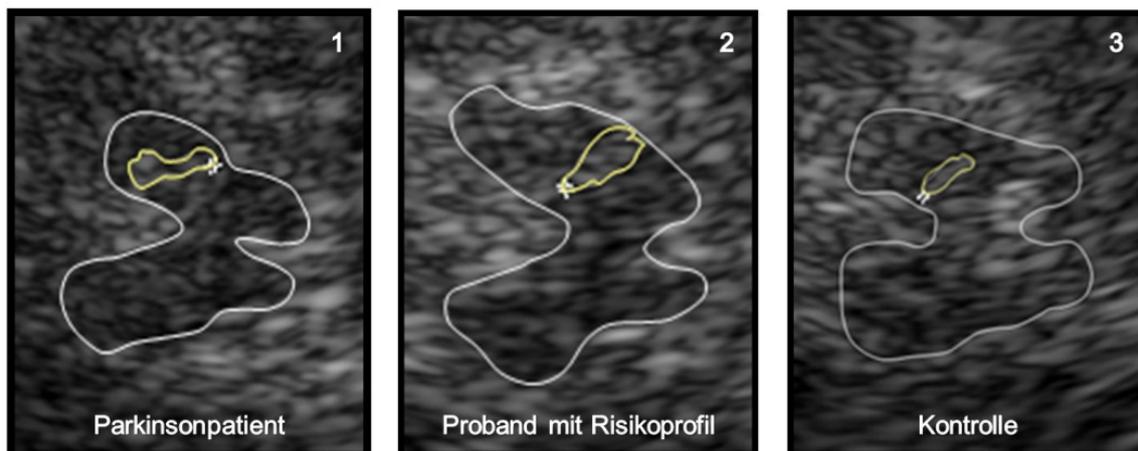


Abbildung 4: Darstellung einer hyperechogenen und einer normoechogenen Substantia nigra in der transcraniellen Sonographie

Bild 1-3 = Ultraschallbilder jeweils mit schmetterlingsförmigem Hirnstamm (weiß umrandet) und Substantia nigra (SN, gelb umrandet) in der mesencephalen Schallebene **Bild 1 und 2** = jeweils hyperechogene SN (gelb umrandet) bei einem Parkinsonpatienten und einem Probanden mit Risikoprofil **Bild 3** = normoechogene SN (gelb umrandet) bei einer Kontrollperson

1.2.2 Prodromalmarker

Im Gegensatz zu Risikomerkmalen sind Prodromalmarker Frühsymptome der PD, die durch einen bereits vorhandenen neurodegenerativen Prozess verursacht werden (Berg, 2006a, Berg et al., 2015). In Anlehnung an die aufsteigende Pathologie nach Braak (Braak et al., 2004) ist zum Zeitpunkt der prodromalen Phase die SN noch nicht bzw. in so geringem Ausmaß betroffen, dass noch keine diagnosebegründenden motorischen Kardinalsymptome zu beobachten sind (Berg, 2006a). Die Frühsymptome sind dabei nicht spezifisch genug um alleine oder auch in Kombination die Diagnose einer PD in der prodromalen Phase zu ermöglichen. Auch bei gesunden Personen, im Rahmen von anderen Erkrankungen und während des physiologischen Alterungsprozesses, können einzelne oder mehrere der Symptome auftreten, die schlussendlich nur, wenn sich im Verlauf wirklich eine PD manifestiert, Prodromalmarker sind (Berg, 2006a, Berg et al., 2012). Man erhofft sich jedoch, durch Kombination von Risikomerkmalen und Frühsymptomen einerseits Risikokollektive für Studien zu potentiell neuroprotektiven Therapiemethoden ermitteln und andererseits die PD in Zukunft frühzeitiger diagnostizieren zu können (Berg et al., 2012, Berg et al., 2015, Noyce et al., 2016).

1.2.2.1 Motorische Frühsymptome

Nach früherer Nomenklatur bezeichnete man die prodromale Phase der PD als prämotorischen Abschnitt der Erkrankung. Mit Auftreten der motorischen Kardinalsymptome folgte die motorische Phase, welche die Diagnose einer PD begründet (Berg et al., 2015, Berg et al., 2014, Tolosa et al., 2009). Man weiß heute allerdings, dass bereits Jahre vor der klinisch möglichen PD-Diagnose, während dem prodromalen Intervall, sogenannte Mild Parkinsonian Signs (MPS, milde parkinsoncharakteristische Zeichen) auftreten (Gaenslen et al., 2011, Lees et al., 2009, Lerche et al., 2015). Diese können sich bereits bei einer gering-gradigeren Neurodegeneration der SN manifestieren und zeigen sich meist nur in Stresssituationen, in denen ein höherer Bedarf an Dopamin besteht (Berg, 2006a).

Klinisch kommt es in erster Linie zu allgemeinen Beeinträchtigungen des Gangbildes und der Balance, zu Koordinationsschwierigkeiten, einer insgesamt Verlangsamung und Steifheit (Lees et al., 2009, Lerche et al., 2015). Aber auch ein Ruhetremor kann isoliert schon Jahre vor einer klinisch manifesten PD auftreten (Ghaemi et al., 2002, Lerche et al., 2015). Die Betroffenen selbst bemerken Schwierigkeiten bei banalen alltäglichen Handlungen, wie Knöpfe schließen oder Schuhe binden, da die Fingerfertigkeit leidet. Außerdem kommt es zu Veränderungen im Schriftbild. Die Handschrift wird typischerweise immer kleiner und unleserlich (Lees et al., 2009). Außenstehenden können in erster Linie die reduzierte Gesichtsmimik und eine leise und monotone Stimme auffallen (Berg, 2006a, Lees et al., 2009). MPS erscheinen oft maskiert (Maetzler and Hausdorff, 2012) oder werden falsch interpretiert, so dass ihnen lange Zeit nicht die notwendige Beachtung geschenkt wird (Lees et al., 2009). Außerdem sind sie leider nicht spezifisch für die PD (Lerche et al., 2015, Maetzler and Hausdorff, 2012). MPS sind z.B. weit verbreitete Kennzeichen des physiologischen Alterungsprozesses (Maetzler and Hausdorff, 2012) und können auch bei orthopädischen, vaskulären, neurologischen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen vorkommen. Sie eignen sich daher isoliert betrachtet nicht als Diagnosekriterium für eine PD (Lerche et al., 2015). Bei vielen Personen, die MPS aufweisen, können aber auch gehäuft PD-charakteristische Prodromalsymptome und Risikomarker beobachtet werden (Lerche et al., 2015, Lerche et al., 2014). Es sind beispielsweise tendenziell mehr Männer und ältere Menschen von MPS betroffen. Außerdem findet sich bei Personen mit MPS im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine höhere Prävalenz an SN+, Hyposmie, RBD, autonomer Dysfunktion und einem einseitig reduzierten Armschwung. Ein Teil dieser Betroffenen befindet sich daher möglicherweise in einem frühen Stadium eines neurodegenerativen Prozesses (Lerche et al., 2015).

Zur Diagnostik von MPS stehen diverse Erhebungsverfahren zur Verfügung. Eine valide Untersuchungsmethode existiert bislang aber noch nicht (Maetzler and Hausdorff, 2012). Die UPDRS wurde zur Verlaufsbeobachtung von PD-assoziierten Beeinträchtigungen konstruiert (Movement Disorder Society,

2003). Subtile Auffälligkeiten, wie MPS, werden mittels UPDRS allerdings nicht zuverlässig detektiert (Maetzler and Hausdorff, 2012). Außerdem ist die Erhebung relativ zeitaufwendig und subjektiv (Haaxma et al., 2008). Als alternatives Diagnostikinstrument zur Erfassung motorischer Dysfunktionen haben Haaxma et al. eine Timed Motor Test (TMT) Battery entwickelt, die auch milde Veränderungen in den Bewegungsabläufen schneller, objektiver und sensitiver im Vergleich zur UPDRS wahrnehmen soll (Haaxma et al., 2008). Die TMT Battery ist daher eine vielversprechende Methode, um einen Progress während der Prodromalphase zu eruieren, und möglicherweise für eine Früherkennung einer PD geeignet (Maetzler and Hausdorff, 2012). Zuverlässiger kann man MPS allerdings mit Bewegungssensoren, wie z.B. Accelerometern, diagnostizieren. Sie bieten voraussichtlich die Möglichkeit einer äußerst sensitiven, objektiven und quantitativen Erfassung von motorischen Auffälligkeiten und ihren Veränderungen im Verlauf. Da die Geräte transportabel und relativ kostengünstig sind, besteht auch eine breite Verfügbarkeit (Maetzler and Hausdorff, 2012). Egal, welches Diagnoseverfahren angewendet wird, MPS kommen meist erst bei komplexeren Bewegungsabläufen zum Vorschein, wenn die Kompensationsmechanismen des Körpers nicht mehr ausreichen (Maetzler and Hausdorff, 2012).

Auch wenn durch das Auftreten von MPS keine sichere Frühdiagnose einer PD möglich ist (Lerche et al., 2015), weisen Personen mit derartigen subtilen motorischen Dysfunktionen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PD auf (Berg et al., 2012, Maetzler and Hausdorff, 2012). Durch Kombination mit anderen etablierten Frühsymptomen und Risikofaktoren können MPS möglicherweise hilfreich sein bei der Definition von Risikokohorten (Berg et al., 2012, Berg et al., 2015). Insbesondere die Verlaufsbeobachtung und die dadurch potentiell mögliche klinische Beurteilung des Pathologieprogresses scheinen für eine Frühdiagnose einer PD vielversprechend (Maetzler and Hausdorff, 2012).

1.2.2.2 Nicht-motorische Frühsymptome

1.2.2.2.1 Vegetative Funktionsstörung

Vegetative Funktionsstörungen erscheinen sehr früh im prodromalen Krankheitsverlauf der PD, wenn Strukturen, wie der Nucleus dorsalis nervi vagi, der Plexus myentericus und submucosus oder das kardiale sympathische Nervensystem von der Neurodegeneration betroffen sind (Bloch et al., 2006, Lang, 2011). In Anlehnung an das Krankheitsmodell nach Braak entspricht dies dem ersten Stadium (Braak et al., 2003, Braak et al., 2004). Mitunter können die autonomen Dysfunktionen den Kardinalsymptomen einer PD um mehr als 20 Jahre vorausgehen. Daher wären sie vielversprechende Parameter für eine Frühdiagnose der PD (Postuma and Berg, 2016). Zu den vegetativen Dysfunktionen gehören kardiovaskuläre, urogenitale und gastrointestinale Beschwerden (Berg, 2006a, Lang, 2011, Postuma and Berg, 2016, Tolosa et al., 2009).

Bereits in frühen PD-Stadien kommt es in Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)- Analysen zu einer reduzierten kardialen Aufnahme von ¹²³I-Metaiodbenzylguanidin (MIBG). Dies weist auf eine bereits vorhandene Denervierung des kardialen Sympathikus hin (Takatsu et al., 2000). Als klinisches Korrelat zeigt sich eine orthostatische Hypotension (Goldstein, 2006). Dabei haben Patienten mit einer symptomatischen Orthostasereaktion ein 2,1-fach erhöhtes Risiko eine PD zu entwickeln (Postuma and Berg, 2016). Allerdings tritt eine orthostatische Hypotension nur bei ca. 10 bis 30% der PD-Patienten in der Frühphase der Erkrankung auf (Tolosa et al., 2009, Velseboer et al., 2011), so dass eine relativ geringe Sensitivität des Markers zu vermuten ist (Velseboer et al., 2011).

Für Miktionsstörungen und eine erektile Dysfunktion konnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, im Laufe des Lebens an einer PD zu erkranken (Gao et al., 2007, Postuma and Berg, 2016). Beide Beschwerden sind allerdings aufgrund von anderen Krankheiten oder des physiologischen Alterungsprozesses in der Gesamtbevölkerung weit verbreitet. Sie weisen deshalb als Früherkennungsmarker leider eine niedrige Spezifität auf (Postuma and Berg, 2016).

Gastrointestinale Beschwerden, wie Regurgitationen und Übelkeit, sind auf Motilitätsstörungen und eine bei der PD oft vorhandene Gastroparese zurückzuführen (Edwards et al., 1991, Pfeiffer, 2003). Die häufigste gastrointestinale bzw. vegetative Funktionsstörung im Allgemeinen ist die Obstipation. Etwa 60 bis 80% der PD-Patienten leiden darunter (Jost and Eckardt, 2009, Kaye et al., 2006). Das Risiko für eine PD ist bei bestehender Obstipation 2,7-fach erhöht, wenn man seltener als einmal täglich Stuhlgang hat (Abbott et al., 2001, Postuma et al., 2015c). Unter der Annahme, dass sich α -Synuklein nach der Dual-Hit-Theorie vom Gastrointestinaltrakt aus Prionen-ähnlich verbreitet, würde eine verlangsamte Magen-Darm-Passage bei Obstipation diesen Vorgang unterstützen. Daher kann man Obstipation womöglich sowohl als Prodromalmarker als auch als Risikofaktor für eine PD betrachten (Postuma and Berg, 2016). Bei Diagnosestellung berichten PD-Patienten häufig, schon seit Jahren an obstipativen Beschwerden zu leiden. Im Durchschnitt tritt eine Obstipation mindestens zehn Jahre vor den Kardinalsymptomen einer PD auf (Tolosa et al., 2009). Allerdings weist auch die Obstipation eine niedrige Spezifität und einen geringen positiven prädiktiven Wert (positive predictive value, PPV) auf, da die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung mit 15 bis 20% ebenfalls recht hoch ist (Postuma and Berg, 2016).

Allen vegetativen Frühsymptomen gemein ist die breite Verfügbarkeit von sehr unkomplizierten und zeitsparenden diagnostischen Erhebungsverfahren. Üblicherweise sind einfache Fragebögen oder kurze Untersuchungen ausreichend. Daher sind sie prädisponierte Marker für ein initiales Screening einer großen Kohorte (Postuma and Berg, 2016).

1.2.2.2 Hyposmie

Die Hyposmie ist eines der häufigsten nicht-motorischen Frühsymptome der PD (Postuma et al., 2012, Xiao et al., 2014). Etwa 90% der PD-Patienten (Berg, 2006a, Haehner et al., 2009, Lang, 2011, Stern et al., 1994, Tolosa et al., 2009) weisen eine solche olfaktorische Dysfunktion mit Beeinträchtigung der Geruchswahrnehmung, -identifizierung und -differenzierung auf (Tolosa et al., 2009). Das Merkmal ist deutlich prävalenter als viele andere Prodromalmarker

(Postuma et al., 2012). Daher bietet die Hyposmie als Frühsymptom eine hohe Sensitivität (Postuma and Berg, 2016, Xiao et al., 2014). Typischerweise manifestieren sich die olfaktorischen Störungen bereits mehrere Jahre vor Auftreten der diagnosebegründenden motorischen Symptome (Siderowf et al., 2012). In der Literatur finden sich für diese Zeitdifferenz Angaben zwischen zwei und mehr als acht Jahren (Postuma et al., 2015b, Ross et al., 2008, Tolosa et al., 2009). Es ist daher durchaus möglich, dass das Intervall individuell variiert (Postuma and Berg, 2016). Die Geruchsleistung scheint sich vor allem während der prodromalen Phase zu verschlechtern (Berendse et al., 2011) und nach Diagnosestellung in der klinischen Erkrankungsphase der PD relativ konstant zu bleiben (Tolosa et al., 2009). Es konnte auch keine Assoziation zu Dauer und Schweregrad der Erkrankung nachgewiesen werden (Stern et al., 1994, Tissingh et al., 2001). Die Hyposmie wäre demnach ein prädestinierter Verlaufsparemeter zur Erfassung des Krankheitsprogresses während der prodromalen Phase der PD (Berendse et al., 2011).

Bei einigen Personen mit Risikoprofil für eine PD, etwa erstgradige Angehörige von PD-Patienten oder Personen mit SN+, konnte auch eine Beeinträchtigung der Geruchsleistung festgestellt werden (Siderowf et al., 2007, Siderowf et al., 2012, Tolosa et al., 2009). In nuklearmedizinischen Untersuchungen wie z.B. SPECT wiesen diese Personen eine verminderte Dopamin-Transporter- (DaT) Dichte und eine beginnende nigrostriatale Degeneration auf (Berendse et al., 2001, Sommer et al., 2004). Bei Verlaufsbeobachtungen traten dann weitere Prodromalmerkmale wie z.B. MPS (Tolosa et al., 2009, Haehner et al., 2007) hinzu und manche Personen zeigten sogar einen Progress hin zu einer manifesten PD (Berendse et al., 2001, Haehner et al., 2007, Tolosa et al., 2009). Darüber hinaus konnte durch post mortem Analysen eine Assoziation zwischen einer mittelgradigen olfaktorischen Dysfunktion und einer iLBD hergestellt werden (Ross et al., 2006). Die Wahrscheinlichkeit an einer PD zu erkranken scheint bei bestehender Hyposmie demnach erhöht. Das relative Risiko liegt nach Studienlage bei 3,5 bis 7 (Postuma and Berg, 2016).

Das olfaktorische System gehört zu den Strukturen, die sehr früh im prodromalen Krankheitsverlauf vom zugrundeliegenden pathologischen Pro-

zess betroffen sind. Nach Braak finden sich LB bereits in Stadium 1 im Bulbus und Tractus olfactorius, im Nucleus olfactorius anterior und in der Amygdala (Braak and Del Tredici, 2007, Braak et al., 2004, Del Tredici and Braak, 2012). Im Vergleich zu Kontrollpersonen weisen PD-Patienten im Bulbus olfactorius eine deutlich höhere Anzahl dopaminergener Neurone auf, was mutmaßlich zu einer Inhibition der Reizweiterleitung führt (Huisman et al., 2004). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass sowohl das Volumen des Nucleus corticalis der Amygdala, als auch die Anzahl der dort vorhandenen Nervenzellen signifikant und beständig abnehmen (Harding et al., 2002). Diese Aspekte tragen vermutlich zur Beeinträchtigung des Riechvermögens bei der PD bei (Harding et al., 2002, Huisman et al., 2004). Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten ist die Olfactory Vector Hypothese entstanden, bei der man annimmt, dass Pathogene über olfaktorische Projektionen durch die Siebbeinplatte unter Umgehung der Bluthirnschranke direkt das Gehirn erreichen. Daraus abgeleitet wird sogar darüber spekuliert, ob die PD möglicherweise eine primäre Erkrankung des olfaktorischen Systems sein könnte (Doty, 2008, Xiao et al., 2014). Allerdings weisen auch etwa 10% der PD-Patienten keine Geruchsstörung auf (Doty, 2008, Haehner et al., 2009). Und darüber hinaus entwickelten Mäuse, die eine Mutante von α -Synuklein exprimieren, in Tierstudien zwar motorische Auffälligkeiten, hatten aber einen normalen Geruchssinn (Kuo et al., 2010), so dass die Theorie einer primär olfaktorischen Erkrankung angezweifelt wird. Höchstwahrscheinlich spielt das olfaktorische System bei der Pathogenese der PD aber zumindest eine wichtige Rolle (Doty, 2008).

Die Erhebung der Riechleistung ist simpel durchzuführen, kostengünstig und breit verfügbar (Tolosa et al., 2009). Geeignete Testverfahren sind z.B. mehrfach verwendbare Riechstifte (Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik, Wedel, Deutschland) (Hummel et al., 1997) oder der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (Doty et al., 1984).

1.2.2.2.3 Depression

Eine Depression kann gehäuft bei PD-Patienten beobachtet werden (Postuma and Berg, 2016, Reijnders et al., 2008). Neben Angststörungen ist sie eine der häufigsten neuropsychiatrischen Begleiterkrankungen der PD (Tan, 2012). Etwa 17% der PD-Patienten weisen schwergradige depressive Episoden auf, 22% leichtgradigere depressive Episoden und 13% leiden unter einer dysthymen Gemütsverfassung. Man geht allerdings davon aus, dass eine Depression bei einer PD häufig unerkannt bleibt und die Prävalenz daher zu niedrig eingeschätzt wird (Rihmer et al., 2014). Die Lebensqualität wird durch eine depressive Beschwerdesymptomatik in hohem Maße negativ beeinflusst. Des Weiteren ist eine Depression bei einer PD vermutlich auch mit einer rascheren Verschlechterung der Kognition und der motorischen Funktionen assoziiert (Gustafsson et al., 2015).

Auch die depressive Symptomatik kann den Kardinalmerkmalen der PD vorausgehen (Barone et al., 2009, O'sullivan et al., 2008, Postuma et al., 2012). Die Zeitspanne variiert bei den einzelnen Patienten sehr stark. In der Literatur finden sich Angaben zwischen wenigen Monaten und mehreren Jahrzehnten. Im Durchschnitt ist eine Depression aber wohl etwa zehn Jahre vor der PD-Diagnose präsent (Leentjens et al., 2003), wobei die Inzidenz in den letzten drei bis sechs Jahren anzusteigen scheint (Leentjens et al., 2003, Walter et al., 2015). Bei bestehender schwerer depressiver Störung ist das Risiko im Verlauf an einer PD zu erkranken um den Faktor 2,2 bis 3,2 erhöht (Leentjens et al., 2003, Tolosa et al., 2009). Walter et al. konnten außerdem bei depressiven Patienten 3-fach häufiger eine SN+ nachweisen als bei gesunden Kontrollen, was mit dem erhöhten Risiko für eine PD kompatibel ist (Walter et al., 2007b). Ob es sich bei der depressiven Begleiterkrankung um ein Prodromalsymptom oder einen unabhängigen Risikofaktor für eine PD handelt, ist bei aktuellem Erkenntnisstand unklar (Gustafsson et al., 2015, Postuma and Berg, 2016). Möglicherweise besteht die Assoziation zwischen den beiden Erkrankungen aufgrund von gemeinsamen ursächlichen Faktoren und einer genetischen Prädisposition (Gustafsson et al., 2015, Walter et al., 2015).

Entsprechend des Erkrankungsmodells nach Braak und Kollegen tritt eine depressive Symptomatik im zweiten Stadium zu Tage, wenn die Neurodegeneration beim Locus coeruleus und den Raphekernen angelangt ist (Braak et al., 2003, Braak et al., 2004). Die zugrundeliegende Ursache ist bis heute allerdings nicht eindeutig bekannt (Rihmer et al., 2014). Vermutlich ist eine Veränderung der Neurotransmitterlevel von Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin für die Entstehung der depressiven Begleitsymptomatik verantwortlich (Aarsland et al., 2012, Iranzo et al., 2014, Rihmer et al., 2014). Da die Lebenszeitprävalenz einer Depression mit 19% (Wittchen et al., 2010) weitaus höher ist, als die für eine PD, eignet sich die isolierte Erhebung einer depressiven Beschwerdesymptomatik nicht als alleiniger Screening-Parameter (Postuma et al., 2012). Die Spezifität ist zu gering (Postuma et al., 2012, Walter et al., 2015). In diversen Studien konnte aber eine Assoziation mit anderen Prodromalmarkern (Hyposmie, Obstipation, MPS) und Risikofaktoren (positive Familienanamnese, SN+) der PD nachgewiesen werden (Liepelt-Scarfone et al., 2011, Postuma et al., 2012, Walter et al., 2007b). Durch Kombination der Merkmale ist die Identifikation einer Risikokohorte für eine PD in Zukunft potentiell möglich (Postuma et al., 2012, Walter et al., 2015). Einfache und valide Testverfahren zur Erhebung einer Depression stehen bereits zur Verfügung (Postuma and Berg, 2016).

1.2.2.2.4 Kognitive Störungen

Kognitive Beeinträchtigungen gehören zu den häufigsten nicht-motorischen Symptomen einer PD. Nahezu alle Patienten sind mit der Zeit von einer kontinuierlichen Verschlechterung der geistigen Funktionen betroffen. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung haben PD-Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko, eine Demenz (Parkinson-Demenz, PDD) zu entwickeln. Die Prävalenz beträgt ca. 25 bis 30% (Aarsland et al., 2017). Dabei tritt eine PDD vorwiegend in fortgeschrittenen PD-Stadien zu Tage. Aber auch frühzeitiger im Krankheitsverlauf können leichte kognitive Defizite (Mild Cognitive Impairment, MCI) auftreten (Postuma et al., 2012), die nicht als Folge des normalen Alterungsprozesses erklärt werden können (Goldman and Litvan, 2011, Litvan et al.,

2011). Etwa 10 bis 20% der PD-Patienten weisen MCI bereits bei Diagnosestellung auf (Aarsland et al., 2017). Dabei sind v.a. Personen in fortgeschrittenem Alter und mit stärker ausgeprägten motorischen Kardinalsymptomen betroffen (Goldman and Litvan, 2011, Svenningsson et al., 2012). Der exakte zugrundeliegende neuropathologische Prozess ist nicht bekannt. Man vermutet aber zum einen, dass ein cholinerges Defizit durch Degeneration der cholinergen Neurone im basalen Vorderhirn eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von MCI spielt (Postuma et al., 2012). Dies entspricht dem dritten Krankheitsstadium nach Braak, in dem auch der nigrostriatale Abbau beginnt (Braak et al., 2003, Braak et al., 2004). Zum anderen können aber auch Veränderungen der noradrenergen und serotonergen Neurotransmitterlevel zu Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und der Vigilanz führen (Postuma et al., 2012). Die korrespondierenden anatomischen Strukturen, der Locus coeruleus und die Raphekerne, sind bereits im Krankheitsstadium zwei nach Braak und Kollegen betroffen (Braak et al., 2003, Braak et al., 2004), was kognitive Auffälligkeiten während der Prodromalphase von PD erklären würde (Postuma et al., 2012). Im Vergleich zu anderen Demenzformen sind bei der PD vor allem exekutive und räumlich-visuelle Fähigkeiten, die Vigilanz und auch Gedächtnisfunktionen betroffen (Aarsland et al., 2009, Aarsland et al., 2017), wobei das Bild insgesamt sehr heterogen ist (Goldman and Litvan, 2011). Obwohl die kognitiven Defizite bei der PD auf einem niedrigen Niveau unverändert bleiben, oder sich sogar zurückbilden können (Aarsland et al., 2017), besteht bei MCI ein deutlich erhöhtes Risiko für eine rasche Progression hin zu einer PDD (Aarsland et al., 2017, Pedersen et al., 2013, Pedersen et al., 2017).

1.2.2.2.5 Schlafstörungen

Bei 60 bis 98% der PD-Patienten werden Schlafstörungen beobachtet. Dazu zählen Ein- und Durchschlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen, exzessive Tagesmüdigkeit (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) mit Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit am Tag, schlafassoziierte Atemstörungen, Restless Legs Syndrom (RLS), Alpträume sowie eine RBD (Lees et al., 1988, Tandberg et al.,

1998, Thorpy, 2004). Man geht von einer multifaktoriellen Genese der Schlafstörungen aus. Die genaue Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus und des REM- und NonREM- (nicht Rapid Eye Movement) Schlafes ist noch nicht völlig verstanden (Swick, 2012).

Die RBD wird unter *Abschnitt 1.3* aufgrund der besonderen Bedeutung für die vorliegende Arbeit gesondert dargestellt.

1.2.3 Definition von Risikokohorten

Wie bereits beschrieben, treten die motorischen Kardinalmerkmale einer PD erst dann in Erscheinung, wenn schon ein Großteil der dopaminergen Neurone der SN degeneriert ist. Die momentan verfügbaren Behandlungsverfahren einer PD, können zwar die Symptome wirksam behandeln, führen aber nicht zu einer effektiven Verzögerung des Krankheitsprogresses. Möglicherweise ist ein Therapiebeginn erst bei Vorhandensein der Diagnose-begründenden klinischen Motor-Symptomatik zu spät, um ein Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten (Noyce et al., 2016). Die Definition von Risikokohorten birgt vielversprechende Möglichkeiten. Erstens könnte man durch regelmäßige Folgeuntersuchungen von Personen mit Risikoprofil für eine PD ein besseres Verständnis für die Progression neurodegenerativer Marker während der prodromalen Phase erhalten. Zweitens wären Risikokohorten essentiell für klinische Studien über krankheitsmodifizierende Therapien (Berg et al., 2012).

Neben dem genetischen Einfluss sind, wie zuvor beschrieben, bereits viele weitere Risikomerkmale und prodromale Marker einer PD bekannt (Abbott et al., 2005, Berg et al., 2011). Bis heute konnte allerdings kein Kriterium eruiert werden, was sich sicher zur eindeutigen Identifikation von Risikopersonen für eine PD bewährt (Berg, 2006a), da diese Risikomarker und Frühsymptome auch bei gesunden Personen, im Rahmen des normalen Alterungsprozesses oder bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen prävalent sind (Lang, 2011). Zur Einschätzung der prodromalen Phase einer PD haben sich bildgebende Verfahren (z.B. DaTSCAN) bewährt. Sie sind jedoch sowohl finanziell, als auch logistisch problematisch (Marek and Jennings, 2009). Im Rahmen der PRIPS- (Prospective Validation of Risk factors for the development

of Parkinson Syndromes) Studie (Berg et al., 2013) konnte für Personen mit einer SN+ in der TCS ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PD festgestellt werden (relatives Risiko 17,37%) (Berg et al., 2011). Allerdings fiel der PPV sehr gering aus, was generell auch für viele andere Marker (Alter, Hyposmie, UPDRS-III-Gesamt-Score, EDS, Obstipation) Gültigkeit hat. Durch Kombination von verschiedenen Merkmalen (z.B. SN+, Hyposmie und UPDRS-III-Score oder RBD und Hyposmie/MPS) kann die Spezifität und auch der PPV gesteigert werden, allerdings zu Lasten der Sensitivität (Berg et al., 2012, Berg et al., 2011). Personen mit einer idiopathischen RBD haben ein hohes Risiko im Verlauf an einer PD zu erkranken. Etwa 50% der Betroffenen entwickelt innerhalb von 12 Jahren eine neurodegenerative Erkrankung, insbesondere eine PD (Postuma et al., 2010b). Zudem ist die RBD relativ spezifisch für neurodegenerative Erkrankungen (Noyce et al., 2016). Allerdings ist das Vorkommen einer RBD in der Frühphase von PD-Patienten limitiert. Ob eine RBD folglich allen klinischen PD-Fällen vorausgeht, ist fraglich (Onofrij et al., 2002), wobei erste Anzeichen einer RBD (vergleiche nachfolgender Abschnitt) bislang nicht Forschungsgegenstand waren. Außerdem ist bis dato formal für die objektive Diagnose einer RBD eine stationäre Video-Polysomnographie notwendig, was als Screeninguntersuchung zu aufwendig ist (Noyce et al., 2016). Daher sind sensitive, nach Möglichkeit im häuslichen Umfeld anwendbare Verfahren wünschenswert, um Frühzeichen der RBD in potentiellen Risikokohorten für eine PD messen zu können.

1.3 REM-Schlafstörung

Schlaf wird in REM- und NonREM-Schlaf unterteilt, wobei der NonREM-Schlaf noch in vier Unterphasen (Schlafstadium 1-4) aufgegliedert wird (Dement, 2003). Charakteristisch für den REM-Schlaf sind schnelle Augenbewegungen (Rapid Eye Movement, REM) im Elektrookulogramm (EOG) bei gleichzeitiger Erschlaffung der willkürlichen Muskulatur (Rechtschaffen and Kales, 1968, Swick, 2012). Die Zwerchfell- und Augenmuskeln sind von der Atonie ausgenommen und bleiben aktiv (Swick, 2012). Im Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt sich eine niedrigamplitudige relativ schnelle Wellenfrequenz (α - und

β -Wellen mit mindestens 7 Hertz [Hz]), vergleichbar wie in Schlafstadium 1 oder einem entspannten Wachzustand (Rechtschaffen and Kales, 1968). NonREM- und REM-Phasen wechseln sich während der Nacht zyklisch ab. Typischerweise werden die Tiefschlafphasen dabei im Verlauf zunehmend kürzer, während der REM-Schlaf länger andauert (Zulley and Hajak, 2005). Eine beispielhafte Darstellung des stadienhaften Schlafverlaufes ist in *Abbildung 5* dargestellt.

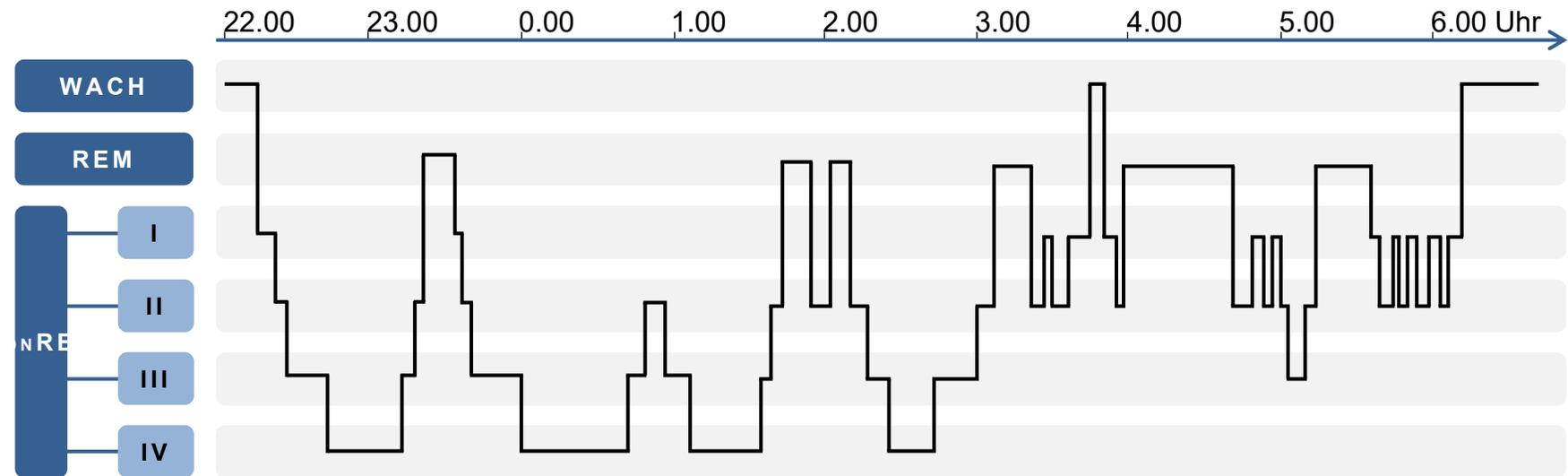


Abbildung 5: Beispielhafte Darstellung eines stadienhaften Schlafverlaufes

NonREM = Schlafphasen ohne Rapid Eye Movement Schlaf (REM), REM = REM-Schlaf-Phasen, I = Schlafstadium I, II = Schlafstadium II, III = Schlafstadium III, IV = Schlafstadium IV

Sinn der normalerweise vorhandenen Muskelatonie während des REM-Schlafes ist es, das Ausleben von Traumgehalten und dadurch möglicherweise resultierende Gefahren und Verletzungen zu verhindern. Bei REM-Schlaf ohne Atonie und einer RBD fehlt dieser Schutzmechanismus (Swick, 2012). Das isolierte Auftreten von REM-Schlaf ohne Atonie ist nicht gleichzusetzen mit einer manifesten RBD, kann aber möglicherweise eine Vorstufe einer RBD sein (Boeve et al., 2007). Die RBD ist dadurch gekennzeichnet, dass die Muskelspannung während REM-Schlaf erhalten bleibt (REM-Schlaf ohne Atonie, (Poeck and Hacke, 2006)) und es zusätzlich zu Körperbewegungen kommt (American Academy of Sleep Medicine, 2005, Swick, 2012). Tritt die Symptomatik sporadisch auf, spricht man von einer idiopathischen RBD. Ist die RBD medikamentös bedingt oder Begleiterkrankung einer anderen neurologischen Krankheit, wie beispielsweise der PD, bezeichnet man sie als sekundär oder symptomatisch (Swick, 2012).

Die neuronale Pathophysiologie der RBD ist noch nicht gänzlich bekannt. Man geht aber aufgrund von Tiermodell- sowie Läsions-Bildgebungs-Studien bei Menschen davon aus, dass die Hirnstammregion rostral und caudal des Locus coeruleus (Locus subcoeruleus) eine wichtige Rolle bei der Regulierung von REM-Schlaf spielt (Boeve et al., 2007). Diesem Gebiet wird eine REM-Schlaf aktivierende Funktion bei gleichzeitiger Inhibition der Motoneuronen im Rückenmark zugeschrieben, was Atonie während REM-Phasen erklären würde (Boeve et al., 2007, Luppi et al., 2010). Neben einem direkten Einfluss des Locus subcoeruleus auf die Motoneuronen ist auch eine indirekte Inhibition der Muskulatur durch Aktivierung der *Formatio reticularis* möglich. Ob allerdings die alleinige Degeneration der *Formatio reticularis* für das Auftreten einer RBD ausreicht, ist bislang nicht bekannt (Boeve et al., 2007).

Läsionen im Bereich des Mesencephalons und des pontinen Tegmentums bei Menschen gründen in der Diagnose einer RBD (Kimura et al., 2000, Tippmann-Peikert et al., 2006). Diese Regionen können bei der PD geschädigt sein (García-Lorenzo et al., 2013). In neuronalen Zellkernen des pontinen Tegmentums konnten bei PD-Patienten LB gefunden werden, was die Assoziation zwischen der PD und der RBD erklären würde (Postuma et al., 2009). Die

Forschungsgruppe um García-Lorenzo hat durch Neuromelanin-sensitive MRT-Studien eine reduzierte Signalintensität im Bereich des Locus coeruleus und Locus subcoeruleus bei PD-Patienten mit einer RBD im Vergleich zu PD-Patienten ohne RBD und gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen. Dabei war die reduzierte Signalanhebung mit dem Anteil an ungewöhnlich hoher Muskelaktivität während REM-Schlaf korreliert (García-Lorenzo et al., 2013).

Die Verbindung zwischen der RBD und der PD wurde 1996 durch Schenk et al. beschrieben. Sie beobachteten ein verzögertes Auftreten von parkinson-typischen Symptomen bei 38% von 29 Patienten mit primär diagnostizierter RBD (Schenck et al., 1996). In späteren Berichten konnte die damalige Beobachtung mehrfach bestätigt werden (Claassen et al., 2010). RBD ist jedoch nicht nur mit der PD assoziiert, sondern in bis zu 57% mit neurodegenerativen Erkrankungen im Allgemeinen (DLB, PSP, Spinocerebelläre Atrophie [SCA], Amyotrophe Lateralsklerose und Morbus Alzheimer) (Boeve et al., 2007, Schenck et al., 1996, Sforza et al., 1997). Die Forschungsgruppe um Postuma fand heraus, dass 40 bis 65% der Patienten mit einer RBD innerhalb von etwa zehn Jahren eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln (Postuma et al., 2012). Bei PD-Patienten im Speziellen sind zwischen 30 bis 50% von einer RBD betroffen (Gagnon et al., 2002, Postuma et al., 2012). Typischerweise geht eine RBD der Motor-Symptomatik von PD um Jahre bis Jahrzehnte voraus (Boeve et al., 2007, Olson et al., 2000). In Einzelfällen sind sogar Zeitdifferenzen von bis zu 50 Jahren zwischen der Diagnose einer RBD und dem Auftreten motorischer PD-Kennzeichen beschrieben (Claassen et al., 2010).

Nach Braak sind bei der PD die Regionen, welche für die Entstehung einer RBD verantwortlich gemacht werden (Formatio reticularis, Locus subcoeruleus), bereits in Stadium 2 betroffen. Dies erklärt den Sachverhalt, dass eine RBD den motorischen Symptomen einer PD zeitlich deutlich vorangeht (Braak et al., 2003). Gerade aufgrund der beschriebenen Zeitdifferenz wäre die RBD als Frühmarker für die PD besonders geeignet (Iranzo et al., 2006, Postuma et al., 2012, Stiasny-Kolster et al., 2005).

Durch die aufgehobene Muskelatonie bei einer RBD kann es zum Ausleben von Traumgehalten kommen. Dies äußert sich dann in Sprechen oder Schreien, Lageänderungen und einfachen oder auch komplexen Handlungen, was auch zu Verletzungen führen kann (Gagnon et al., 2006, Romenets et al., 2012) und meist von den Betroffenen selbst oder deren Partnern bemerkt wird. Daher eignen sich für die Diagnose einer RBD spezielle Fragebögen wie beispielsweise der REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) oder die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) (Chaudhuri et al., 2002, Postuma et al., 2012, Stiasny-Kolster et al., 2007, Trenkwalder et al., 2011). Allerdings sind die oben beschriebenen klinischen Symptome einer RBD nicht spezifisch für die Erkrankung. Es gibt Überschneidungen mit anderen Schlafstörungen, wie z.B. Parasomnien während NonREM-Schlaf und dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) (Iranzo and Santamaria, 2005). Als Goldstandard für die Diagnostik einer RBD gilt daher bislang die stationäre Video-Polysomnographie, obwohl hierfür ein deutlich größerer zeitlicher und organisatorischer Aufwand notwendig ist (Lam et al., 2013). Gagnon und Kollegen konnten außerdem auch zeigen, dass Polysomnographieverfahren bei der Diagnosestellung einer RBD bei PD-Patienten eine signifikant höhere Sensitivität aufweisen (Gagnon et al., 2002). Allerdings kann man davon ausgehen, dass die Schlafqualität im stationären Setting negativ beeinflusst ist. Diesbezüglich birgt eine ambulante Schlafaufzeichnung im gewohnten, häuslichen Umfeld, wie sie für die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde, entscheidende Vorteile. Der Schlaf und folglich auch die Datenerfassung sind deutlich weniger beeinflusst.

1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Studie untersuchte die Wertigkeit von Frühsymptomen bei der PD und deren Progression im zeitlichen Zusammenhang mit dem neurodegenerativen Erkrankungsprozess. Basierend auf den Forschungsergebnissen der PRIPS-Studie wurde auf Grundlage der aufgetretenen Risiko- und Prodromalmarker ein Risikoprofil für die Entwicklung einer potentiellen PD definiert. Personen mit diesem Risikoprofil für eine PD

(risk-PD) wurden neben Personen ohne Risikoprofil und PD-Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich dabei mit der Bedeutung von Anzeichen der RBD als Prodromalmarker der PD in ambulanten Schlafanalysen.

Vorangegangene Studien erstellten zur Erhebung der Extremitäten-Aktivität Videoaufnahmen und zeichneten teilweise zusätzlich ein Elektromyogramm (EMG) auf (Fantini et al., 2002, Frauscher et al., 2007, Iranzo et al., 2005, Oudiette et al., 2012). Bei der vorliegenden Studie wurden abweichend dazu Accelerometer verwendet, um die Bewegungen an Hand und Fuß zu erfassen. Während durch ein EMG meist nur eine Muskelgruppe erfasst wird und bei einer Videoaufnahme Bewegungen unter der Bettdecke verborgen bleiben können, wurde erwartet, dass Beschleunigungssensoren auch kleinste Lageänderungen der Extremitäten detektieren.

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

- I. Wie hoch ist der prozentuale Anteil der Probanden mit einer RBD
 - I.a innerhalb der Patientengruppe mit diagnostizierter PD?
 - I.b innerhalb der Probandengruppe mit risk-PD?
 - I.c innerhalb der Kontrollgruppe (Personen ohne Risikoprofil für PD)?

- II.1 Welchen Anteil bezogen auf alle REM-Phasen nehmen die REM-Phasen mit Atonie gegenüber REM-Phasen ohne Atonie ein
 - II.1.a innerhalb der Patientengruppe mit diagnostizierter PD?
 - II.1.b innerhalb der Probandengruppe mit risk- PD?
 - II.1.c innerhalb der Kontrollgruppe?

- II.2 Welchen Anteil bezogen auf alle REM-Phasen nehmen bei PD-Patienten REM-Phasen mit Atonie gegenüber REM-Phasen ohne Atonie ein
 - II.2.a im Vergleich zur Kontrollgruppe?
 - II.2.b im Vergleich zur Probandengruppe mit risk-PD?

- III.1 Können Bewegungen in REM-Phasen ohne Atonie mittels Accelerometer identifiziert werden?

- III.2 Ist die Amplitude der mittels Accelerometer detektierten Muskelaktivität in REM-Phasen ohne Atonie größer als in REM-Phasen mit Atonie?

- III.3 Zeigen PD-Patienten während der REM-Phase ohne Atonie mehr Aktivität an Hand und Fuß
 - III.3.a im Vergleich zur Probandengruppe mit risk-PD?
 - III.3.b im Vergleich zur Kontrollgruppe?

2. Methode

2.1 Studiendesign

Die hier vorgelegte Arbeit ist Teil einer zweijährigen prospektiven Studie zum Thema „Evaluation der Güte von Progressionsmarkern hinsichtlich der Entwicklung eines Morbus Parkinson (PMMP-Studie)“. Im Rahmen dieser Studie wurden risk-PD-Probanden und für den Vergleich Kontrollprobanden und PD-Patienten im Frühstadium der Erkrankung rekrutiert. Die Erstuntersuchung fand im Zeitraum Januar 2009 bis Dezember 2010 statt. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf den Vergleich der drei genannten Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung und assoziierten Markern zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung.

2.2 Probanden

2.2.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der PD-Patienten erfolgte aus dem Patientenkollektiv der Parkinsonspezialambulanz, der Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen am Universitätsklinikum Tübingen (UKT). Sechzehn Patienten im Frühstadium ihrer Erkrankung wurden nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Für die Risikokohorte konnten 40 Probanden aus zwei Studien der Abteilung, der PRIPS-Studie und der “Tübinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration” (TREND, siehe auch www.trend-studie.de) Studie, gewonnen werden. Aus der PRIPS-Studie wurden ebenfalls 14 gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. Diese Personen wurden dabei entsprechend ihrem Alter, sowie bezüglich des Geschlechts- und Bildungsstatus auf die PD-Gruppe abgestimmt.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studienkohorten

Für alle Probanden galten, unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit, folgende Einschlusskriterien: eine uneingeschränkte Einwilligungsfähigkeit, die Bereitschaft zur Studienteilnahme und ein Mindestalter von 50 Jahren.

Lag eine zusätzliche Erkrankung des ZNS oder eine anamnestisch erhobene ein- oder mehrmalige zweiminütige Bewusstlosigkeit im Laufe des Lebens vor, wurde die Person nicht in die Studie aufgenommen. Weitere Ausschlusskriterien waren: eine positive Anamnese für eine Alkoholabhängigkeit oder einen Drogenkonsum, eine akute Psychose bzw. die Einnahme von Depot-Neuroleptika innerhalb der letzten sechs Monate, der Verdacht einer Demenz (Minimal Status < 25 Punkte) oder die Einnahme von Antidementiva.

Eine detaillierte Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien, inklusive der noch im Folgenden beschriebenen individuellen Einschlusskriterien für die einzelnen Studienkohorten, ist in *Abbildung 6* zu finden.

2.2.2.1 Individuelle Einschlusskriterien für die Parkinsonkohorte

Alle Probanden dieser Untersuchungsgruppe wiesen eine PD im Frühstadium (Hoehn & Yahr $\leq 2,5$ (Hoehn and Yahr, 1967)) gemäß den klinischen UKBB-Kriterien auf. Weiterhin wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen keine DBS durchgeführt wurde und die kein primär genetisch determiniertes Parkinsonsyndrom aufwiesen.

2.2.2.2 Individuelle Einschlusskriterien für die Risikokohorte

Bei allen Probanden der Risikokohorte wurde eine PD gemäß den UKBB Kriterien ausgeschlossen. Ein weiteres Einschlusskriterium für die Aufnahme in diese Untersuchungsgruppe war das Vorhandensein einer SN+ (planimetrisch vermessene Fläche der SN $> 0,19 \text{ cm}^2$) in der TCS auf mindestens einer Körperseite. Um ein Risikoprofil zu erfüllen, mussten die Probanden zusätzlich entweder ein Kardinalmerkmal für eine PD (Rigor, Tremor, Hypo-/Bradykinese) in milder Ausprägung oder mindestens zwei der folgenden Risiko- bzw. Prodromalmarker aufweisen:

- eine positive Familienanamnese für eine PD bei einem Verwandten (Marder et al., 1996),
- eine Hyposmie (< 75% korrekt identifizierte Geruchsstifte im Sniffin' Sticks Test (Berg et al., 2010b)),
- einen einseitig reduzierten Armschwung

und/oder

- das Auftreten mindestens einer depressiven Episode (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems zehnte Version, ICD-10) im bisherigen Leben.

Personen, bei denen ein primärer Aktionstremor oder ein essentieller Tremor vorlag, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

2.2.2.3 Individuelle Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe wurden Probanden mit einer normoechogenen SN (planimetrisch vermessene Fläche der SN $\leq 0,19 \text{ cm}^2$) auf beiden Seiten des Mesencephalons ausgewählt. Folgende Risiko- bzw. Prodromalmarker durften nicht vorliegen: motorische Einschränkungen hinweisend auf eine PD, ein primär manifester Halte- oder Aktionstremor, eine positive Familienanamnese für eine PD, ein einseitig reduzierter Armschwung und eine aktuell bestehende schwere depressive Episode (ICD-10) oder eine andere psychiatrische Erkrankung der Achse I des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition IV (DSM-IV).

PRIPS-STUDIE / TREND-STUDIE		PARKINSONAMBULANZ
Kontrollen	Probanden mit Risikoprofil	Parkinsonpatienten
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Uneingeschränkte Einwilligungsfähigkeit ✓ Bereitschaft zur Studienteilnahme ✓ Mindestalter von 50 Jahren 		
EINSCHLUSSKRITERIEN <ul style="list-style-type: none"> ✓ Normoechogene SN in der TCS (SN $\leq 0,19$ cm² auf beiden Seiten) ✓ keine Anzeichen für motorische, parkinsoncharakteristische Merkmale ✓ unauffällige Familienanamnese für eine PD ✓ keine Anzeichen für eine aktuelle depressive Episode, keine Einnahme von Antidepressiva ✓ keine Anzeichen für einen Halte- oder Aktionstremor ✓ keine andere Erkrankung der Achse I nach DSM-IV 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hyperechogene SN in der TCS (SN $> 0,19$ cm² auf mindestens einer Seite) und zusätzlich entweder ✓ 1 Kardinalmerkmal für eine PD (Rigor, Tremor, Hypo-/Bradykinese) oder ✓ ≥ 2 Risiko- bzw. Prodromalmarker: <ul style="list-style-type: none"> - positive Familienanamnese für eine PD bei einem Verwandten 1. Grades - Hyposmie - einseitig reduzierter Armschwung - Lebenszeitprävalenz Depression ✓ kein primärer Aktionstremor/essentieller Tremor 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Frühstadium einer PD (nach den UK Brain Bank Kriterien) ✓ Stadium 1, 1-2, 2 oder 2-3 nach Hoehn und Yahr ✓ kein Hinweis auf ein monogenetisches Parkinsonsyndrom ✓ keine Therapie mittels Tiefenhirnstimulation
AUSSCHLUSSKRITERIEN <ul style="list-style-type: none"> ✓ andere Erkrankungen des Zentralnervensystems (z.B. Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Meningoenzephalitis etc.) ✓ anamnestisch Bewusstlosigkeit von > 2 min ✓ anamnestisch erhobener Alkohol- oder Drogenabusus ✓ aktuelle akute Psychose, Behandlung mit Depot-Neuroleptika während den letzten 6 Monaten ✓ Verdacht auf eine dementielle Erkrankung (Minimental Status < 25), Aktuelle Antidementivaeinnahme (Cholinesterasehemmer) 		

Abbildung 6: Graphische Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für alle drei Untersuchungsgruppen

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, PD = Parkinson's Disease, PRIPS = Prospective validation of Risk factors for the development of Idiopathic Parkinson's Disease, SN = Substantia nigra, TCS = transcranielle Sonographie, TREND = Tübinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration, UK = United Kingdom

2.2.3 Genehmigung durch die Ethikkommission und Einverständniserklärung der Probanden

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen erteilte ihr positives Votum für die Durchführung der Studie (Prüfnummer: 480/2008B01).

Für eine umfassende Aufklärung der Probanden bekam jeder Teilnehmende eine Studieninformation in mündlicher und schriftlicher Form. Nach ausreichend zur Verfügung gestellter Bedenkzeit gaben die Probanden ihr Einverständnis zur Teilnahme gemäß der Deklaration von Helsinki.

2.3 Materialien und angewandte Testverfahren

2.3.1 Transcranielle Sonographie

Die Beurteilung der Echogenität der SN wurde mittels TCS durchgeführt („Antares“, Firma Siemens, Erlangen/Deutschland). Der Schallkopf der 2,5 Megahertz (MHz) Sonde wurde an der Pars squamosa des Os temporale (Schuppenteil des Schläfenbeins) aufgesetzt (siehe *Abbildung 7 Bild 1*). Durch das sogenannte Knochenfenster stellte der Untersucher die im Mesencephalon gelegene SN in axialer Ebene ein (siehe *Abbildung 7 Bild 1 und 2*). Neben der planimetrischen Vermessung der SN durch Umfahren der Fläche mit einem Cursor (siehe *Abbildung 7 Bild 3 und 4*), wurde die Durchgängigkeit des Schallfensters bewertet und in die Analysen einbezogen. Dabei fand die Beurteilung der SN jeweils im Seitenvergleich statt. Eine SN+ lag vor, wenn auf mindestens einer Seite der SN ein Messergebnis $> 0,19 \text{ cm}^2$ detektiert wurde. Ein Wert gleich oder unterhalb dieses Grenzwertes von $0,19 \text{ cm}^2$ auf beiden SN-Seiten wurde als Normoechogenität (SN-) bewertet (Berg et al., 2001, Berg et al., 2008).

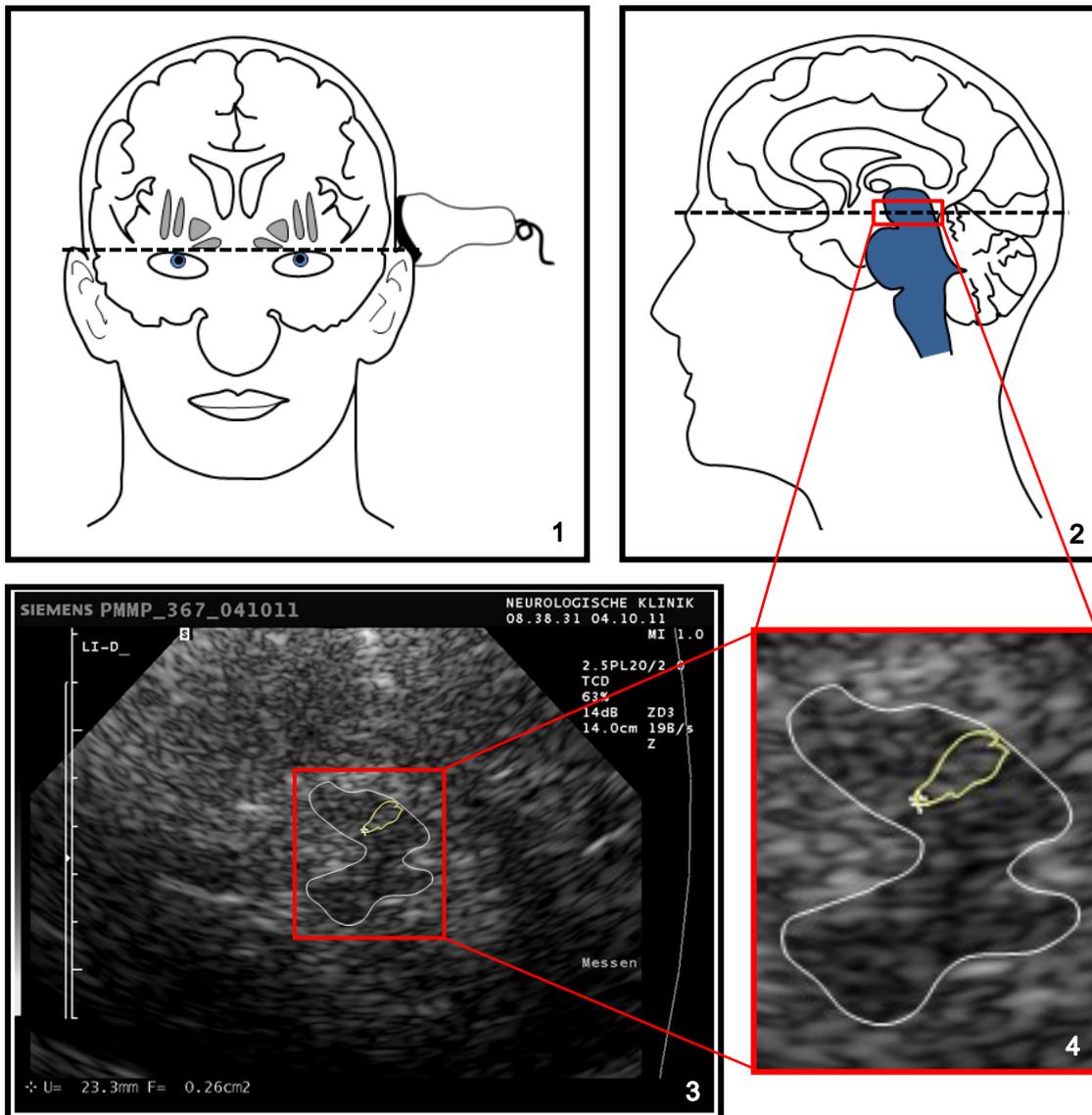


Abbildung 7: Vorgehensweise bei der Darstellung der Substantia nigra (SN) mittels transcranieller Sonographie (TCS)

Bild 1 = Positionierung des Ultraschallkopfes am Schläfenbein bei der TCS; **Bild 1 und 2** = mesencephale Schallebene (gestrichelte Linie); **Bild 3** = Ultraschallbild mit kompletter mesencephaler Schallebene, schmetterlingsförmigem Hirnstamm (weiß umrandet) und hyperechogener SN (SN+, gelb umrandet); **Bild 4** = vergrößerter Ausschnitt des Ultraschallbildes mit schmetterlingsförmigem Hirnstamm (weiß umrandet) und hyperechogener SN (gelb umrandet).

2.3.2 Erhebung von klinischen Daten

Die neurologische Untersuchung der Studienteilnehmer wurde von geschulten Untersuchern und Assistenzärzten der Abteilung Neurodegeneration des UKT durchgeführt.

2.3.2.1 Anamnese und Medikation

Die anamnestische Erhebung umfasste demographische Daten, wie beispielsweise das Alter, das Geschlecht oder das Bildungsniveau und die Familienanamnese bezüglich einer PD. Außerdem wurden alle Medikamente notiert, die der Proband zum Zeitpunkt der Untersuchung einnahm. Bei der Erfassung der dauerhaft und bei Bedarf verordneten Arzneimittel wurden für die hier vorgelegte Analyse schwerpunktmäßig Medikamente berücksichtigt, die durch ihre Haupt- oder Nebenwirkung Einfluss auf den Schlaf nehmen. Dazu gehören Antidepressiva und Antihistaminika, die zur Therapie von depressiven Krankheitsbildern bzw. Allergien verwendet werden und weiterhin Tabletten für die Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen.

2.3.2.2 Motorische Leistungsbeurteilung

Die motorische Leistungsbeurteilung basierte auf dem Abschnitt III der revidierten Version der UPDRS (Movement Disorder Society, MDS-UPDRS (Goetz et al., 2008)). Neben den Kardinalsymptomen Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität wurden folgende parkinsonassoziierte Symptome auf einer Fünfpunkte-Skala beurteilt: Sprache, Mimik, Körperhaltung und Gangbild. Die Einstufung eines Symptoms erfolgte dabei in die Kategorien 0, gar nicht vorhanden, über 2, leicht bis mäßige, bis hin zu 4, starke Ausprägung des Merkmals. Als Äquivalenzwert für motorische PD-Merkmale wurde in die vorliegende Analyse der Gesamtscore der MDS-UPDRS einbezogen. Zudem wurde für jede Studienkohorte die Anzahl der Probanden, die mindestens ein Kardinalmerkmal einer PD aufwiesen, sowie die Einzelitems Bradykinese (Item 3.4-3.8 und 3.14), Rigor (Item 3.3), Ruhetremor (Item 3.17 und 3.18) und posturale Instabilität (Item 3.12) berücksichtigt (Liepelt et al., 2011, Liepelt-Scarfone et al., 2013).

Weiterhin wurde der Armschwung des Probanden klinisch beurteilt. Hierfür gingen die Studienteilnehmer eine Strecke von ca. zehn Metern zunächst vom Untersucher weg und anschließend auf den Untersucher zu. Die einseitige Minderung des Armschwunges wurde als auffällig gewertet (Liepelt et al., 2011) und die betroffene Seite dokumentiert. Beide Parameter sind in die Datenanalyse der vorliegenden Arbeit eingegangen.

2.3.2.3 Überprüfung der Riechleistung

Das Geruchsempfinden wurde mit Hilfe von zwei verschiedenen Verfahren getestet.

Im Rahmen des Sniffin' Sticks Tests (Burghart Messtechnik GmbH, Deutschland) sollte jeder Proband 12 Riechstifte ca. 10 cm unter die Nase halten und den dargebotenen Duft aus vier Auswahlmöglichkeiten korrekt identifizieren. Für jede zutreffende Antwort wurde ein Punkt vergeben und die Gesamtanzahl an richtigen Antworten als Prozentwert angegeben. War das erreichte prozentuale Ergebnis $< 75\%$, wurde ein pathologischer Befund und somit eine Hyposmie klassifiziert (Hummel T, 2001). Um eine Verzerrung der Testergebnisse zu verhindern, wurden Erkrankungen ausgeschlossen, die das Geruchsempfinden negativ beeinflussen können (z.B. ein aktueller grippaler Infekt, eine Rhinitis oder Nasennebenhöhlenentzündung).

Zusätzlich wurde der UPSIT (Sensonics, Inc., USA) durchgeführt. Dieser Test besteht aus vier Heften mit jeweils zehn Feldern, in denen die Duftstoffe in Mikrokapseln enthalten sind (Doty et al., 1995, Doty et al., 1984). Durch das Freirubbeln bzw. Übermalen mit einem Bleistift wurden diese Duftstoffe freigesetzt (Scratch-and-Sniff-Test). Der korrekte Duft sollte aus vier schriftlich angegebenen Antwortmöglichkeiten identifiziert werden. Die individuelle Lösung wurde vom betreuenden Untersucher jeweils dokumentiert. Mithilfe von geschlechts- und altersabhängigen Normwerten wurde für jeden Probanden ein individueller Prozentrang ermittelt. Eine Hyposmie wurde definiert sofern ein Prozentrang < 16 vorlag (Doty R. L., Der Geruchsidentifikationstest Prüfungshandbuch. 2000, Haddon Heights, New Jersey, Sensonics). Der individuelle

Prozentrang sowie die Anzahl der Probanden mit Hyposmie wurden in die vorliegende Arbeit einbezogen.

2.3.2.4 Beck Depression Inventory

Mittels Beck Depression Inventory (BDI) wurden Symptome erfasst, die typischerweise im Rahmen einer depressiven Episode auftreten. Insgesamt wurden 21 Einzelitems erfragt, die vielfältige Charakteristika einer Depression beleuchten, wie beispielsweise der Verlust von Freudeempfindung und Selbstvertrauen, das Vorhandensein von Schuldgefühlen oder Konzentrationsstörungen oder auch Veränderungen im Bereich vegetativer Funktionen. Anhand der vierstufigen Bewertungsskala (0 bis 3 Punkte) konnte die subjektiv empfundene Schwere beurteilt und, abhängig von dem erreichten Gesamtwert, der Schweregrad der Depression eingeschätzt werden (Beck et al., 1961). Bei einer Gesamtpunktzahl von ≥ 18 wurde das Ergebnis als deutlich hinweisend auf eine aktuell vorhandene schwere depressive Episode angenommen (Hautzinger et al., 1994). In die vorliegende Analyse wurde der erreichte Gesamtwert einbezogen.

2.3.3 Ambulante Schlafableitung

Die ambulante Schlafableitung wurde bei allen teilnehmenden Probanden erhoben und ist nachfolgend beschrieben.

2.3.3.1 Messverfahren und -gerät

Für die Diagnose einer RBD wurde das Gerät SOMNOscreen™ plus der medizintechnischen Firma SOMNOmedics GmbH (Randersacker, Deutschland) verwendet. Dieses Gerät ermöglichte eine ambulante nächtliche Schlafableitung im häuslichen Umfeld der Probanden. Die Diagnose einer RBD basierte auf dem EEG, dem EOG und dem EMG.

Das 1-Kanal-EEG des Gerätes bestand aus zwei Klebeelektroden, welche die summierte elektrische Aktivität des Gehirns über Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche erhoben. Die Messelektrode wurde dafür am Haaransatz rechts angebracht, die zugehörige Bezugselektrode befand sich am Processus

mastoideus des linken Osis temporalis (Warzenfortsatz des linken Schläfenbeins). Die für den REM-Schlaf charakteristischen schnellen Augenbewegungen wurden über ein EOG abgeleitet, wofür zwei Klebeelektroden jeweils neben den Augen (lateral des orbitabildenden Teils des Osis zygomatici), nur in der Höhe versetzt angebracht wurden. Anhand des EMG des Musculus mylohyoideus, der zwischen der Linea mylohyoidea am Innenrand des Unterkiefers und dem Zungenbein (Os hyoideum) verläuft, wurde die Muskelaktivität über die Nacht aufgezeichnet. Auch hierfür wurden Klebeelektroden unterhalb des Kinns angebracht. Weitere Bestandteile des verwendeten Gerätes waren zwei Accelerometer, die der Erhebung der rechten Hand- und linken Fußbewegungen dienten. Die Beschleunigungssensoren wurden mit Hilfe von Klettbändern oder Klebestreifen an der Dorsalseite des proximalen Handgelenkes bzw. am lateralen oberen Sprunggelenk angebracht. Eine bildliche Darstellung sowohl des SOMNOscreen™ plus Gerätes als auch der korrekten Montage der Gerätekomponenten am Körper ist *Abbildung 8* zu entnehmen.

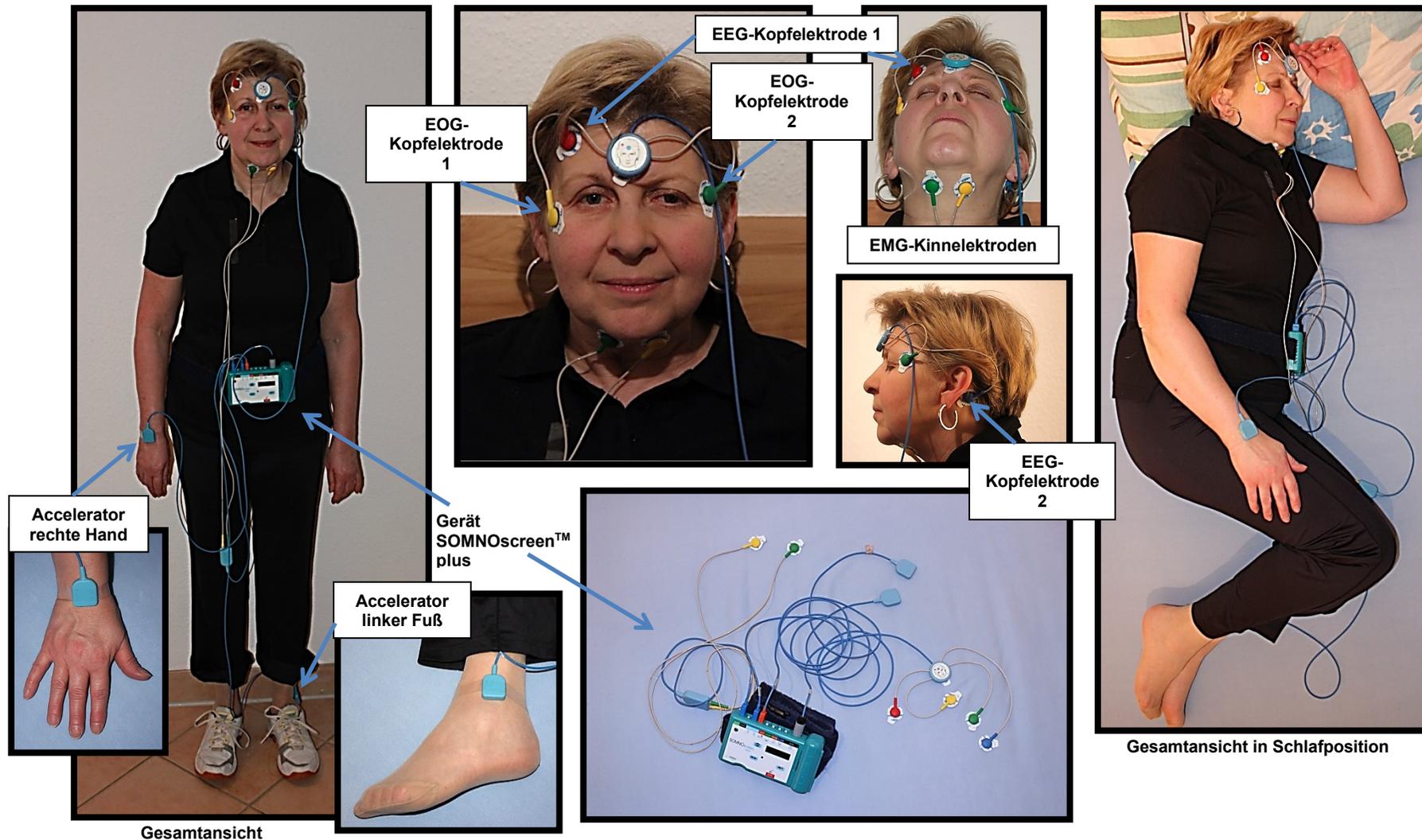


Abbildung 8: Korrekte Montage des Gerätes SOMNOscreen™ plus zur ambulanten Schlafableitung
EEG = Elektroenzephalogramm, EMG = Elektromyogramm, EOG = Elektrookulogramm

2.3.3.2 Ablauf der ambulanten Schlafableitung

Nach Absprache mit den Probanden fand bereits während der Datenerhebung in der Klinik die Initialisierung des Gerätes über eine Speicherkarte statt. Die Messung begann somit automatisch etwa eine halbe Stunde bevor die Probanden planten, zu Bett zu gehen und endete mit etwas Zeitabstand nach dem Aufstehen am Morgen. Dadurch konnte die Aufzeichnung eines vollständigen Schlafprofils gewährleistet werden.

Da die Datenerhebung zur Schlafdiagnostik ambulant durchgeführt wurde, nahmen die Probanden das Gerät in der Regel für eine Nacht mit nach Hause. Am Abend der Messung mussten die Studienteilnehmer das SOMNOscreen™ plus Gerät mit Hilfe eines elastischen Klettgürtels über der Schlafbekleidung um den Bauch herum, ventral auf Höhe des Bauchnabels, anbringen. Zur Befestigung der Accelerometer an Hand und Fuß lagen ebenfalls Klettbänder oder ausreichend hautfreundliche Klebestreifen bereit. Die Elektroden für das EEG, EOG und EMG konnten nach Abziehen der Schutzfolie auf gereinigte und nicht eingecremte Hautstellen aufgeklebt werden. Diese und alle übrigen Messsonden mussten für eine korrekte Aufnahme, wie in dem vorherigen Abschnitt beschrieben, an den entsprechenden Körperstellen angebracht werden. Um dies zu gewährleisten wurde den Probanden bereits in der Klinik die Handhabung ausführlich mittels einer Text- und Bildbroschüre erklärt und direkt am Gerät praktisch veranschaulicht. Weiterhin war ein Ansprechpartner zuständig, um die Probanden bei weiteren Problemen noch am Abend oder in der Nacht zu beraten. In wenigen Fällen mussten die Studienteilnehmer vom zuständigen Ansprechpartner zu Hause vor Ort unterstützt werden.

2.3.3.3 Kriterien zur Festlegung von REM-Epochen beim manuellen Editieren

Für die Analyse der erhobenen Daten wurde die zum schlafdiagnostischen Gerät SOMNOscreen™ plus korrespondierende Software DOMINO plus, Version 2.2.2 der Firma SOMNOmedics GmbH verwendet. Das Analyseprogramm dieser Software unterteilte die komplette Schlafphase mittels Autoprozessierung zunächst in 30-Sekunden-Epochen. Manuell wurden

anschließend die Epochen als REM-Phasen bzw. NonREM-Phasen definiert. Das Auftreten mindestens einer definitiv als Sägezahnwelle zu interpretierenden Schwankung im EOG während einer 30-Sekunden-Epoche und das gleichzeitige Vorhandensein von α - und/oder β -Wellen mit einer Frequenz von mindestens 7 Hz im EEG führte zur Benennung dieses Abschnittes als REM-Phase (Rechtschaffen and Kales, 1968). Gab es während den 30 Sekunden ein Störartefakt mit Auswirkung auf die Muskelaktivität im EMG und/oder des Hand- bzw. Fuß-Accelerometers, wurde die Epoche wegen der Möglichkeit der Datenverzerrung nicht als REM-Phase definiert.

2.3.3.4 Kriterien für REM-Epochen mit bzw. ohne Atonie

Mittels Expertenurteil durch die Neurologen Frau Prof. Dr. Y. Weber und Herrn Prof. Dr. W. Mätzler wurde für jeden Probanden eine REM-Phase als atone Referenzepoche definiert und die durchschnittliche EMG-Aktivität während dieser Zeit als individuelle Grundaktivität der Kinnmuskulatur angenommen. Der Grenzwert für Atonie wurde als mittlere EMG-Aktivität \pm einer Standardabweichung definiert. Eine REM-Epoche ohne Atonie lag vor, wenn der errechnete individuelle Grenzwert in mindestens 50% der Epochendauer überschritten wurde. Für die Festlegung einer 30-Sekunden-Phase als REM-Epoche mit Atonie durfte die Muskelaktivität am Kinn entsprechend in weniger als 50% der Zeit den festgesetzten Aktivitätsgrenzwert überschreiten (Postuma et al., 2010a, Gagnon et al., 2002).

Abbildung 9 zeigt Beispiele für REM-Epochen mit und ohne Atonie sowie ein Beispiel für das Vorhandensein von Handbewegung während einer atonen REM-Phase.

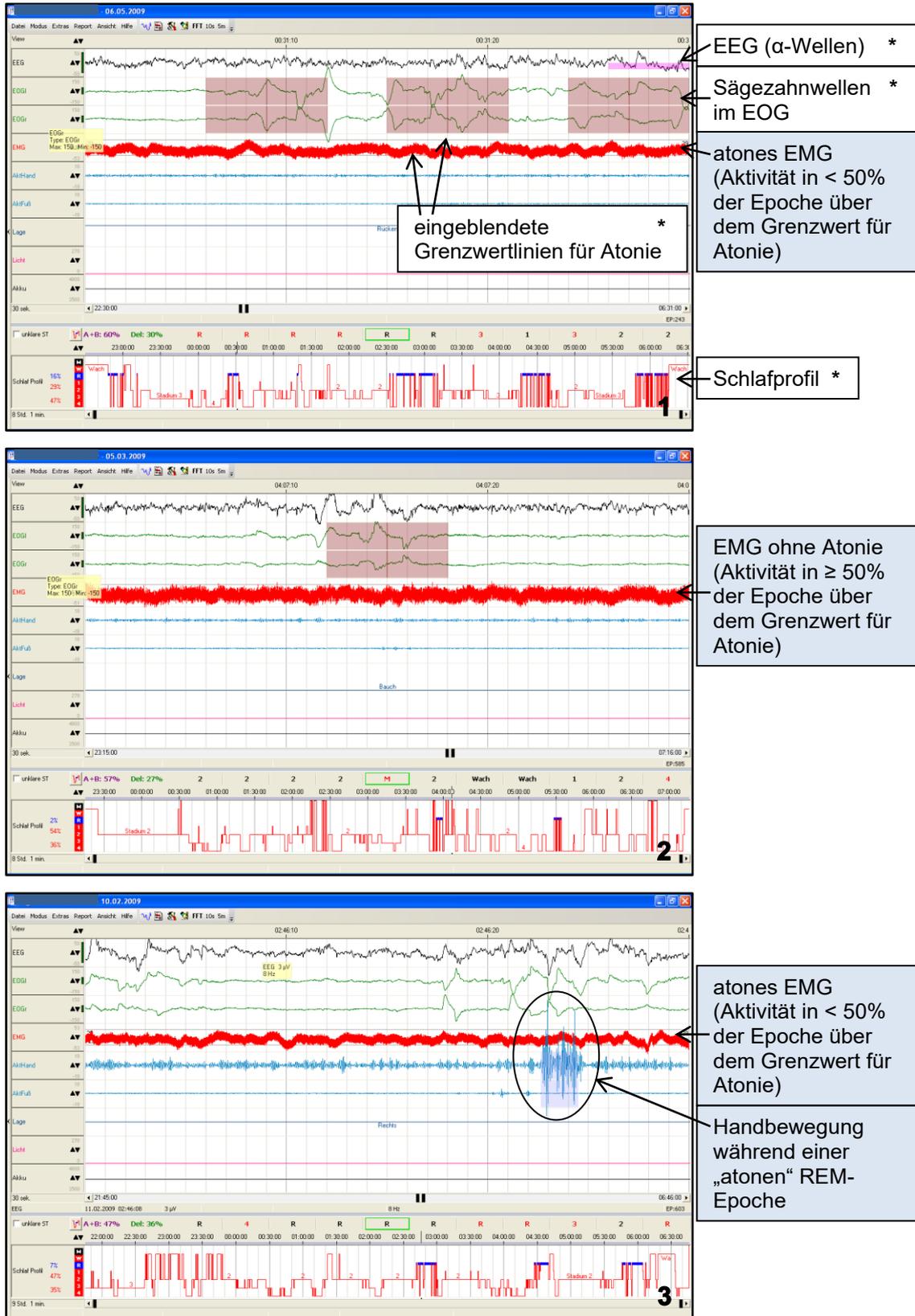


Abbildung 9: Beispiele für REM-Epochen mit und ohne Atonie

Bild 1 = REM-Epoche mit Atonie, Bild 2 = REM-Epoche ohne Atonie, Bild 3 = atone REM-Epoche mit Handbewegungen im Accelerator der rechten Hand, * = bezieht sich auf Bild 1-3;

EEG = Elektroenzephalogramm, EMG = Elektromyogramm, EOG = Elektrookulogramm, REM = Rapid Eye Movement

2.3.4 Fragebögen zur Schlafdiagnostik

Für die Erhebung weiterer Schlafauffälligkeiten kamen die nachfolgend beschriebenen Fragebögen zum Einsatz.

2.3.4.1 REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire

Der RBDSQ (Stiasny-Kolster et al., 2007) umfasst 13 (Teil-) Fragen, bei denen der Proband eine Selbsteinschätzung zu charakteristischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einer RBD durchführen sollte. Aspekte, die hierfür erfragt wurden, betrafen folgende Bereiche des Schlafes: Das Vorkommen von teilweise sehr lebhaften Träumen mit Inhalten, die z.B. durch Sprechen, Lachen oder Bewegungen von Armen und Beinen ausgelebt und am nächsten Morgen meist gut erinnert wurden (Fragen 1, 2, 3, 6.1-6.4 und 8). Das Auftreten von Bewegungen der Extremitäten während des Schlafes, auch isoliert von Traumgehalten, mit eventuell resultierenden Verletzungen der eigenen Person oder des Partners (Fragen 4 und 5). Außerdem das Empfinden, eine gestörte Schlafphase zu haben, beispielsweise durch nächtliches Wachwerden infolge von Körperbewegungen (Fragen 7 und 9). Innerhalb des RBDSQ wurde zudem das Vorliegen einer Erkrankung des Nervensystems, wie z.B. eine PD, ein RLS, eine Epilepsie oder eine entzündliche Erkrankung des Gehirns erhoben (Frage 10). Jedes der zehn Items war als geschlossene Frage formuliert, wobei für eine Positivantwort ein Punkt vergeben wurde. Maximal konnte ein Gesamtwert von 13 erreicht werden, da die Frage 6 in vier Unterkategorien unterteilt war. Ab einer erzielten Punktzahl von ≥ 5 sprach man von einem positiven Ergebnis bezüglich des Vorliegens einer RBD. Für die Analyse wurden die Anzahl der Probanden, die mindestens fünf Punktwerte erreichten, der mittlere Gesamtscore sowie alle erfragten Einzelitems berücksichtigt.

2.3.4.2 Parkinson's Disease Sleep Scale

Die PDSS umfasst 15 Fragen und wird üblicherweise zur Quantifizierung von Schlafstörungen und als Kontrollinstrument der Therapie von Schlafproblemen bei einer PD verwendet. In dieser Studie kam die deutsche Version der PDSS (Trenkwalder et al., 2011) zur Anwendung. Die Fragen bezüglich des

Schlafverhaltens wurden von den Probanden dahingehend beurteilt, wie häufig eine Verhaltensweise innerhalb der unmittelbar vergangenen Woche aufgetreten ist („niemals“ - 5 Punkte bis „sehr oft (6-7 Tage pro Woche)“ - 1 Punkt). Dies ermöglichte eine quantitative Bewertung der Schlafauffälligkeiten. Folgende Aspekte wurden erfragt: Die Schlafqualität im Allgemeinen, sowie Ein- und Durchschlafstörungen oder beispielsweise auch das Auftreten von Unruhe, Bewegungsdrang, eines Tremors oder Unbeweglichkeit während der Nacht. In die Analyse ging jeweils der Gesamtsummenscore als individuelles Testergebnis der Probanden sowie die im Mittel erhobene Häufigkeitsangabe eines Einzelitems bei allen der 15 Fragen ein.

2.3.4.3 Fragebogen am Morgen nach der ambulanten Schlafableitung

Die Probanden wurden im Rahmen der ambulanten Schlafdiagnostik gebeten, am Folgetag der durchgeführten Analyse, im besten Fall direkt nach dem Aufstehen, diesen kurzen Fragebogen, der eigens für die PMMP-Studie entwickelt wurde, zu bearbeiten. Hierbei wurde erhoben, ob es Probleme mit der Handhabung, speziell dem Anlegen der Messsonden gab und inwieweit der Schlaf durch das Tragen des Gerätes gestört und beeinflusst wurde. Zur Schlafqualität gab es vier Fragen, die jeweils mit fünf verschiedenen Antwortmöglichkeiten, von „sehr gut“ (5 Punkte) bis „sehr schlecht“ (1 Punkt) bewertet werden konnten. Besonderheiten, die während der Nacht aufgetreten sind, sollten ebenfalls dokumentiert werden. Zusätzlich wurde um Vermerke zur Häufigkeit von nächtlichen Toilettengängen gebeten. Alle erhobenen Einzelfragen wurden in der statistischen Auswertung berücksichtigt und dienten als Interpretationshilfe für die Ergebnisdaten der ambulanten Schlafableitung. Der Fragebogen ist im *Anhang* unter *Punkt 6.2* auf *Seite 109* aufgeführt.

2.3.5 Erhebungen, die nicht in die Analyse der vorliegenden Arbeit eingingen

Zusätzlich zu den in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen wurden in der PMMP-Studie die nachfolgend gelisteten Erhebungen unternommen (siehe auch *Abbildung 10*). Da diese nicht in die Analysen der hier vorgelegten

Dissertation einbezogen wurden, wird auf eine detaillierte Darstellung dieser Testverfahren verzichtet.

- Blutentnahme
- Durchführung eines Wach-EEG
- Bildgebende Verfahren:
MRT des Kopfes,
DaTSCAN™ mit der radioaktiven Substanz [¹²³I]N-ω-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)nortropan (¹²³I-FP-CIT), wodurch ein Verlust nigrostriataler dopaminergener Neurone nachgewiesen werden kann
- Bewegungsanalytische Verfahren:
Kinematische Untersuchung mit Hilfe des Vicon-Systems (www.vicon.com),
Kurzzeit-Accelerometermessung in der Klinik mit spezifischen Übungen, die PD-charakteristische Merkmale erfassen,
ambulante Accelerometermessung (Minimod) über 72 Stunden zur Erhebung eines Bewegungsprofils im Alltag
- Neuropsychologische Leistungserhebung zur Beurteilung kognitiver Hirnfunktionen
- Orthostasemessung
- Vibrations- und Propriozeptionsmessung
- Edinburgh-Handedness Inventory (EHI) zur Bestimmung der Händigkeit (Oldfield, 1971)



Abbildung 10: Graphische Darstellung aller durchgeführten Messungen während der Erstuntersuchung von Januar 2009 - Dezember 2010

BDI = Beck Depression Inventory, PD = Parkinson's Disease/Probanden mit PD, PDSS = Parkinson's Disease Sleep Scale, RBDSQ = Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire, risk-PD = Probanden der Risikokohorte, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

2.4 Durchführung und Ablauf der Studie

Die Probanden wurden schriftlich und telefonisch kontaktiert und über die Studie informiert. Sofern der Teilnahme an der Studie zugestimmt wurde, erfolgten die Terminvereinbarung und eine kurze mündliche Anamnese zum Ausschluss der unter *Abschnitt 2.2.2* beschriebenen Kontraindikationen. Die Probanden erhielten zeitnah eine Terminbestätigung in schriftlicher Form. Außerdem wurden ihnen die Einverständniserklärung und die verwendeten Fragebögen zugesandt. Sie wurden gebeten die Einverständniserklärung im Vorfeld durchzulesen sowie die Fragebögen bis zum vereinbarten Untersuchungstermin auszufüllen.

Die Probanden kamen in der Regel an zwei aufeinanderfolgenden Vormittagen von jeweils ca. 8.00 Uhr bis 14.00 Uhr für die Studienteilnahme in die Räumlichkeiten der neurologischen Ambulanz und des CRONA-Klinikums des UKT. Aufgrund der Vielfalt der durchgeführten Untersuchungen und Testverfahren wurde für jeden Probanden ein individueller Zeit- und Ablaufplan erstellt. An den Studientagen wurden die Probanden jeweils von einem und für bestimmte Analysen von zwei Doktoranden begleitet, die teilweise Untersuchungen selbstständig durchführten und zum anderen für einen reibungslosen Ablauf sorgten.

Im Detail wurde am ersten Studientag üblicherweise zunächst die Blutentnahme in nüchternem Zustand und anschließend die EEG-Aufzeichnung durchgeführt. Außerdem waren noch das MRT und die Neuropsychologische Leistungserhebung eingeplant. Für die Nacht vom ersten auf den zweiten Studientag wurde den Probanden das SOMNOscreen™ plus Gerät für die ambulante Schlafdiagnostik mitgegeben. Der zweite Untersuchungstag begann i.d.R. mit der TCS und der ärztlichen neurologischen Untersuchung. Die Testverfahren zur Überprüfung der Geruchsleistung und die Orthostasemessung schlossen direkt an diese Untersuchungen an. Im Verlauf des späten Vormittages fanden die kinematischen Erhebungen mittels Vicon-System und Kurzzeit-Accelerometer und um die Mittagszeit zu guter Letzt die Dopamin-Transporter-Szintigraphie statt. Für die Langzeit-Accelerometer-Messung wurden den Probanden nach vorheriger Absprache bereits im Vorfeld alle notwendigen

Materialien, einschließlich einer anschaulichen Bedienungsanweisung und telefonischer Kontaktdaten für aufkommende Rückfragen zugesandt.

2.5 Statistische Analyse

Gegenstand der vorgelegten Arbeit ist die Gegenüberstellung der Schlafanalysedaten der drei Untersuchungsgruppen (PD, risk-PD und Kontrollen). Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit der Software IBM® SPSS® Statistics Version 19 für Windows (IBM Corporation, New York, USA). Bei numerischen Variablen wurden jeweils der Median sowie die Spannweite ermittelt. Bei dichotomen Variablen wurde die Anzahl (n) der betroffenen Probanden bestimmt und neben dem Prozentwert im Ergebnisteil aufgeführt. Bezogen auf die numerischen Variablen wurden statistische Gruppenunterschiede entweder mit dem Kruskal-Wallis Test ermittelt (> 2 Gruppen) oder dem Mann-Whitney-U Test (2 Gruppen). Bei Variablen mit nominalem Skalenniveau wurde, unabhängig von der Anzahl der zu vergleichenden Stichproben, der Chi² Test verwendet.

Der Grenzwert für einen signifikanten Gruppenunterschied wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Bei Post-hoc Vergleichen wurde das Bonferroni korrigierte alpha Niveau verwendet ($p \leq 0,0167$ bei drei Gruppen).

In den Korrelationsanalysen wurde entweder der Spearman-rho Koeffizient (numerische Variablen) oder der punkt-biseriale Korrelationskoeffizient (numerische und dichotome Variablen) angewandt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristik der Studienkohorten

Es wurden für die vorliegende Arbeit insgesamt 70 Datensätze der ambulanten Polysomnographie ausgewertet (14 Kontrollen, 40 risk-PD-Probanden und 16 PD-Patienten). Die Schlafanalysen von vier Testpersonen der PD-Gruppe und neun Testpersonen der risk-PD-Gruppe mussten aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: technische Störungen, Ablösung der Klebeelektroden, Fehlen von REM-Epochen und Compliance-Probleme (für Details siehe *Abbildung 11*). Die Erhebungsdaten der Kontrollgruppe konnten vollständig in die Studie einfließen, so dass der vorliegenden Arbeit insgesamt 57 Datensätze zugrunde liegen.

Einzelne REM-Epochen konnten aufgrund von Störgeräuschen im EMG nicht für die statistische Analyse verwertet werden. Dies hatte zur Folge, dass bei einer Kontrollperson und bei fünf risk-PD-Probanden eine bestimmte Anzahl an REM-Epochen ausgeschlossen werden mussten, welche in *Abbildung 12* detailliert beschrieben sind. Alle vom Störgeräuschen nicht betroffenen REM-Epochen wurden in der Analyse berücksichtigt.

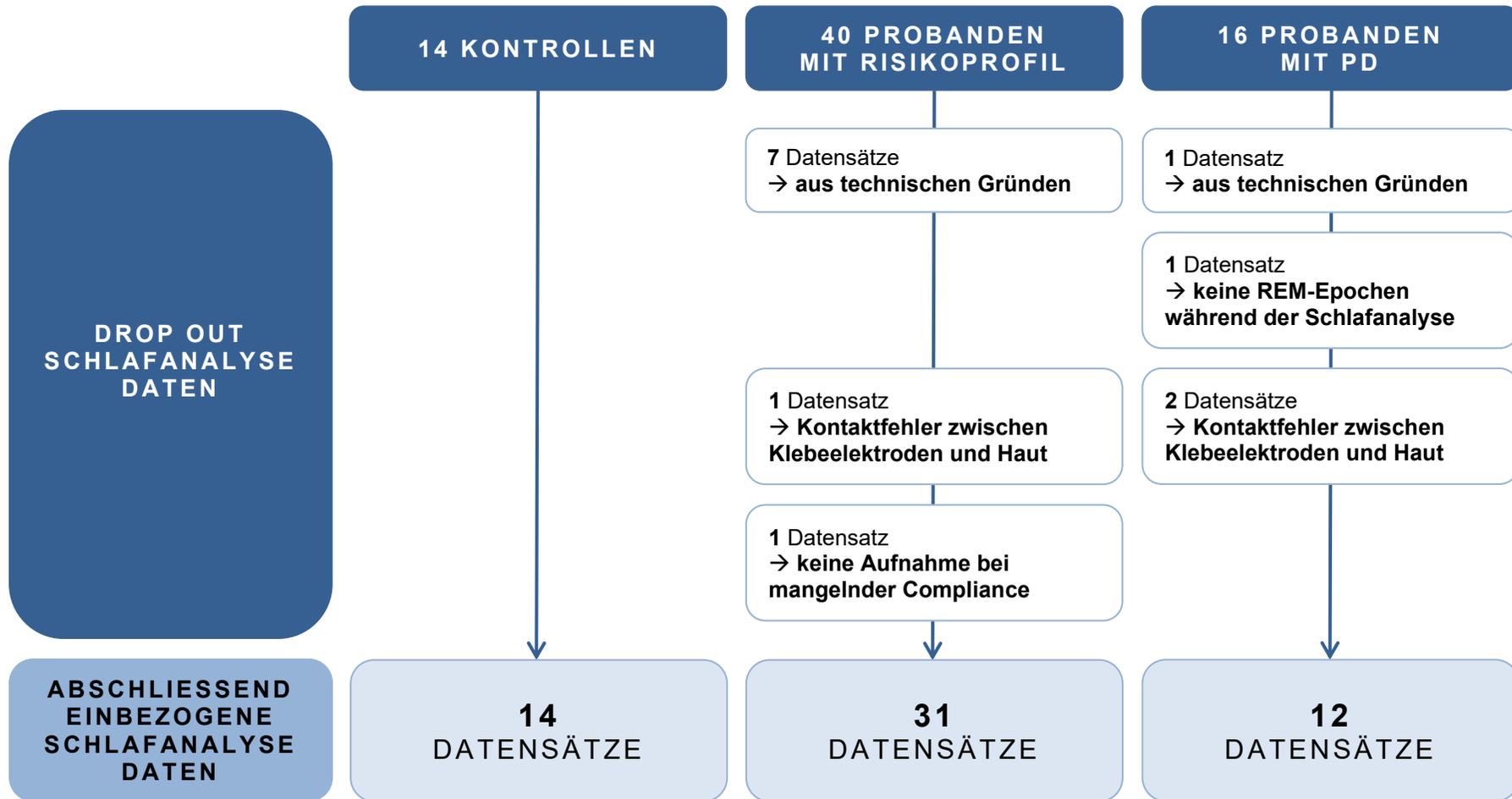


Abbildung 11: Gründe für den Ausschluss von Polysomnographie-Datensätzen aus der Analyse
 PD = Parkinson's Disease, REM = Rapid Eye Movement

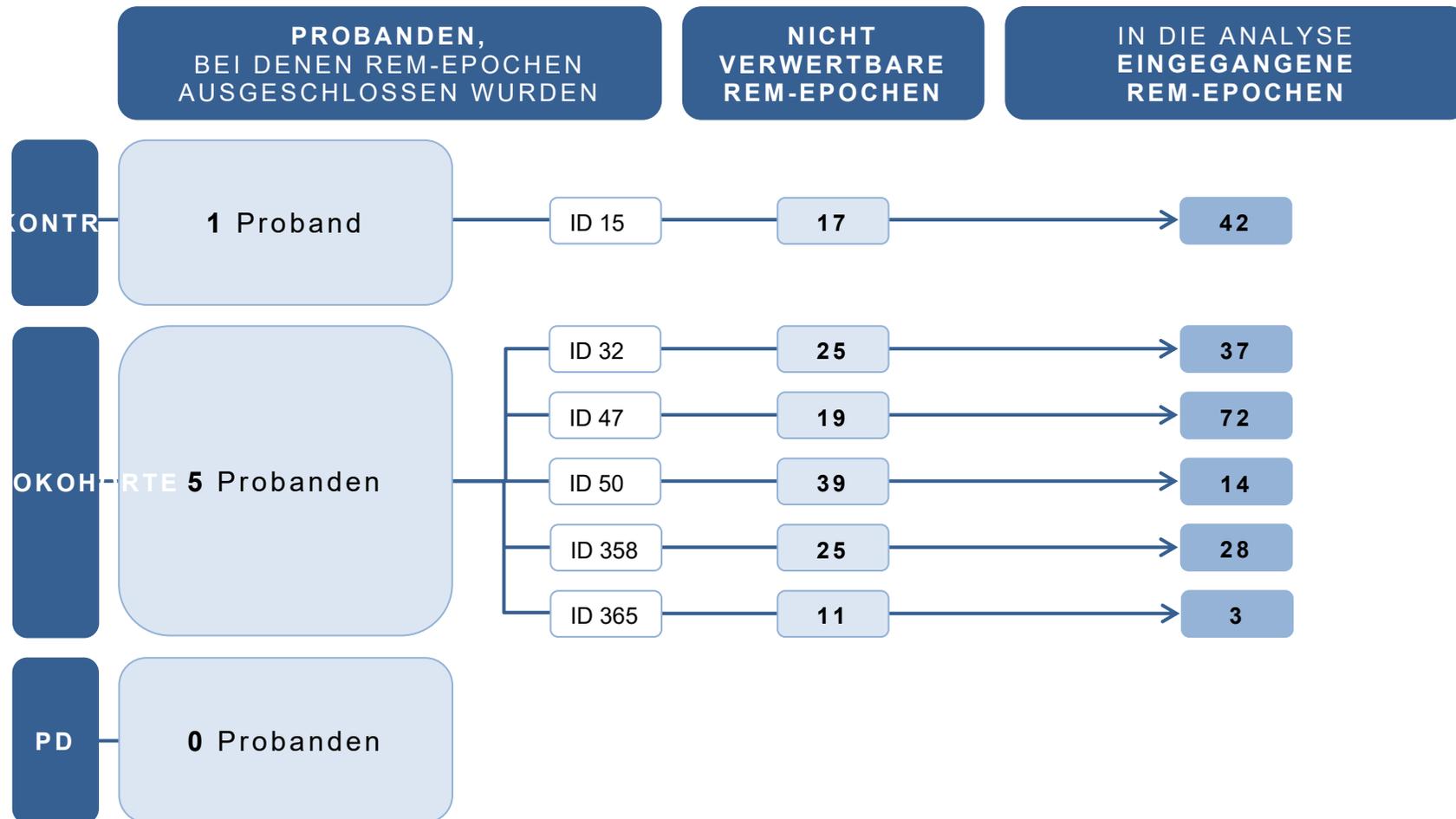


Abbildung 12: Übersicht über REM-Epochen, die aufgrund von Störrauschen im EMG nicht in die Analyse einbezogen wurden
 EMG = Elektromyogramm, ID = Identifikationsnummer der Probanden, KONTR. = Kontrollen, PD = Parkinson's Disease/Probanden mit PD, REM = Rapid Eye Movement

3.1.1 Charakteristik der Studienkohorten anhand demographischer Daten

In Bezug auf die demographischen Variablen Alter ($p=0,98$), Geschlecht ($p=0,38$) und Bildung ($p=0,24$) waren die PD-Patienten, risk-PD-Probanden und Kontrollen statistisch vergleichbar (siehe *Tabelle 1*).

Wie aufgrund der Einschlusskriterien zu erwarten war, lag ein Unterschied zwischen den einzelnen Studiengruppen in der Einnahme spezifischer Parkinsonmedikamente vor. Ausschließlich PD-Patienten wurden medikamentös behandelt, wobei zwei (16,7%) Personen eine Monotherapie mit L-Dopa, sieben (58,3%) Personen eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten und drei (25%) Personen eine medikamentöse Kombinationstherapie erhielten. Die Teilnehmer der Kontroll- und risk-PD-Gruppe nahmen keine Parkinsonmedikamente ein.

3.1.2 Charakteristik der Studienkohorten anhand klinischer Daten

3.1.2.1 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Parkinsonerkrankung

Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (vergleiche *Abschnitt 2.2.2*) wies keiner der Probanden der Kontrollgruppe eine SN+ oder eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer PD auf.

Entsprechend zeigte sich bei allen risk-PD-Probanden auf mindestens einer Seite eine SN+. Dabei konnte eine SN+ bei sechs (19,4%) Probanden auf einer SN-Seite und bei 23 (74,2%) Probanden auf beiden SN-Seiten nachgewiesen werden. Bei zwei Testpersonen konnte die SN aufgrund von schlechten Schallbedingungen nur auf einer Seite valide beurteilt werden. Eine positive Familienanamnese für eine PD lag bei 13 (41,9%) risk-PD-Probanden vor. Es handelte sich bei 12 (38,7%) Personen um erstgradig Verwandte, bei drei (9,7%) Personen um zweitgradig Verwandte und bei einer (3,2%) Person um dritt- oder höhergradig Verwandte.

Alle PD-Patienten hatten ebenfalls eine SN+, ein (8,3%) Patient lediglich auf einer SN-Seite und die übrigen 11 (91,7%) Patienten auf beiden SN-Seiten. Eine positive Familienanamnese für eine PD lag bei sechs (50%) Teilnehmern der PD-Gruppe vor. Für vier (33,3%) PD-Patienten konnte ein erstgradiges

Verwandtschaftsverhältnis nachgewiesen werden, für jeweils drei (25%) Patienten ein zweit- bzw. dritt- oder höhergradiges Verwandtschaftsverhältnis.

Der statistische Vergleich der drei Untersuchungsgruppen stellte sich wie folgt dar (siehe *Tabelle 1*):

Die PD-Patienten und risk-PD-Probanden waren hinsichtlich SN-Echogenität und dem Auftreten einer positiven Familienanamnese statistisch vergleichbar ($p_{\text{Bonf}} > 0,0167$). Die Kontrollen wiesen alle eine SN- auf und hatten eine negative Familienanamnese für eine PD. Somit unterschieden sich die Kontrollen in beiden Merkmalen sowohl von den PD-Patienten ($p_{\text{Bonf(SN)}} < 0,001$, $p_{\text{Bonf(Familienanamnese)}} = 0,004$) als auch von den risk-PD-Probanden ($p_{\text{Bonf(SN)}} < 0,001$, $p_{\text{Bonf(Familienanamnese)}} = 0,004$).

3.1.2.2 Motorische Früherkennungsmarker

Probanden der Kontrollgruppe wiesen weder ein Kardinalsymptom für eine PD (Rigor, Ruhetremor, Bradykinese, posturale Instabilität) noch einen einseitig reduzierten Armschwung auf. Im Median hatten sie einen UPDRS-III-Score von 0 (0-2).

Gemäß den UKBB Diagnosekriterien zeigten alle PD-Patienten mindestens zwei Kardinalsymptome für eine PD. Bradykinese und Rigor konnte bei allen Studienteilnehmern der PD-Gruppe festgestellt werden. Zusätzlich wiesen zehn (83,3%) Patienten einen Ruhetremor und zwei (16,7%) Patienten eine posturale Instabilität auf. Der UPDRS-III-Score betrug im Median 28,5 (9-55). Ein einseitig reduzierter Armschwung wurde bei zehn (83,3%) PD-Patienten erhoben (siehe *Tabelle 1*).

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens motorischer Früherkennungsmarker reihten sich die risk-PD-Probanden zwischen den Studienteilnehmern der Kontroll- und PD-Gruppe ein. Es wiesen 22 (71%) risk-PD-Probanden mindestens ein Kardinalsymptom für eine PD wie folgt auf: Bradykinese konnte bei 20 (64,5%) und Rigor bei 12 (38,7%) risk-PD-Probanden erhoben werden. Ein Ruhetremor und eine posturale Instabilität lagen bei keinem Teilnehmer der risk-PD-Gruppe vor. Der UPDRS-III-Score lag im Median bei 3 (0-12). Von

einem einseitig reduzierten Armschwung waren zusätzlich zehn (32,3%) risk-PD-Probanden betroffen.

Die PD-Patienten wiesen weitaus häufiger motorische Frühmarker auf und hatten im Median einen deutlich höheren UPDRS-III-Score als die Kontrollen ($p_{\text{Bonf}} \leq 0,0167$). Hinsichtlich einer posturalen Instabilität konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p_{\text{Bonf}} = 0,20$). Tendenziell war der Anteil der Personen mit posturaler Instabilität in der PD-Gruppe aber größer (siehe *Tabelle 1*).

Bei den risk-PD-Probanden konnten nahezu alle motorischen Prämarker erkennbar häufiger festgestellt werden als in der Kontrollgruppe. Im Falle des Vorhandenseins mindestens eines Kardinalsymptoms für eine PD ($p_{\text{Bonf}} < 0,001$) sowie für die Einzelmerkmale Rigor ($p_{\text{Bonf}} = 0,009$) und Bradykinese ($p_{\text{Bonf}} < 0,001$) und dem Medianwert im UPDRS-III-Score ($p_{\text{Bonf}} < 0,001$) war der Unterschied statistisch signifikant. Im Vergleich mit den PD-Patienten wiesen die Teilnehmer der risk-PD-Gruppe ähnlich häufig mindestens ein Kardinalsymptom für eine PD auf, speziell eine Bradykinese, sowie einen einseitig reduzierten Armschwung ($p_{\text{Bonf}} > 0,0167$). Ein Rigor oder Ruhetremor wurde bei den risk-PD-Probanden deutlich seltener festgestellt als bei den PD-Patienten ($p_{\text{Bonf}} < 0,001$). Der im Median erreichte UPDRS-III-Score fiel in der risk-PD-Gruppe im Vergleich zu den PD-Patienten auch erkennbar geringer aus ($p_{\text{Bonf}} < 0,001$).

3.1.2.3 Nicht-motorische Früherkennungsmarker

Neben den motorischen Merkmalen wurden für die vorliegende Arbeit auch die nicht-motorischen Früherkennungsmarker Hyposmie und Depression ausgewertet.

Zur Beurteilung des Geruchsvermögens wurden nur die Ergebnisse von 13 Kontrollen berücksichtigt, da bei einem Studienteilnehmer dieser Kohorte eine Beeinträchtigung der Riechleistung aufgrund einer chronischen Nasenschleimhautentzündung nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

Die Kontrollprobanden konnten durchschnittlich 91,6% der Riechstifte (Sniffin' Sticks Test) korrekt identifizieren. Eine Person (7,7%) zeigte in diesem

Zusammenhang eine Hyposmie. Beim UPSIT erreichten die Probanden der Kontrollgruppe einen mittleren alterskorrigierten Prozentrang von 42 (14-76). Diesem Test zufolge hatten zwei (15,4%) Kontrollen eine verminderte Riechleistung i.S. einer Hyposmie. Darüber hinaus berichteten zwei (14,3%) Personen, jemals in ihrem Leben die Diagnose einer schweren depressiven Episode bekommen zu haben.

Die PD-Patienten erkannten im Durchschnitt 50% der Riechstifte korrekt. Bei neun (75%) Studienteilnehmern wurde mittels Sniffin' Sticks Test eine Hyposmie festgestellt. Der mittlere alterskorrigierte Prozentrang im UPSIT lag bei 6 (0-54). Diesem Test zufolge wiesen zehn (83,3%) PD-Patienten eine Hyposmie auf. Eine aktuelle oder frühere depressive Episode wurde von sechs (50%) Testpersonen der PD-Gruppe angegeben.

Die risk-PD-Probanden identifizierten durchschnittlich 75% der Riechstifte korrekt. Dem Sniffin' Sticks Test zufolge hatten 15 (48,4%) risk-PD-Probanden eine verminderte Geruchsleistung i.S. einer Hyposmie. Beim UPSIT betrug der mittlere alterskorrigierte Prozentrang 20 (4-90) und es lag bei 19 (61,3%) Teilnehmern der risk-PD-Gruppe eine Hyposmie vor. Eine Depression wurde bei 11 (35,5%) risk-PD-Probanden erhoben.

Gemäß dem statistischen Vergleich konnten die PD-Patienten und risk-PD-Probanden deutlich weniger Riechstifte richtig identifizieren und wiesen sowohl im Sniffin' Sticks Test als auch im UPSIT signifikant häufiger eine Hyposmie auf als die Kontrollen ($p_{\text{Bonf}} \leq 0,0167$). Die Ergebnisse der risk-PD-Probanden waren dabei mit den Ergebnissen der PD-Patienten vergleichbar und fielen nur geringfügig besser aus ($p_{\text{Bonf}} > 0,0167$). Der mittlere alterskorrigierte Prozentrangwert im UPSIT unterschied sich hingegen statistisch nicht zwischen der risk-PD- und der Kontrollgruppe ($p_{\text{Bonf}} = 0,06$) und lag bei den risk-PD-Probanden im Vergleich zu den PD-Patienten deutlich höher ($p_{\text{Bonf}} = 0,002$). Hinsichtlich der Lebenszeitprävalenz einer Depression wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt ($p = 0,32$). Die risk-PD-Probanden hatten aber häufiger eine aktuelle oder frühere depressive Episode als die Kontrollen. Die PD-Patienten waren am häufigsten von der Diagnose einer Depression

betroffen. Beim BDI, der für den aktuellen Erkrankungszustand als wegweisend angenommen wurde, erzielten die PD-Patienten einen deutlich höheren Wert als die Teilnehmer der Kontrollgruppe ($p_{\text{Bonf}}=0,01$). Der Punktescore der risk-PD-Probanden lag zwischen den Werten der Kontroll- und PD-Gruppe, wobei er tendenziell eher mit dem der PD-Patienten statistisch vergleichbar war ($p_{\text{Bonf}}>0,0167$).

Table 1: Charakteristik der Studienkohorten anhand von demographischen und klinischen Daten

Charakteristik der Studienkohorten anhand von demographischen und klinischen Daten				
Variable	Kontrollen	Risikokohorte	PD	p-Wert
Anzahl Probanden, n	14	31	12	-
Alter in Jahren; #	62,5 (54-76)	63 (54-73)	64 (50-80)	0,98
Männliches Geschlecht, n (%)	7 (50)	22 (71)	7 (58,3)	0,38
Bildungsjahre; #	12 (10-20)	16 (11-22)	14 (8-20)	0,24
Risikofaktoren für die Entwicklung von PD				
SN Hyperechogenität, n (%)	0 (0)	31 (100)	12 (100)	< 0,001
SN Normoechogenität, n (%)	14 (100)	0 (0)	0 (0)	
SN einseitig hyperechogen, n (%)	0 (0)	6 (19,4)	1 (8,3)	< 0,001
SN beidseitig hyperechogen, n (%)	0 (0)	23 (74,2)	11 (91,7)	
SN einseitig nicht schallbar, n (%)	0 (0)	2 (6,5)	0 (0)	
positive Familienanamnese, n (%)	0 (0)	13 (41,9)	6 (50)	0,007
motorische Früherkennungsmarker für PD				
≥ 1 Kardinalsymptom für PD, n (%)	0 (0)	22 (71)	12 (100)	< 0,001
Bradykinese, n (%)	0 (0)	20 (64,5)	12 (100)	< 0,001
Rigor, n (%)	0 (0)	12 (38,7)	12 (100)	< 0,001
Ruhetremor, n (%)	0 (0)	0 (0)	10 (83,3)	< 0,001
posturale Instabilität, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (16,7)	0,041
UPDRS-III-Score; #	0,00 (0-2)	3 (0-12)	28,5 (9-55)	< 0,001
einseitig reduzierter Armschwung, n (%)	0 (0)	10 (32,3)	10 (83,3)	< 0,001
nicht motorische Früherkennungsmarker für PD				
Hyposmie, Sniffin' Sticks < 75%, n (%); † †	1 (7,7)	15 (48,4)	9 (75)	0,002
Rohwert Sniffin' Sticks, %; # † †	91,6 (66,6-100)	75 (33,3-100)	50 (0-91,6)	< 0,001
Hyposmie, UPSIT, alterskorrigierter PR < 16, n (%); † †	2 (15,4)	19 (61,3)	10 (83,3)	0,001
mittlerer alterskorrigierter PR im UPSIT; # † †	42 (14-76)	20 (4-90)	6 (0-54)	0,001
Lebenszeitprävalenz Depression, n (%)	2 (14,3)	11 (35,5)	6 (50)	0,32
Rohwert Beck-Depressions-Inventar, #	1,5 (0-12)	4 (0-22)	5,5 (3-26)	0,024

= Median (Minimum-Maximum), n = Anzahl, † = bei einem Probanden der Kontrollgruppe wurden die Tests zur Überprüfung der Riechleistung aufgrund einer chronischen Nasenschleimhautentzündung mit daraus resultierender Geruchsminderung nicht durchgeführt, † = der Prozentwert bezieht sich jeweils auf alle auswertbaren Testdaten (n=13); PD = Parkinson's Disease/Probanden mit PD, PR = Prozentrang, SN = Substantia nigra, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

3.1.3 Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Schlaf

Es nahmen tendenziell mehr Studienteilnehmer der risk-PD-Gruppe Medikamente ein, die potentiell den Schlafcharakter beeinflussen können, als die Kontrollen und die PD-Patienten (siehe *Tabelle 2*). Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen waren diesbezüglich aber nicht statistisch signifikant. Demnach wurde davon ausgegangen, dass die Medikation keinen negativen Einfluss auf die Ergebnisse der Schlafableitung hatte.

Tabelle 2: Medikamente, die durch Wirkung oder Nebenwirkung potentiell Einfluss auf den Schlaf nehmen

Medikamente mit potentiell Einfluss auf den Schlaf				
Variable	Kontrollen n = 14	Risikokohorte n = 31	PD n = 12	p-Wert
Schlafmedikamente, n (%)	0 (0)	2 (6,5)	0 (0)	0,50
Antihistaminika, aktuelle Einnahme, n (%)	0 (0)	3 (9,7)	0 (0)	0,41
Antihistaminika, Lebenszeiteinnahme > 3 Monate, n (%)	0 (0)	2 (6,5)	0 (0)	0,50
trizyklische Antidepressiva, n (%)	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	1,00
Trimipramin, n (%)	0 (0)	3 (9,7)	0 (0)	0,41
tetrazyklische Antidepressiva, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00
typische/atypische Neuroleptika, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3))	0,21

n = Anzahl;

PD = Parkinson's Disease/Probanden mit PD

3.2 Anamnestische Schlaf-Auffälligkeiten im Gruppenvergleich

Wie in *Abschnitt 2.3.4* beschrieben, wurden für die Erhebung von Schlaf-Auffälligkeiten drei Fragebögen angewandt (RBDSQ, PDSS und der Fragebogen am Morgen nach der erfolgten ambulanten Schlafableitung).

3.2.1 Gruppenunterschiede im RBD Screening Questionnaire

Bei einem erreichten Gesamtscore im RBDSQ von > 4 Punkten wurde bei den betroffenen Personen eine RBD angenommen. Dies traf bei insgesamt sieben Probanden der gesamten Studienkohorte zu, wobei im Einzelnen eine (7,1%) Person der Kontrollgruppe und jeweils drei PD-Patienten (25%) und risk-PD-Probanden (9,7%) von einer RBD betroffen waren ($p=0,38$). Hinsichtlich des Gesamtscores erreichten die risk-PD-Probanden tendenziell eine höhere Punktzahl als die Kontrollen und die PD-Patienten die höchste Punktzahl. Statistisch waren die Unterschiede aber knapp nicht signifikant ($p=0,06$, siehe *Tabelle 3*).

Bei den Einzelfragen des RBDSQ unterschieden sich die Studiengruppen nur bezüglich der Rate an spezifischen Diagnosen von Erkrankungen des NS deutlich. Erwartungsgemäß wiesen alle (100%) PD-Patienten eine ZNS-Erkrankung auf, während bei der risk-PD-Gruppe nur 11 (35,5%) und bei der Kontrollgruppe nur zwei (14,3%) Probanden betroffen waren ($p_{\text{Bonf}} < 0,001$). Die Art und die Häufigkeitsverteilung der ZNS-Erkrankungen in den einzelnen Studiengruppen sind in *Abbildung 13* dargestellt.

Für alle übrigen Schlafmerkmale ergab sich kein statistisch bedeutsamer Unterschied. Bei der Betrachtung der einzelnen Ergebnisdaten fiel deskriptiv allerdings auf, dass PD-Patienten tendenziell häufiger als Kontroll- und risk-PD-Probanden von lebhaften Träumen während des Schlafes berichteten und einen insgesamt häufiger gestörten Schlaf angaben. Ein weiterer tendenzieller Gruppenunterschied fand sich bezüglich dem Verhalten „Sprechen, Schreien, Schimpfen oder Lachen“ während des Schlafes. Diese Handlungen zeigten vier (33,3%) PD-Patienten, hingegen aber jeweils nur zwei Testpersonen der Kontroll- (14,3%) und risk-PD-Gruppe (6,5%).

Die Ergebnisse im RBDSQ sind im Detail in *Tabelle 3* dargestellt.

Tabelle 3: REM-Schlaf-Auffälligkeiten anhand des RBD Screening Questionnaire

REM-Schlaf-Auffälligkeiten anhand des RBD Screening Questionnaire				
Variable	Kontrollen n = 14	Risikokohorte n = 31	PD n = 12	p-Wert
Gesamtwert				
Gesamtscore RBDSQ; #	1,5 (0-7)	2 (0-7)	3,5 (1-8)	0,06
Anteil RBD, RBD Screening Questionnaire > 4, n (%)	1 (7,1)	3 (9,7)	3 (25)	0,38
Einzelne Items				
Vorhandensein von teilweise sehr lebhaften Träumen, n (%)	3 (21,4)	12 (38,7)	6 (50)	0,33
Träume mit des Öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt, n (%)	2 (14,3)	2 (6,5)	1 (8,3)	0,82
Traum inhalte stimmen meist mit nächtlichem Verhalten überein, n (%)	1 (7,1)	3 (9,7)	2 (16,7)	0,72
Nach dem Erwachen meist gutes Erinnern an den Inhalt der Träume, n (%)	8 (57,1)	12 (38,7)	3 (25)	0,24
während des Träumens Auftreten von lautem Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen, n (%)	2 (14,3)	2 (6,5)	4 (33,3)	0,06
plötzlichen Bewegungen der Gliedmaßen, „Kämpfen“, n (%)	1 (7,1)	2 (6,5)	2 (16,7)	0,70
Gesten, Bewegungsabläufen, z.B. winken, salutieren, Stürze aus dem Bett, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	0,21
umgefallenen Gegenständen um das Bett herum, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00
Bewegung von Armen und Beinen während des Schlafes, n (%)	3 (21,4)	10 (32,3)	4 (33,3)	0,74
(beinahe) Verletzung des Partners oder der eigenen Person durch Bewegungen während des Schlafes, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	0,21
Wach werden durch die eigenen Bewegungen, n (%)	3 (21,4)	7 (22,6)	2 (16,7)	0,92
häufig gestörter Schlaf, n (%)	3 (21,4)	9 (29)	7 (58,3)	0,11
Vorliegen einer Erkrankung des Nervensystems, z.B. Schlaganfall, Depression, Epilepsie, n (%)	2 (14,3)	11 (35,5)	12 (100)	< 0,001

= **Median** (Minimum-Maximum), n = Anzahl;

PD = Parkinson's Disease/Probanden mit PD, RBD = REM-Sleep Behaviour Disorder, RBDSQ = RBD Screening Questionnaire, REM = Rapid-Eye-Movement

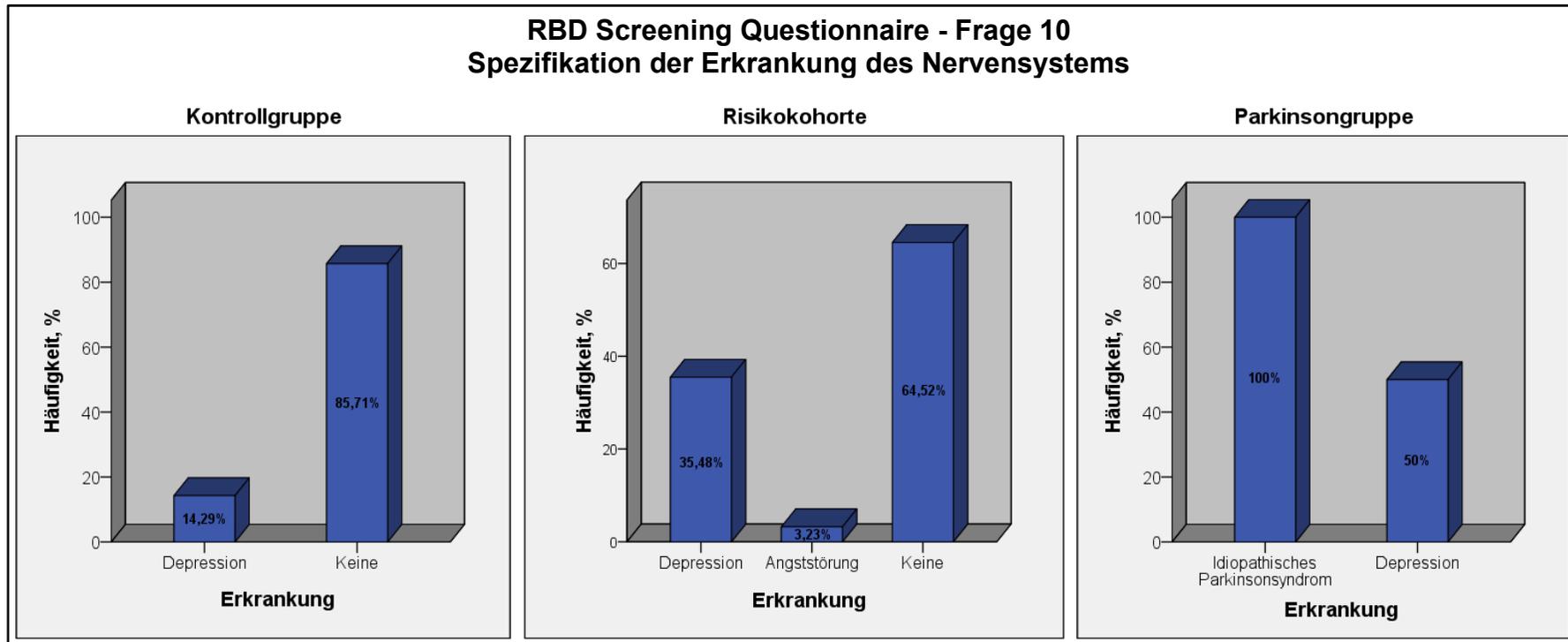


Abbildung 13: Häufigkeit aktueller oder früherer spezifischer Erkrankungen des Nervensystems innerhalb der Studienkohorten
RBD = Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder

3.2.2 Gruppenunterschiede in der Parkinson's Disease Sleep Scale

Die Studiengruppen erreichten in der PDSS jeweils einen ähnlichen Gesamtscore ($p=0,46$). Tendenziell fiel der im Median ermittelte Testwert der PD-Patienten (64 [40-72]) am niedrigsten aus, das Ergebnis der risk-PD-Probanden (65 [49-72]) etwas höher und das der Kontrollen (66,5 [55-72]) am höchsten.

Die Einzelfragen ergaben, dass PD-Patienten deutlich mehr unter nächtlichen Muskelkrämpfen litten als die Teilnehmer der risk-PD-Gruppe ($p_{\text{Bonf}}=0,015$). Bei den Kontrollen wurde dieses Phänomen als weniger ausgeprägt angegeben als bei den PD-Patienten, tendenziell aber belastender im Vergleich zu den risk-PD-Probanden. Die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant ($p_{\text{Bonf}}>0,0167$). Ein Tremor nach dem Erwachen wurde von den PD-Patienten ebenso bedeutend stärker ausgeprägt geschildert, sowohl im Vergleich zu den Kontrollen als auch zu den risk-PD-Probanden ($p_{\text{Bonf}}\leq 0,0167$).

Alle Angaben zu den Ergebnissen der PDSS sind ausführlich in *Tabelle 4* dargestellt.

Tabelle 4: Schlafauffälligkeiten anhand der Parkinson's Disease Sleep Scale

Schlafauffälligkeiten anhand der Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)				
Variable	Kontrollen n = 14	Risikokohorte n = 31	PD n = 12	p-Wert
Gesamtwert				
Gesamtwert PDSS; #	66,5 (55-72)	65 (49-72)	64 (40-72)	0,46
Einzelne Items				
Insgesamt gute Schlafqualität; #	5 (3-5)	4 (1-5)	5 (3-5)	0,81
Probleme beim Einschlafen; #	4 (2-5)	4 (1-5)	4 (3-5)	0,93
Probleme beim Durchschlafen; #	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (1-5)	0,73
nächtliches Aufwachen aufgrund von Unruhe in Armen oder Beinen; #	5 (2-5)	5 (3-5)	5 (2-5)	0,31
gestörter Schlaf aufgrund von Bewegungsdrang in Armen oder Beinen; #	5 (3-5)	5 (3-5)	5 (2-5)	0,26
quälende Träume; #	5 (3-5)	4 (2-5)	5 (2-5)	0,95
quälende Sinnestäuschungen während der Nacht; #	5 (4-5)	5 (4-5)	5 (4-5)	1,00
Toilettengang während der Nacht; #	3 (1-5)	2 (1-5)	3 (1-4)	0,22
nächtliches Unwohlsein aufgrund von Unbeweglichkeit (drehen und bewegen im Bett nicht möglich); #	5 (2-5)	5 (4-5)	5 (2-5)	0,09
nächtliches Aufwachen aufgrund von Schmerzen in Armen oder Beinen; #	5 (3-5)	5 (2-5)	4 (1-5)	0,41
nächtliches Aufwachen aufgrund von Muskelkrämpfen in Armen oder Beinen; #	5 (1-5)	5 (3-5)	4 (2-5)	0,009
frühmorgendliches Wachwerden aufgrund von lageabhängigen Schmerzen in Armen und Beinen; #	5 (4-5)	5 (3-5)	5 (1-5)	0,12
Zittern (Tremor) beim Aufwachen; #	5 (5-5)	5 (4-5)	5 (2-5)	< 0,001
Müdigkeit und Schläfrigkeit nach dem Aufwachen am Morgen; #	4 (2-5)	4 (1-5)	4 (1-5)	0,15
nächtliches Aufwachen aufgrund von Schnarchen oder Problemen beim Atmen; #	5 (4-5)	5 (2-5)	4 (2-5)	0,40

= **Median** (Minimum-Maximum), **n** = Anzahl;
 PD = Parkinson's Disease/Probanden mit PD

3.2.3 Gruppenunterschiede im Fragebogen am Morgen nach der ambulanten Schlafableitung

Die Teilnehmer der risk-PD-Gruppe waren durch das Equipment der ambulanten Schlafableitung generell am meisten beeinträchtigt. Verglichen mit den PD-Patienten gaben mehr Personen der risk-PD-Gruppe an, mit dem SOMNOscreen™ plus Gerät eine insgesamt schlechte Schlafqualität ($p_{\text{Bonf}}=0,008$) und ohne das Gerät eine bessere Schlafqualität ($p_{\text{Bonf}}=0,012$) zu haben. Außerdem hatten sie auch deutlich häufiger Probleme beim Einschlafen ($p_{\text{Bonf}}=0,009$) und tendenziell öfter Probleme beim Durchschlafen ($p_{\text{Bonf}}=0,02$) mit dem Gerät. Von der PD-Gruppe berichtete kein Teilnehmer über eine schlechte Schlafqualität und niemand der Kohorte hatte Probleme beim Ein- oder Durchschlafen während der Schlafdiagnostik. Nur vier (33,3%) PD-Patienten gaben an, ohne das Gerät besser schlafen zu können. Im Vergleich dazu tätigten 24 (77,4%) der risk-PD-Probanden diese Aussage. Die Kontrollen waren tendenziell weniger durch die Schlafmessung beeinträchtigt als die risk-PD-Probanden, aber häufiger als die PD-Patienten ($p_{\text{Bonf}}>0,0167$).

Weitere Probleme während der Schlafdiagnostik waren Ablösungen der Elektroden sowie der Hand- und Fußsensoren. Dies konnte verhältnismäßig häufiger bei den PD-Patienten und risk-PD-Probanden beobachtet werden, was für mehr Bewegung während des Schlafes in diesen beiden Gruppen sprechen könnte (siehe *Abbildung 14*).

Die Ergebnisse des Fragebogens am Morgen nach der erfolgten ambulanten Schlafableitung sind im Detail in *Tabelle 5* dargestellt.

Table 5: Störungen des Schlafverhaltens durch die ambulante Schlafableitung

Fragebogen am Morgen nach der erfolgten ambulanten Schlafableitung				
Variable	Kontrollen n = 14	Risikokohorte n = 31	PD n = 12	p-Wert
Einzelne Items				
insgesamt schlechte Schlafqualität mit dem Gerät SOMNOscreen™ plus; n (%)	2 (14,3)	13 (41,9)	0 (0)	0,009
kein Gefühl der Erholung am Morgen nach der Schlafmessung, n (%)	1 (7,1)	9 (29)	1 (8,3)	0,14
Probleme beim Einschlafen, n (%)	4 (28,6)	14 (45,2)	0 (0)	0,016
Probleme beim Durchschlafen, n (%)	4 (28,6)	12 (38,7)	0 (0)	0,046
bessere Schlafqualität ohne Gerät SOMNOscreen™ plus, n (%)	9 (64,3)	24 (77,4)	4 (33,3)	0,028
Toilettengang während der Nacht, n (%)	10 (71,4)	21 (67,7)	7 (58,3)	0,81
> 1 Toilettengang während der Nacht, n (%)	3 (21,4)	6 (19,4)	4 (33,3)	0,43
besondere Probleme während der Nacht, n (%)	3 (21,4)	12 (38,7)	4 (33,3)	0,77
Probleme beim Anlegen des Gerätes SOMNOscreen™ plus, n (%)	0 (0)	3 (9,7)	1 (8,3)	0,85
Probleme beim Ein- und Ausschalten des Gerätes SOMNOscreen™ plus, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
sonstige Probleme, n (%)	3 (21,4)	9 (29)	3 (25)	

n = Anzahl;

PD = Parkinson's Disease/Probanden mit PD

**Fragebogen am Morgen nach der ambulanten Schlafableitung - Frage 7b
Spezifikation sonstiger Probleme während der Nacht**

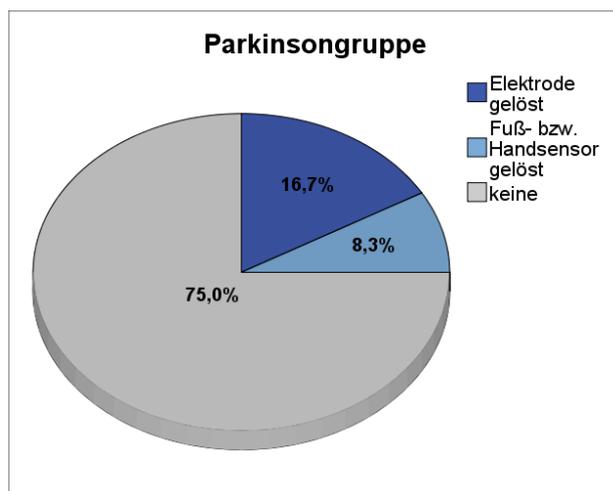
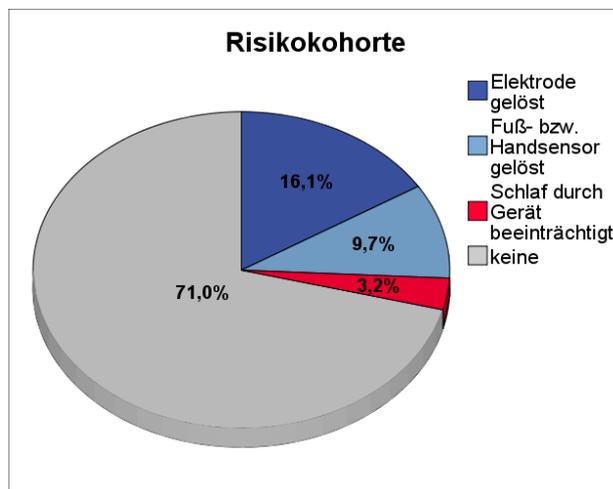
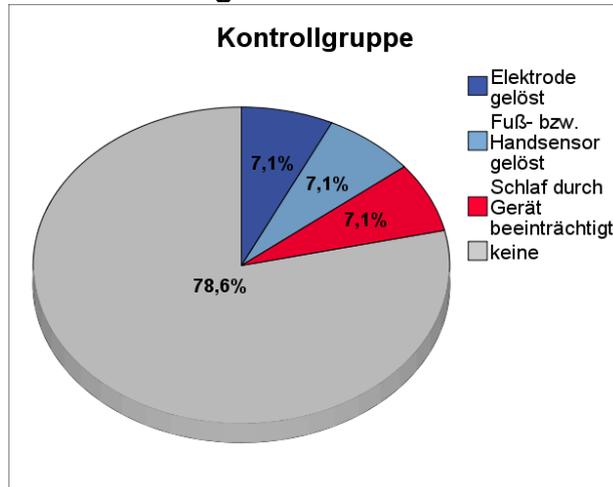


Abbildung 14: Spezifikation sonstiger Probleme, die während der ambulanten Schlafableitung auftraten

3.3 Ergebnisdaten der ambulanten Schlafableitung

Im Folgenden wurden die drei Studiengruppen bezüglich ihrer Ergebnisdaten in der ambulanten Schlafableitung gegenübergestellt. Darüber hinaus wurde für die einzelnen Kohorten anhand des RBDSQ der Anteil an Probanden bestimmt, der gemäß den Angaben im Fragebogen an einer RBD leidet. Bei der Kontrollgruppe war ein (7,1%) Proband betroffen, bei der PD- (25%) und risk-PD-Gruppe (9,7%) waren es jeweils drei Personen. Die Schlafdiagnostikdaten von Personen mit und ohne RBD, aufgrund der geringen Prävalenz unabhängig vom Gruppenstatus zusammengefasst, wurden miteinander verglichen, da davon ausgegangen wurde, dass Auffälligkeiten in der Ableitung der Personen mit RBD stärker ausgeprägt sein sollten.

Der Anteil der Probanden mit einer RBD wurde in den Tabellen entsprechend mit RBD bezeichnet. Alle Probanden ohne eine RBD bekamen die Abkürzung NonRBD.

3.3.1 Eigenschaften der Referenzepochen für atone REM-Phasen

Die Studiengruppen wiesen in den Referenzepochen für atone REM-Phasen vergleichbare Grundaktivitäten im EMG und auch ähnliche Aktivitätsniveaus an Hand und Fuß auf ($p > 0,05$; siehe *Tabelle 6*). Dies lässt darauf schließen, dass die Referenzepochen anhand geeigneter Kriterien festgelegt wurden. Bei der risk-PD-Gruppe unterschieden sich die Probanden mit RBD und die ohne RBD deutlich hinsichtlich der im Median erreichten Hand-Aktivität ($p = 0,01$). Die Testpersonen mit RBD wiesen dabei ein Aktivitätsniveau von 2,19 (0,77-2,88) Milli-Beschleunigung (mG) auf während bei den Probanden ohne RBD nur ein Aktivitätsniveau von 0,63 (0,51-1,55) mG zu beobachten war.

Abbildung 15 zeigt Lage und Streuung des EMG und der Hand- und Fuß-Aktivität in den Referenzepochen der Studiengruppen.

Table 6: Eigenschaften der Referenzepochen für atone REM-Phasen bei der ambulanten Schlafableitung

Eigenschaften der Referenzepochen für atone REM-Phasen - ambulante Schlafableitung													
Variable	Kontrollen n = 14				Risikokohorte n = 31				PD n = 12				p-Wert
	Gesamt (n = 14)	RBD (n = 1)	NonRBD (n = 13)	p-Wert Ko	Gesamt (n = 31)	RBD (n = 3)	NonRBD (n = 28)	p-Wert risk- PD	Gesamt (n = 12)	RBD (n = 3)	NonRBD (n = 9)	p-Wert PD	
Mittleres Aktivitätsniveau Kinn-EMG, μ V; #	15,93 (14,11-16,75)	15,03 (15,03-15,03)	15,93 (14,11-16,75)	0,29	16,39 (15,00-32,20)	16,02 (15,73-17,27)	16,47 (15,00-32,20)	0,68	16,32 (14,81-20,46)	16,62 (14,82-16,66)	16,27 (14,81-20,46)	0,86	0,12
Mittleres Aktivitätsniveau Hand-Accelerometer, mG; #	0,59 (0,48-0,75)	0,55 (0,55-0,55)	0,60 (0,48-0,75)	0,71	0,64 (0,51-2,88)	2,19 (0,77-2,88)	0,63 (0,51-1,55)	0,01	0,55 (0,45-0,80)	0,63 (0,55-0,78)	0,55 (0,45-0,80)	0,28	0,11
Mittleres Aktivitätsniveau Fuß-Accelerometer, mG; #	0,00 (0,00-0,01)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,01)	1,00	0,00 (0,00-0,53)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,53)	0,70	0,00 (0,00-0,11)	0,02 (0,00-0,02)	0,00 (0,00-0,11)	0,36	0,37

#: **Median** (Minimum-Maximum), **n** = Anzahl, μ V = Mikrovolt, mG = Milli-Beschleunigung;

EMG = Elektromyogramm, Ko = Kontrollgruppe, NonREM = Probanden ohne REM-Sleep Behaviour Disorder, PD = Parkinson's Disease/Probanden mit PD, RBD = Probanden mit REM-Sleep Behaviour Disorder, REM = Rapid Eye Movement, risk-PD = Probanden mit Risikoprofil für die Entwicklung einer PD

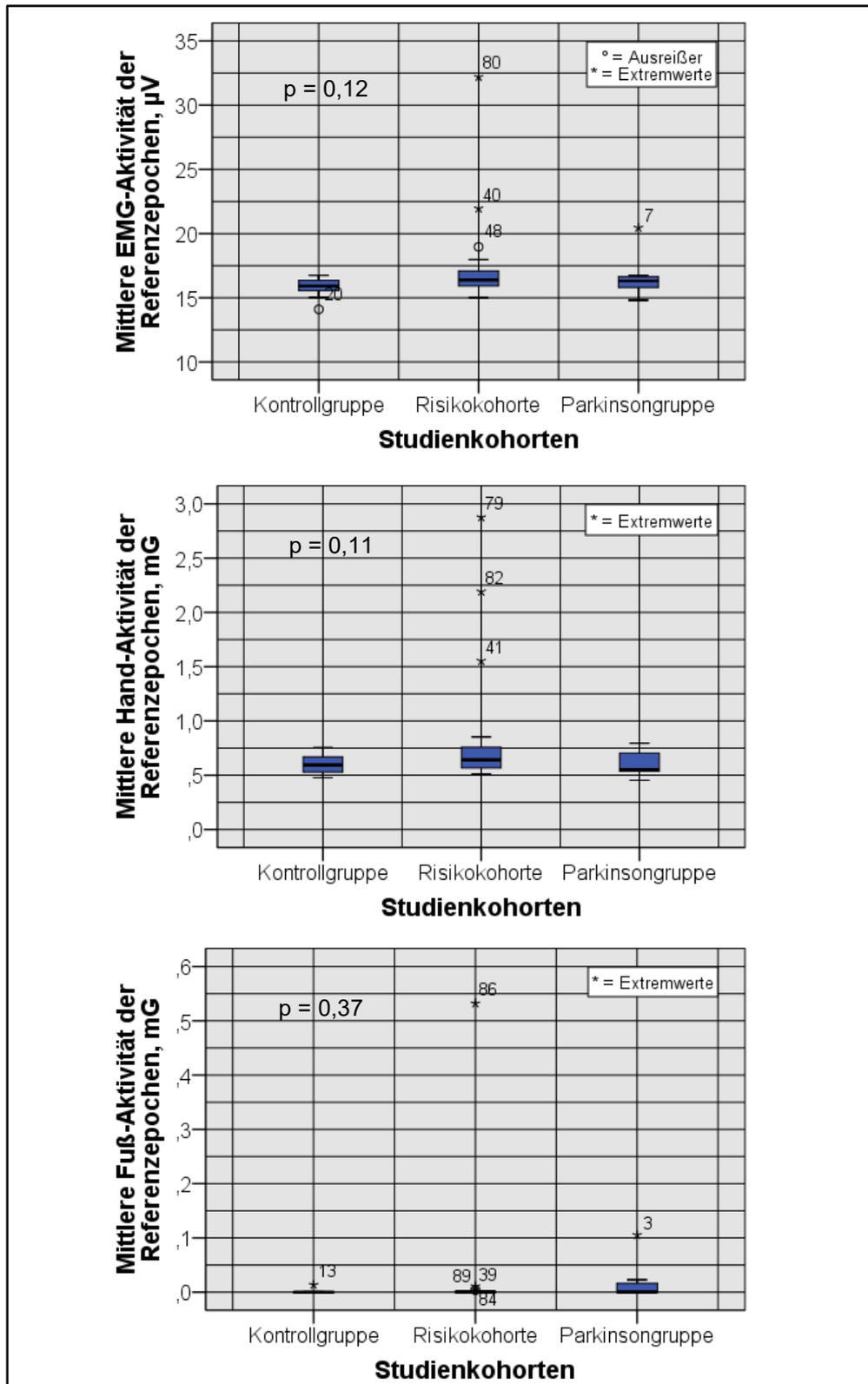


Abbildung 15: Aktivitätsniveau von EMG, Hand- und Fuß-Accelerometer der Referenzepochen für atone REM-Phasen im Gruppenvergleich

μV = Mikrovolt, mG = Milli-Beschleunigung, p = p-Wert;
EMG = Elektromyogramm

3.3.2 Ergebnisdaten der ambulanten Schlafanalyse im Gruppenvergleich

Die durchschnittliche Anzahl der REM-Epochen sowie der prozentuale Anteil der REM-Phasen an der gesamten Schlafzeit war zwischen den Studiengruppen vergleichbar ($p > 0,05$). Außerdem wiesen die PD-Patienten, risk-PD-Probanden und die Kontrollen im ähnlichen Ausmaß REM-Epochen mit und ohne Atonie auf ($p > 0,05$; siehe *Tabelle 7*). Die zahlenmäßig (66 [5-151]) und auch prozentual (7,7 [0,5-17,1] %) häufigsten REM-Epochen wiesen die risk-PD-Probanden auf. Bei den Kontrollen wurden gemittelt 60,5 (27-139) REM-Phasen gezählt, was einen prozentualen Anteil von 6,35 (2,8-15,2) % an der gesamten Schlafzeit ausmachte. Die PD-Patienten hatten sowohl absolut (49,5 [17-82]), als auch prozentual (5,35 [2,2-10,8] %) die geringste Rate an REM-Epochen. Atone REM-Phasen traten in jeder Gruppe häufiger auf, als REM-Epochen ohne Atonie.

EMG-Aktivitätsniveau:

Die Studienteilnehmer der PD- und risk-PD-Gruppe hatten, bezogen auf alle und auf atone REM-Epochen, eine vergleichbare EMG-Grundaktivität ($p_{\text{Bonf}} > 0,0167$). Tendenziell war bei den risk-PD-Probanden ein geringfügig höheres Aktivitätsniveau festzustellen (siehe auch *Abbildung 16*). Der Medianwert der EMG-Aktivität bei den Kontrollen, ermittelt für alle REM-Epochen und separat für die atonen REM-Epochen, fiel bedeutend geringer aus, als das Aktivitätsniveau der risk-PD-Gruppe ($p_{\text{Bonf}} < 0,001$), während im Vergleich zu den PD-Patienten kein signifikanter Unterschied gefunden werden konnte ($p_{\text{Bonf}} > 0,0167$). Demgegenüber differierte die EMG-Aktivität in REM-Epochen ohne Atonie statistisch nicht zwischen den drei Studienkohorten ($p = 0,66$).

Aktivität an den Fußsensoren:

Die mediane Fuß-Aktivität, gemittelt über alle bzw. gerechnet über atone REM-Phasen war ebenfalls zwischen den Gruppen verschieden. Die Kontrollen hatten deutlich weniger Fuß-Aktivität in allen und atonen REM-Epochen als die

Patienten der PD-Gruppe ($p_{\text{Bonf}}=0,001$). Im Vergleich zu den risk-PD-Probanden wiesen die Teilnehmer der Kontrollgruppe marginal geringere Werte hinsichtlich der Fuß-Aktivität auf, was jedoch statistisch nicht abgesichert werden konnte ($p_{\text{Bonf}}>0,0167$). Analog zu den Analyseergebnissen für das EMG-Aktivitätsniveau, wiesen Personen der PD- und risk-PD-Gruppe eine vergleichbare Fuß-Aktivität auf ($p_{\text{Bonf}}>0,0167$). Tendenziell lag das Aktivitätsniveau der risk-PD-Probanden hierbei aber geringfügig unter dem Niveau der PD-Patienten (siehe auch *Abbildung 17*). Die risk-PD-Probanden reihten sich somit mit ihren Werten zwischen die Kontrollen und die PD-Patienten ein. Für REM-Phasen ohne Atonie ergab die Gegenüberstellung der Ergebnisse des Fuß-Accelerometers ein vergleichbares Bewegungsprofil der drei Gruppen ($p=0,49$).

Aktivität an den Handsensoren:

In Bezug auf die Hand-Aktivität fanden sich zwischen Kontrollen, PD-Patienten und risk-PD-Probanden gemittelt für alle REM-Epochen, als auch in REM-Phasen mit und ohne Atonie vergleichbare Werte ($p>0,05$).

Alle in diesem *Abschnitt 3.3.2* aufgeführten Ergebnisdaten sind detailliert in *Tabelle 7* dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisdaten der ambulanten Schlafableitung

Ergebnisdaten - ambulante Schlafableitung													
Variable	Kontrollen n = 14				Risikokohorte n = 31				PD n = 12				p-Wert
	Gesamt (n = 14)	RBD (n = 1)	NonRBD (n = 13)	p-Wert Ko	Gesamt (n = 31)	RBD (n = 3)	NonRBD (n = 28)	p-Wert risk- PD	Gesamt (n = 12)	RBD (n = 3)	NonRBD (n = 9)	p-Wert PD	
REM-Epochen													
Anzahl REM-Epochen gesamt; #	60,5 (27-139)	59 (59-59)	61 (27-139)	0,86	66 (5-151)	53 (11-117)	67 (5-151)	0,78	49,5 (17-82)	62 (45-76)	44 (17-82)	0,46	0,46
Anzahl REM-Epochen mit Atonie; #	57,5 (11-139)	42 (42-42)	60 (11-139)	0,43	63 (1-151)	28 (11-117)	64,5 (1-151)	0,72	47,5 (16-82)	62 (45-76)	37 (16-82)	0,46	0,71
Anzahl REM-Epochen ohne Atonie; #	0,00 (0-53)	-	0,00 (0-53)	-	0,00 (0-47)	-	0,00 (0-47)	-	0,00 (0-28)	-	1 (0-28)	-	0,36
prozentualer Anteil REM an der gesamten Schlafzeit; #	6,35 (2,8-15,2)	6,9 (6,9-6,9)	6,2 (2,8-15,2)	0,86	7,7 (0,5-17,1)	5,3 (2,7-9,9)	7,75 (0,5-17,1)	0,64	5,35 (2,2-10,8)	6,1 (4,8-7,3)	5,1 (2,2-10,8)	0,76	0,31
EMG-Aktivität – Aktivitätsniveau													
Mittleres Aktivitätsniveau Kinn-EMG in allen REM-Epochen, µV; #	15,88 (14,38-19,21)	14,89 (14,89-14,89)	15,90 (14,38-19,21)	0,29	16,67 (15,67-25,36)	16,39 (16,17-17,34)	16,68 (15,67-25,36)	0,64	16,40 (15,24-21,26)	16,29 (15,24-16,90)	16,40 (15,44-21,26)	0,48	0,003
Mittleres Aktivitätsniveau Kinn-EMG in REM-Epochen mit Atonie, µV; #	15,84 (14,38-16,81)	14,89 (14,89-14,89)	15,86 (14,38-16,81)	0,29	16,59 (15,67-25,36)	16,39 (16,17-17,34)	16,60 (15,67-25,36)	0,78	16,27 (15,24-21,04)	16,29 (15,24-16,90)	16,24 (15,38-21,04)	1,00	0,001
Mittleres Aktivitätsniveau Kinn-EMG in REM-Epochen ohne Atonie, µV; #	18,27 (16,83-19,71)	-	18,27 (16,83-19,71)	-	19,33 (16,96-23,52)	-	19,32 (16,96-23,52)	-	18,46 (17,26-24,75)	-	18,46 (17,26-24,75)	-	0,66

Fortsetzung der Tabelle **-Ergebnisdaten - ambulante Schlafableitung-** und dazugehörige Legende siehe folgende Seite

Ergebnisse

Fortsetzung: Ergebnisdaten - ambulante Schlafableitung													
Variable	Kontrollen n = 14				Risikokohorte n = 31				PD n = 12				p-Wert
	Gesamt (n = 14)	RBD (n = 1)	NonRBD (n = 13)	p-Wert Ko	Gesamt (n = 31)	RBD (n = 3)	NonRBD (n = 28)	p-Wert risk- PD	Gesamt (n = 12)	RBD (n = 3)	NonRBD (n = 9)	p-Wert PD	
Accelerometer-Aktivität Hand - Aktivitätsniveau													
Mittleres Aktivitätsniveau Hand-Accelerometer in allen REM-Epochen, mG; #	0,80 (0,50-3,38)	1,10 (1,10-1,10)	0,80 (0,50-3,38)	0,43	0,82 (0,53-2,71)	2,23 (0,60-2,71)	0,80 (0,53-1,97)	0,29	0,89 (0,58-1,57)	1,00 (0,74-1,21)	0,89 (0,58-1,57)	0,73	0,58
Mittleres Aktivitätsniveau Hand-Accelerometer in REM-Epochen mit Atonie, mG; #	0,79 (0,50-3,38)	1,10 (1,10-1,10)	0,78 (0,50-3,38)	0,43	0,75 (0,53-2,71)	2,23 (0,60-2,71)	0,75 (0,53-1,97)	0,29	0,89 (0,56-1,44)	1,00 (0,75-1,21)	0,89 (0,56-1,44)	0,73	0,58
Mittleres Aktivitätsniveau Hand-Accelerometer in REM-Epochen ohne Atonie, mG; #	0,81 (0,74-0,87)	-	0,81 (0,74-0,87)	-	0,74 (0,52-1,51)	-	0,74 (0,52-1,51)	-	0,63 (0,57-2,00)	-	0,63 (0,57-2,00)	-	0,64
Accelerometer-Aktivität Fuß - Aktivitätsniveau													
Mittleres Aktivitätsniveau Fuß-Accelerometer in allen REM-Epochen, mG; #	0,00 (0,00-0,02)	0,01 (0,01-0,01)	0,00 (0,00-0,02)	0,43	0,00 (0,00-0,10)	0,00 (0,00-0,02)	0,00 (0,00-0,10)	0,45	0,01 (0,00-0,07)	0,02 (0,02-0,02)	0,01 (0,00-0,07)	0,21	0,005
Mittleres Aktivitätsniveau Fuß-Accelerometer in REM-Epochen mit Atonie, mG; #	0,00 (0,00-0,02)	0,01 (0,01-0,01)	0,00 (0,00-0,02)	0,36	0,00 (0,00-0,11)	0,00 (0,00-0,02)	0,00 (0,00-0,11)	0,50	0,01 (0,00-0,08)	0,02 (0,02-0,02)	0,01 (0,00-0,08)	0,37	0,008
Mittleres Aktivitätsniveau Fuß-Accelerometer in REM-Epochen ohne Atonie, mG; #	0,00 (0,00-0,00)	-	0,00 (0,00-0,00)	-	0,00 (0,00-0,10)	-	0,00 (0,00-0,10)	-	0,00 (0,00-0,01)	-	0,00 (0,00-0,01)	-	0,49

= Median (Minimum-Maximum), n = Anzahl, µV = Mikrovolt, mG = Milli-Beschleunigung;

EMG = Elektromyogramm, Ko = Kontrollgruppe, NonRBD = Probanden ohne REM-Sleep Behaviour Disorder, PD = Parkinson's Disease/Probanden mit PD, RBD = Probanden mit REM-Sleep Behaviour Disorder, REM = Rapid Eye Movement, risk-PD = Probanden mit Risikoprofil für die Entwicklung einer PD

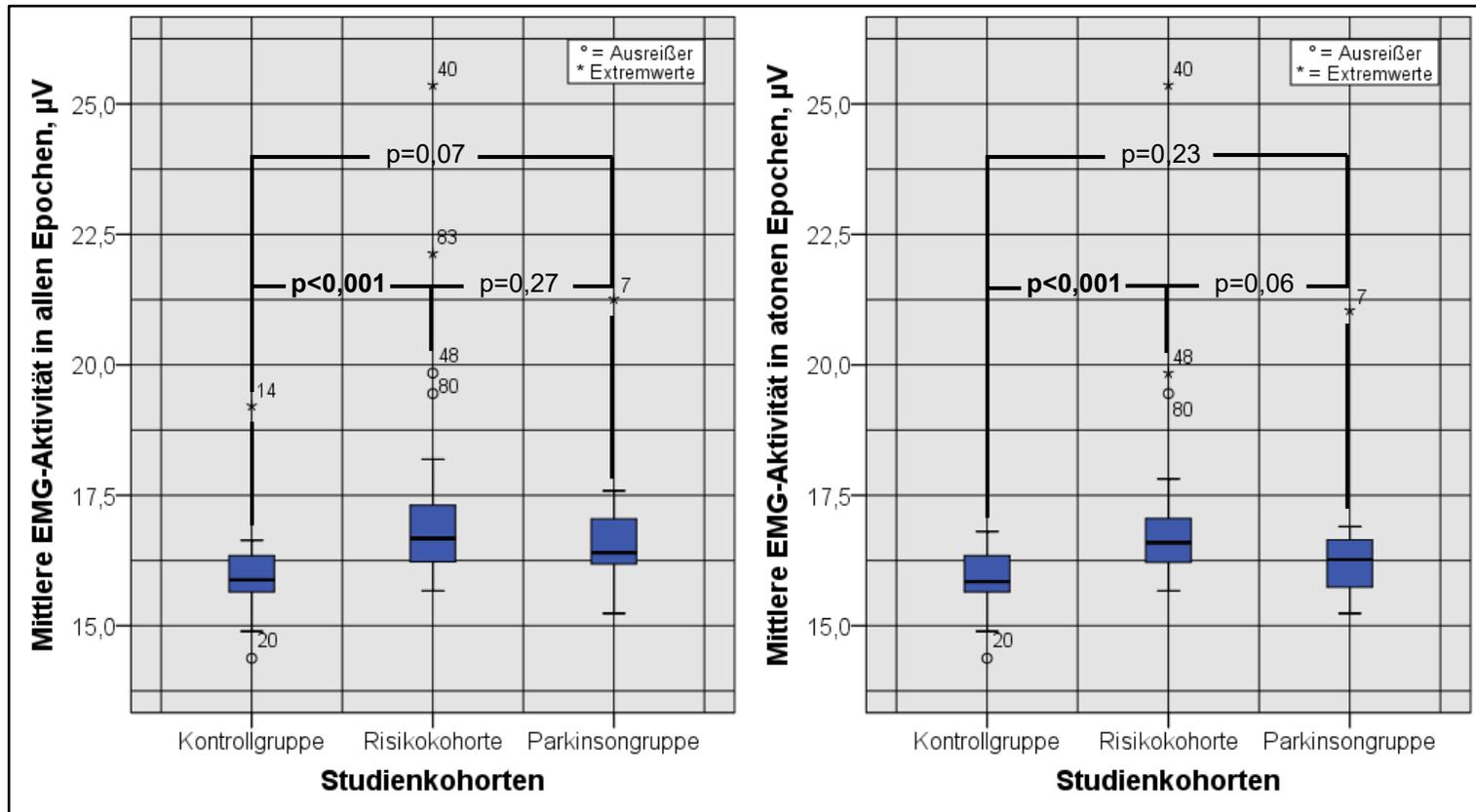


Abbildung 16: EMG-Aktivitätsniveau in allen und atonen REM-Epochen im Gruppenvergleich

μV = Mikrovolt, p = bonferronikorreierter p-Wert;
EMG = Elektromyogramm, REM = Rapid Eye Movement

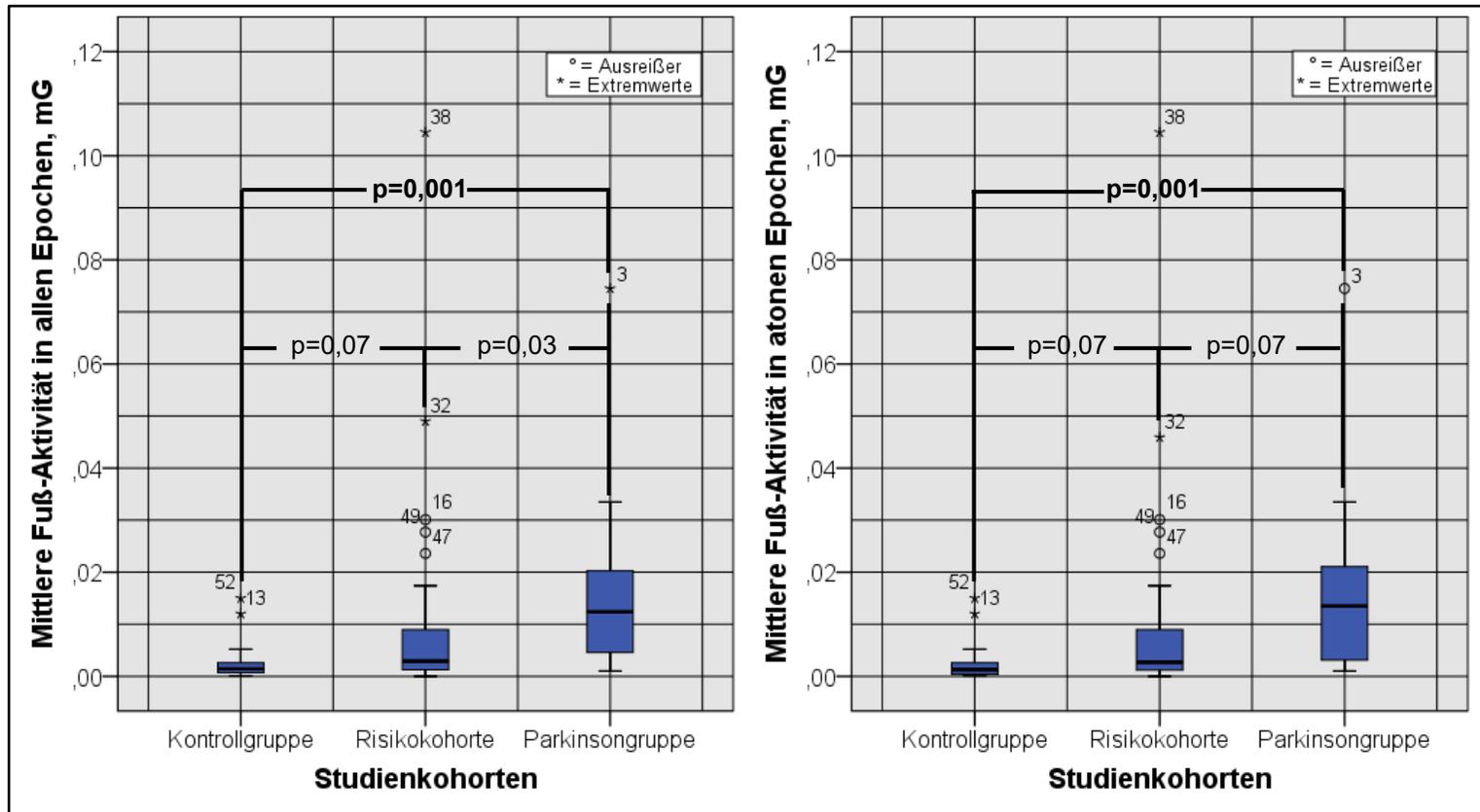


Abbildung 17: Fuß-Aktivitätsniveau in allen und atonen REM-Epochen im Gruppenvergleich

mG = Milli-Beschleunigung, p = bonferronikorreigierter p-Wert;
EMG = Elektromyogramm, REM = Rapid Eye Movement

3.3.3 Vergleich der Ergebnisdaten der Referenzepochen und der gesamten Schlafanalyse bei Probanden mit und ohne RBD

Anhand des RBDSQ lag bei insgesamt sieben Personen unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit eine RBD vor. Die übrigen 50 Probanden hatten dem Fragebogen zufolge keine RBD (NonRBD). Die Gegenüberstellung der Probanden mit einer RBD und derjenigen ohne eine RBD zeigte folgendes: REM-Epochen ohne Atonie wurden nur bei Probanden detektiert, die gemäß RBDSQ nicht als RBD beurteilt wurden. Personen mit einem positiven Ergebnis für eine RBD wiesen nur atone REM-Phasen auf.

Hinsichtlich der Ergebnisse der ambulanten Schlafableitung zeigten sich keine deutlichen Unterschiede beim Vergleich RBD mit NonRBD ($p > 0,05$). Tendenziell wurde aber mehr Hand-Aktivität in den Referenzepochen und in der gesamten Schlafanalyse bei den Probanden der RBD-Gruppe als bei den Probanden ohne RBD festgestellt (siehe *Tabelle 8*).

Tabelle 8: Validierung des Gerätes SOMNOscreen™ plus - Vergleich der Ergebnisdaten der ambulanten Schlafableitung zwischen allen Probanden mit RBD und ohne RBD

Vergleich der Ergebnisdaten der ambulanten Schlafableitung zwischen allen Probanden mit RBD und ohne RBD			
Variable	RBD n = 7	NonRBD n = 50	p-Wert
Ergebnisdaten - Referenzepochen			
Mittleres Aktivitätsniveau Kinn-EMG, μV ; #	16,02 (14,82-17,27)	16,30 (14,12-32,20)	0,54
Mittleres Aktivitätsniveau Hand-Accelerometer, mG; #	0,77 (0,55-2,88)	0,60 (0,45-1,55)	0,08
Mittleres Aktivitätsniveau Fuß-Accelerometer, mG; #	0,00 (0,00-0,02)	0,00 (0,00-0,53)	0,74
Ergebnisdaten - gesamte Messung: EMG-Aktivität			
Mittleres Aktivitätsniveau Kinn-EMG in allen REM-Epochen, μV ; #	16,29 (14,89-17,34)	16,58 (14,38-25,36)	0,29
Mittleres Aktivitätsniveau Kinn-EMG in REM-Epochen mit Atonie, μV ; #	16,29 (14,89-17,34)	16,40 (14,38-25,36)	0,51
Mittleres Aktivitätsniveau Kinn-EMG in REM-Epochen ohne Atonie, μV ; #	-	18,89 (16,83-24,75)	-
Ergebnisdaten - gesamte Messung: Hand-Aktivität			
Mittleres Aktivitätsniveau Hand-Accelerometer in allen REM-Epochen, mG; #	1,10 (0,60-2,71)	0,81 (0,50-3,38)	0,08
Mittleres Aktivitätsniveau Hand-Accelerometer in REM-Epochen mit Atonie, mG; #	1,10 (0,60-2,71)	0,79 (0,50-3,38)	0,07
Mittleres Aktivitätsniveau Hand-Accelerometer in REM-Epochen ohne Atonie, mG; #	-	0,73 (0,52-2,00)	-
Ergebnisdaten - gesamte Messung: Fuß-Aktivität			
Mittleres Aktivitätsniveau Fuß-Accelerometer in allen REM-Epochen, mG; #	0,02 (0,00-0,02)	0,00 (0,00-0,10)	0,29
Mittleres Aktivitätsniveau Fuß-Accelerometer in REM-Epochen mit Atonie, mG; #	0,02 (0,00-0,02)	0,00 (0,00-0,10)	0,28
Mittleres Aktivitätsniveau Fuß-Accelerometer in REM-Epochen ohne Atonie, mG; #	-	0,00 (0,00-0,10)	-

= Median (Minimum-Maximum), n = Anzahl, μV = Mikrovolt, mG = Milli-Beschleunigung; EMG = Elektromyogramm, NonRBD = Probanden ohne REM-Sleep Behaviour Disorder, RBD = Probanden mit REM-Sleep Behaviour Disorder, REM = Rapid Eye Movement

3.4 Korrelationen zwischen einzelnen Variablen

3.4.1 Korrelation zwischen EMG-, Hand- und Fuß-Aktivität

Nachdem für die Personen der PD- und risk-PD-Gruppe im Mittel erhöhte EMG-Werte und mehr Fußbewegung in REM-Epochen festgestellt wurden, wurde das Aktivitätsniveau von EMG, sowie Hand- und Fußsensor in der Gesamtkohorte (Kontrollen, PD-Patienten und risk-PD-Probanden) korreliert. Es konnten jedoch keine bedeutsamen Zusammenhänge (Korrelationskoeffizient nach Spearman, $\rho \leq 0,6$) zwischen den Parametern festgestellt werden.

Für die PD-Patienten separat berechnete Korrelationskoeffizienten ergaben folgendes: über alle REM-Epochen gesehen hatten PD-Patienten umso geringere Handbewegungen, desto größer die EMG-Aktivität ausfiel ($\rho = -0,63$, $p < 0,05$). Hand- und Fuß-Aktivität korrelierte hingegen positiv miteinander ($\rho = 0,69$). Auch in REM-Epochen mit Atonie zeigte sich dieser starke positive Zusammenhang zwischen Hand- und Fußbewegungen ($\rho = 0,80$, $p < 0,001$).

Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse über alle REM-Epochen, *Abbildung 19* über atone REM-Epochen.

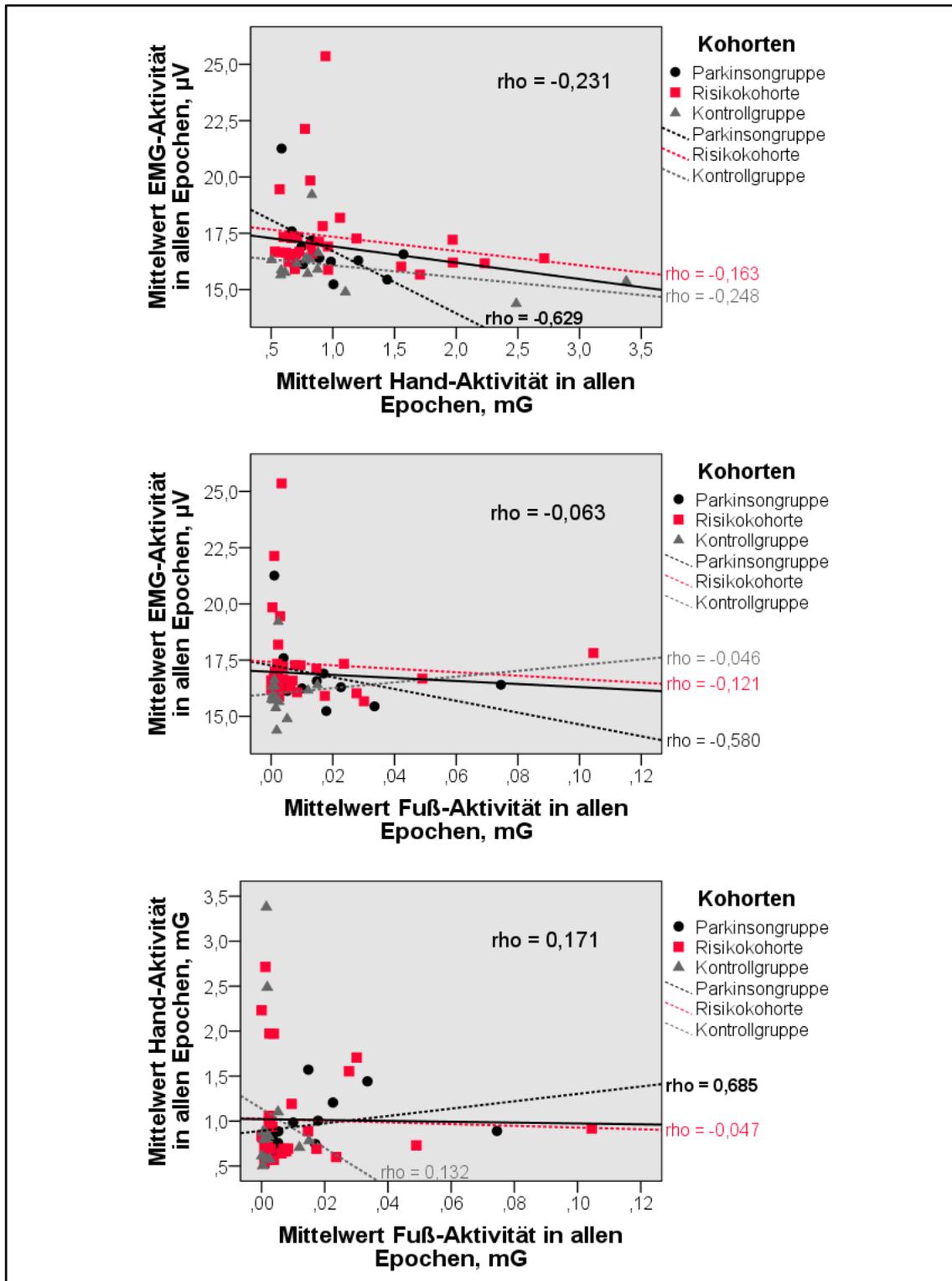


Abbildung 18: Korrelation zwischen EMG-, Hand- und Fuß-Aktivität in allen REM-Epochen

µV = Mikrovolt, mG = Milli-Beschleunigung, rho = Korrelationskoeffizient nach Spearman; die durchgezogene Linie stellt die Korrelation bezogen auf die gesamte Studienkohorte dar, die gestrichelten Linien stehen für die einzelnen Studienkohorten (schwarz - Parkinsongruppe, rot - Risikokohorte, grau – Kontrollgruppe); EMG = Elektromyogramm, REM = Rapid Eye Movement

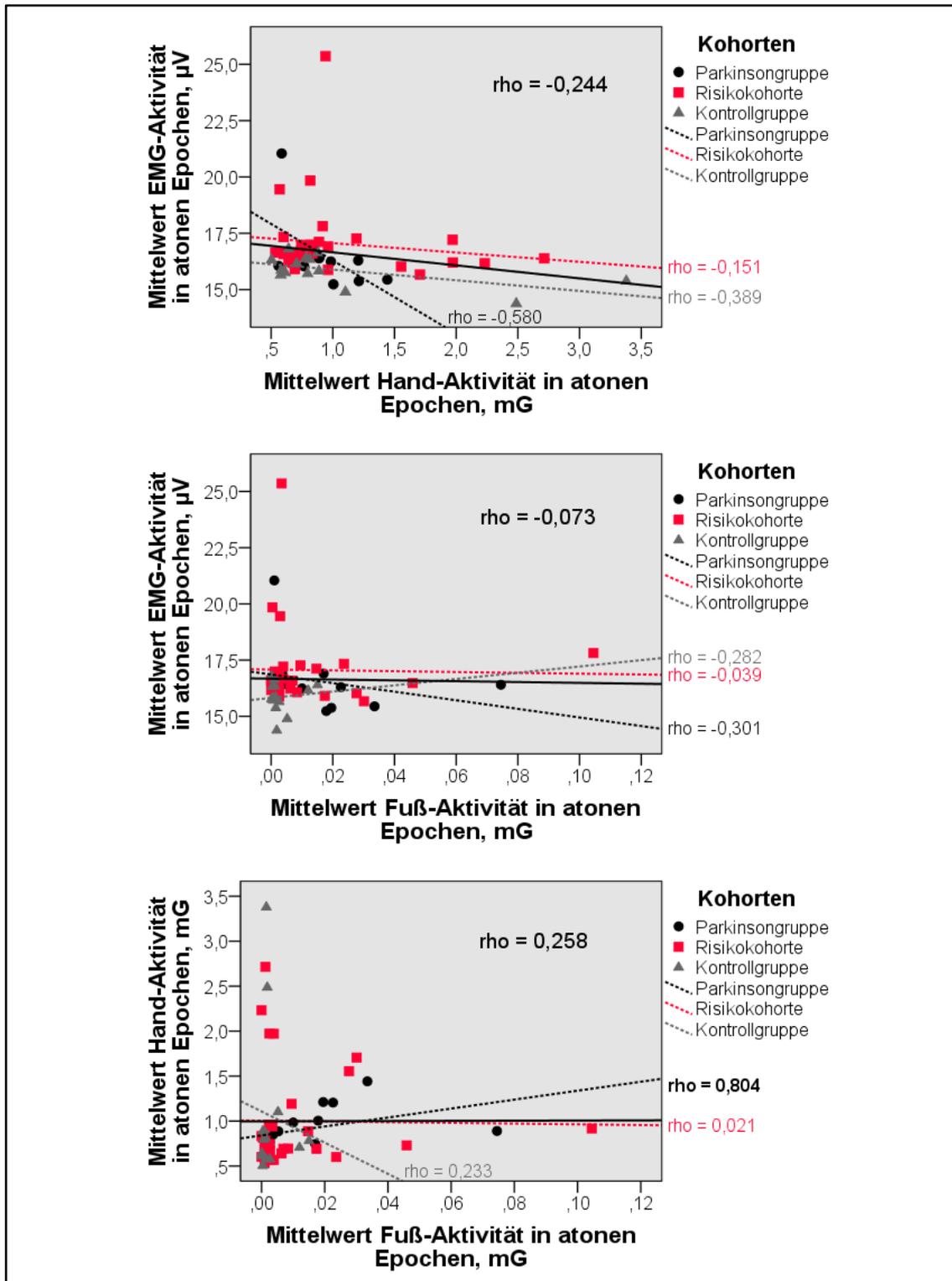


Abbildung 19: Korrelation zwischen EMG-, Hand- und Fuß-Aktivität in atonen REM-Epochen

µV = Mikrovolt, mG = Milli-Beschleunigung, rho = Korrelationskoeffizient nach Spearman; die durchgezogene Linie stellt die Korrelation bezogen auf die gesamte Studienkohorte dar, die gestrichelten Linien stehen für die einzelnen Studienkohorten (schwarz - Parkinsonsgruppe, rot - Risikokohorte, grau – Kontrollgruppe); EMG = Elektromyogramm, REM = Rapid Eye Movement

3.4.2 Assoziationen zwischen Schlafanalysedaten und ausgewählten anamnestischen und klinischen Daten

Bei der Schlafanalyse wurden deutliche Gruppenunterschiede im EMG und hinsichtlich der Fuß-Aktivität über alle und atone REM-Epochen festgestellt. Diese Ergebnisdaten wurden im Folgenden mit ausgewählten Werten der Fragebögen, der Medikamenteneinnahme mit potentiell Einfluss auf den Schlaf und klinischen Variablen korreliert (siehe *Tabelle 9*).

3.4.2.1 Assoziationen zwischen Schlafanalysedaten und Schlaf-Auffälligkeiten in den Fragebögen

Die jeweiligen im Median erreichten Gesamtwerte im RBDSQ und in der PDSS standen in keinem Zusammenhang mit der EMG- und Fuß-Aktivität ($p \leq 0,6$). Wie bereits in *Abschnitt 3.2.3* beschrieben, hatten die risk-PD-Probanden während der ambulanten Schlafanalyse einen qualitativ schlechteren Schlaf und Ein- und Durchschlafprobleme. In der Korrelationsanalyse wurde hinsichtlich dieser Schlafauffälligkeiten keine Wechselbeziehung zu EMG-Aktivität und Fußbewegungen gefunden (Korrelationskoeffizient nach Pearson, $r \leq 0,6$). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die schlechtere Schlafqualität bei den risk-PD-Probanden keinen Einfluss auf die Muskelaktivität während der ambulanten Polysomnographie hatte.

3.4.2.2 Assoziationen zwischen Schlafanalysedaten und Medikamenten mit potentiell Einfluss auf den Schlaf

Die Probanden der risk-PD-Gruppe nahmen im Vergleich zu den Kontrollen und den PD-Patienten tendenziell mehr Medikamente ein, die potentiell Einfluss auf den Schlaf nehmen können. Es ergab sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und der Muskelaktivität während den REM-Schlaf-Phasen ($r \leq 0,6$). Ein verzerrender Effekt durch die Arzneimittel ist demzufolge unwahrscheinlich.

3.4.2.3 Assoziationen zwischen Schlafanalysedaten und klinischen Variablen

Zuletzt wurde die EMG- und Fuß-Aktivität mit folgenden klinischen Variablen korreliert: der maximalen Fläche der SN, einer positiven Familienanamnese für die PD, dem UPDRS-III-Score, dem mittleren Prozentrang im UPSIT und dem BDI Rohwert. Hierbei konnten ebenfalls keine Zusammenhänge festgestellt werden ($\rho \leq 0,6$, $r \leq 0,6$).

Table 9: Korrelationen zwischen ausgewählten Schlafanalysedaten und Schlaf-Auffälligkeiten in den Fragebögen, Medikamenten mit potentiellm Einfluss auf den Schlaf und klinischen Daten

		Ergebnisdaten - ambulante Schlafableitung			
	Korrelationskoeffizient	mittlere EMG Akt. in allen REM-Epochen	mittlere EMG Akt. in atonen REM-Epochen	mittlere Fuß Akt. in allen REM-Epochen	mittlere Fuß Akt. in atonen REM-Epochen
RBDSQ	Gesamtscore °	-0,220	-0,150	0,029	0,079
PDSS	Gesamtscore °	0,131	0,068	-0,180	-0,199
Fragebogen am Morgen nach erfolgter Schlafableitung	schlechte Schlafqualität *	-0,156	-0,082	0,054	0,062
	Einschlafprobleme *	-0,133	-0,068	0,002	0,001
	Durchschlafprobleme *	-0,164	-0,146	-0,153	-0,150
	bessere Schlafqualität ohne Gerät *	0,025	0,059	-0,001	0,004
Medikamente mit potentiellm Einfluss auf den Schlaf	Schlafmedikamente *	-0,084	-0,064	0,053	0,055
	Antihistaminika, aktuelle Einnahme *	0,104	0,153	-0,116	-0,114
	Antihistaminika, Lebenszeiteinnahme > 3 Monate *	0,163	0,214	-0,101	-0,099
	trizyklische Antidepressiva *	0,222	0,271	-0,074	-0,072
	Trimipramin *	0,093	0,142	-0,125	-0,122
	typische/atypische Neuroleptika *	-0,046	-0,031	0,089	0,091
Klinische Variablen	max. Fläche der SN °	0,354	0,362	0,267	0,273
	positive Familienanamnese *	0,158	0,212	0,228	0,215
	UPDRS-III-Score °	0,270	0,178	0,285	0,268
	UPSIT mittlerer PR °	-0,240	-0,112	-0,213	-0,190
	Rohwert BDI °	0,096	0,132	0,110	0,141

r = Korrelationskoeffizient, * = Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) - weiß unterlegt, ° = Korrelationskoeffizient nach Spearman (rho) - hellblau unterlegt;

Akt. = Aktivität, BDI = Beck Depression Inventory, EMG = Elektromyogramm, max. = maximal, PDSS = Parkinson Disease Sleep Scale, PR = Prozentrang, RBDSQ = REM-Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire, REM = Rapid Eye Movement, SN = Substantia nigra, UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

4. Diskussion

In der PMMP-Studie, die der vorliegenden Arbeit als Grundlage diente, wurden die Güte sowie die Progression verschiedener Prodromalmerkmale der PD untersucht. Ziel war es einen Marker zu identifizieren, der besonders gut geeignet ist innerhalb einer vorselektierten Risikokohorte Personen mit einer prodromalen Symptomatik zu charakterisieren, bei denen eine Progression zu einer manifesten PD in einem engen Zeitrahmen wahrscheinlich ist.

Die Kohorten wurden nach strengen Kriterien auf der Basis vorangegangener Arbeiten ausgewählt (vergleiche *Abschnitt 2.2*). Während eine SN+ und eine positive Familienanamnese für eine PD als anerkannte Risikomarker gelten (Berg, 2006b, Berg, 2008, Liepelt-Scarfone et al., 2011), konnten eine Hyposmie, eine Lebenszeitprävalenz einer Depression, ein einseitig reduzierter Armschwung und MPS bereits als Frühsymptome einer PD bestätigt werden (Gaenslen et al., 2011, Liepelt-Scarfone et al., 2011, Ross et al., 2008). Aufbauend auf diesen Ergebnissen mussten die risk-PD-Probanden zwingend eine SN+ aufweisen in Kombination mit einem motorischen Kardinalsymptom der PD in milder Ausprägung oder zwei bereits etablierten Risiko- oder Prodromalmerkmalen. Die Teilnehmer der PD-Gruppe, die sich alle im Frühstadium der Erkrankung befinden mussten, und die Kontrollen wurden bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsstatus auf die risk-PD-Probanden abgeglichen. Die Auswahl der Kohorten anhand dermaßen strenger Kriterien und die engmaschige Verlaufsuntersuchung der Probanden im Rahmen einer Längsschnittstudie sind vergleichsweise selten.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Evaluation von RBD-spezifischen Charakteristika einer ambulanten Polysomnographie als mögliche Früherkennungsmerkmale für eine PD. Die Analyse ergab folgende Ergebnisse:

Die Probanden der risk-PD- und PD-Gruppe wiesen gegenüber der Kontrollgruppe sowohl eine statistisch signifikant erhöhte Grundaktivität im EMG als auch eine deutlich vermehrte Aktivität am Fuß in der Accelerometer-Ableitung in allen und atonen REM-Epochen auf. Unsere Ergebnisse der neu definierten Risikokohorte für eine PD sind somit kongruent zu den Resultaten

früherer Studien an Patienten mit PD bzw. einer idiopathischen RBD (De Cock et al., 2007, Frauscher et al., 2007, Gagnon et al., 2002, Iranzo et al., 2005, Postuma et al., 2010a, Fantini et al., 2002). Es zeigte sich in unserer definierten Risikokohorte für eine PD, aufgrund der erhöhten submentalen EMG-Aktivität und der häufigen Beinbewegungen während REM-Schlaf demnach auch erste Frühzeichen einer RBD. Das Vorliegen einer RBD wiederum erhöht die Wahrscheinlichkeit zukünftig an einer PD zu leiden (Postuma et al., 2010b). Gemäß dem Braak'schen Krankheitsmodell für eine PD sind in Stadium 2 Regionen wie die *Formatio reticularis* und der *Locus subcoeruleus* betroffen, welche bei der Entstehung einer RBD eine entscheidende Rolle spielen sollen (Braak et al., 2003).

Die Schlafdiagnostik wurde von den Forschungsgruppen bislang stets unter künstlichen Bedingungen im Schlaflabor aufgezeichnet und die Hand- und Fußaktivität dabei anhand einer Videoaufnahme, sowie teilweise auch durch ein EMG detektiert (Fantini et al., 2002, Frauscher et al., 2007, Iranzo et al., 2005, Oudiette et al., 2012). Die hier verwendete Schlafmessung erfolgte im häuslichen Umfeld der Probanden. Die vertraute heimische Atmosphäre kann sich positiv auf den Schlaf und daher auch auf die Schlafdiagnostik auswirken. Zudem ist eine ambulante Polysomnographie im häuslichen Umfeld auch kostengünstiger als eine Ableitung im Schlaflabor. Darüber hinaus wurden in der hier berichteten PMMP-Studie Beschleunigungssensoren sowohl zur Erfassung der Fuß- als auch der Handbewegungen verwendet. Im Vergleich zur Detektion von Bewegungen mittels Videoaufnahme, wurde angenommen, dass die Verwendung von Accelerometern die sensitive Aufzeichnung von für das Auge unterschwelligeren Bewegungen ermöglicht. Die Bedeutung der ambulanten Schlafdiagnostik und der dabei erfolgte Einsatz von Beschleunigungssensoren im Rahmen der Früherkennung einer PD werden nachfolgend diskutiert.

4.1 Eignen sich EMG- und Fuß-Aktivität in REM-Epochen als Früherkennungsmarker der Parkinsonerkrankung?

Wie im vorherigen Abschnitt aufgeführt, wurde bei der vorliegenden Arbeit eine erhöhte Aktivität sowohl im submentalen EMG als auch in der Fuß-Accelerometer-Ableitung über alle und in atonen REM-Epochen bei der risk-PD- und PD-Kohorte gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt. Da die REM-Phasen mit Atonie an der Gesamtanzahl der REM-Epochen den größten Anteil ausmachen, ist ihnen vermutlich die erhöhte Aktivität über alle REM-Phasen zuzuschreiben. Für REM-Epochen ohne Atonie konnten zwar keine signifikanten Gruppenunterschiede ermittelt werden, es zeigte sich jedoch auch für sie eine tendenziell höhere EMG- und Fuß-Aktivität bei der risk-PD- und PD-Kohorte. Unter der Annahme, dass diese beiden Marker (submentales EMG und Fuß-Accelerometer) als Prodromalmerkmale einer PD geeignet sind, würde man erwarten, dass die risk-PD-Probanden im Ergebnis entweder den PD-Patienten ähneln oder sich zumindest zwischen die Kontroll- und PD-Gruppe einordnen. Innerhalb dieser Studie konnten diesbezüglich bei den risk-PD-Probanden mehr Fußbewegungen gegenüber der Kontrollgruppe und weniger Fußbewegungen gegenüber den PD-Patienten festgestellt werden. Damit lag die risk-PD-Kohorte mit ihren Ergebniswerten zwischen Kontroll- und PD-Gruppe. Hinsichtlich der submentalen EMG-Aktivität zeigten die risk-PD-Probanden sogar höhere Werte als die PD-Patienten. Somit kann davon ausgegangen werden, dass bereits erste Anzeichen für eine mögliche RBD in unserer Risikokohorte für eine PD existieren. Es konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch keine Assoziation der vermehrten EMG- und Fußaktivität zu weiteren Prodromalmerkmalen einer PD detektiert werden. Eine RBD liegt allerdings auch nur bei einer Subgruppe von PD-Patienten vor. Im Verlauf der Erkrankung weisen nur etwa 30-50% aller PD-Patienten eine RBD auf (Gagnon et al., 2002, Postuma et al., 2012). Im Frühstadium der Erkrankung sind 23% der PD-Patienten betroffen und ca. 22% leiden an einer RBD bereits vor der PD-Diagnose (De Cock et al., 2007, Gagnon et al., 2006).

Belege für die Bedeutung einer erhöhten submentalen Muskelaktivität als Frühmerkmal der PD wurden bereits in früheren Studien erbracht (Postuma et

al., 2010a, Gagnon et al., 2002, Gagnon et al., 2006, Iranzo et al., 2006). In einer Forschungsarbeit von 2010 konnten Postuma et al. bei RBD-Patienten mit erhöhter submentaler EMG-Aktivität während REM-Epochen mit der Zeit eine gehäufte Manifestation einer PD beobachten. Dabei wurde das Ausmaß des Verlustes an Atonie während des REM-Schlafes als prädiktiver Parameter für die Entwicklung einer PD angenommen (Postuma et al., 2010a). Untersucht man Personen, die bereits an der PD erkrankt sind, hinsichtlich des Auftretens von RBD-charakteristischen Merkmalen in der Polysomnographie, kann bei z.T. über der Hälfte der PD-Patienten eine erhöhte Muskelaktivität im EMG während REM-Schlaf nachgewiesen werden (Gagnon et al., 2002). Als sinnvollen Schwellenwert für eine potentiell pathologische Muskelaktivität definierte die Forschungsgruppe um Gagnon einen erhöhten Muskeltonus in mehr als 20% der gesamten REM-Schlaf-Zeit. Neben diesem Charakteristikum kann auch der Anteil an REM-Schlaf ohne Atonie als Prodromalmerkmal fungieren. Bei PD-Patienten konnte diesbezüglich mehr nicht atoner REM-Schlaf gegenüber gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen werden (Gagnon et al., 2002).

Eine gesteigerte Fuß-Aktivität, etwa als periodische Beinbewegungen in allen Schlafstadien, aber bevorzugt während REM-Schlaf ist ein typisches Charakteristikum der idiopathischen RBD und konnte auch vielfach bei PD-Patienten beobachtet werden (Fantini et al., 2002, Gagnon et al., 2006, De Cock et al., 2007, Frauscher et al., 2007, Iranzo et al., 2005, Sixel-Döring et al., 2011b, Sixel-Döring et al., 2014). Eine prädiktive Eigenschaft für die PD, wie die Forschungsgruppe um Postuma es für die submentale EMG-Aktivität postuliert (Postuma et al., 2010a), wurde für Fußbewegungen bislang nicht beschrieben. Berücksichtigt man allerdings die Prävalenz einer RBD bei der PD (Jiang et al., 2016, Schenck et al., 2013) sowie die Diagnosekriterien für eine RBD gemäß der International Classification of Sleep Disorders (ICSD) (American Academy of Sleep Medicine, 2005), liegt die Schlussfolgerung nahe, auch eine erhöhte Aktivität an der unteren Extremität während REM-Schlaf als möglichen Frühmarker einer PD in Betracht zu ziehen. In vorangegangenen Studien wurden für die Erhebung von Beinbewegungen bislang eine Videoaufnahme und teilweise auch ein EMG, meist des Musculus tibialis anterior, aufgezeichnet

(Fantini et al., 2002, Frauscher et al., 2007, Iranzo et al., 2005, Oudiette et al., 2012). Für die PMMP-Studie verwendeten wir einen Beschleunigungssensor, in Erwartung, dass auch kleinste Lageänderungen der Extremitäten zuverlässig registriert werden. Die risk-PD-Probanden zeigten eine tendenziell höhere Fuß-Aktivität als die Kontrollen. Gegenüber den PD-Patienten waren die Ergebnisse des Fußsensors vergleichbar. Es ist folglich anzunehmen, dass sich auch die Messung von Extremitätenbewegungen durch Accelerometer als prädiktiver Prodromalmarker einer PD eignet.

Einflussfaktoren, welche die Ergebnisdaten der ambulanten Schlafableitung hätten verfälschen können, sind die Einnahme bestimmter Schlafmedikamente, Antidepressiva und Neuroleptika, sowie eine außerordentliche Beeinträchtigung der Schlafqualität durch das Messgerät. Die statistischen Analysen hinsichtlich der genannten interferierenden Variablen und den Ergebniswerten der Polysomnographie zeigten keine bedeutsame Assoziation. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Messdaten von Störvariablen unbeeinflusst waren.

Zusammenfassend scheinen eine erhöhte submentale EMG-Aktivität und Fuß-Bewegungen während REM-Schlaf als erste hinweisende Charakteristiken einer RBD als Prodromalmarker einer PD in der untersuchten Risikokohorte geeignet zu sein.

4.2 Eignet sich Hand-Aktivität in REM-Epochen als Früherkennungsmarker der Parkinsonerkrankung?

Vermehrte Bewegungen der oberen Extremität sind ebenso wie eine gesteigerte Fuß- und submentale Muskelaktivität Kennzeichen einer RBD (American Academy of Sleep Medicine, 2005, De Cock, 2013, De Cock et al., 2007, Högl and Stefani, 2017) und aufgrund dessen womöglich ebenfalls als Prodromalmerkmal der PD geeignet. Man würde dementsprechend erwarten, dass die risk-PD-Probanden in der Hand-Accelerometer-Ableitung eine vergleichbare Aktivität zeigen, wie die PD-Patienten oder sich mit ihrem Ergebnis zwischen die Kontroll- und PD-Gruppe eingliedern. In vorangegangenen Studien zeigten Patienten mit einer PD oder Parkinsonismus

anderer Genese und gleichzeitig vorhandener RBD bis zu 6-fach häufiger Bewegungen an der oberen Extremität als an der unteren Extremität (De Cock, 2013, De Cock et al., 2007, Frauscher et al., 2007). Eine Kontraktion des Musculus flexor digitorum superficialis ist dabei besonders spezifisch für eine RBD (Högl and Stefani, 2017). Zudem kann man bei RBD-Patienten eine distale Häufung der nächtlichen Bewegungen beobachten (De Cock, 2013, De Cock et al., 2007, Frauscher et al., 2007, Stefani et al., 2015). Es wurde daher angenommen, dass der am Handgelenk montierte Beschleunigungsmesser Muskelaktivität an der oberen Extremität detektiert. Im Gegensatz zu den beschriebenen Gruppenunterschieden im submentalen EMG und Fuß-Accelerometer, hatten die Probanden unserer PD- und risk-PD-Gruppe jedoch keine bedeutend höhere Hand-Aktivität während REM-Epochen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine mögliche Erklärung für die abweichenden Befunde könnte die geringe Rate an RBD-Patienten in der vorliegenden Kohorte sein.

Oudiette und Kollegen konnten für die RBD eine spezifische Handhaltung während des Schlafes definieren, bei der die Finger gebeugt, die Hand und das Handgelenk aber schlaff sind (Oudiette et al., 2012). Es ist denkbar, dass der Beschleunigungssensor, der in unserer Studie am Handgelenk montiert war, diese charakteristische Bewegung nicht detektieren konnte und sich womöglich deshalb keine Gruppenunterschiede ergaben.

Bei der Gegenüberstellung der Probanden mit einer RBD und derjenigen ohne eine RBD gemäß RBDSQ fiel aber doch ein Trend auf, insbesondere bei den risk-PD-Probanden. Die Personen, die eine RBD aufwiesen, hatten tendenziell mehr Hand-Aktivität als diejenigen ohne RBD. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant, was möglicherweise der geringen Fallzahl zu schulden ist.

Zur Einschätzung des Schweregrades einer RBD steht die REM Sleep Behaviour Disorder Severity Scale (RBDSS) zur Verfügung. Diese unterscheidet aber nur die Ausprägung und Art der Bewegung und nicht die genaue Lokalisation (Sixel-Döring et al., 2011a). Ob die Manifestation an den verschiedenen Körperregionen einem zeitlichen Ablauf folgt, müsste erst erforscht werden. Unsere Daten weisen insgesamt darauf hin, dass bei einer RBD

zunächst die untere Extremität betroffen sein könnte und erst im späteren Verlauf auch die obere Extremität involviert wird. Man kann davon ausgehen, dass sich die Messung der Hand-Aktivität während des Schlafes, wie auch das submentale EMG und die Fuß-Accelerometer-Ableitung, als Prodromalmarker der PD eignet. Um dies definitiv einschätzen zu können, müssten aber weitere größer angelegte Studien mit risk-PD-Probanden und RBD-Patienten erfolgen. Außerdem wäre bei Verwendung eines Beschleunigungsmessers die Montage des Sensors weiter distal im Bereich der Finger für eine bessere Detektionsrate zu überdenken.

4.3 Ergaben sich Unterschiede in der ambulanten Schlafableitung bei den Probanden mit und ohne RBD gemäß RBD Screening Questionnaire?

Durch Erhebung des RBDSQ wurden innerhalb der gesamten Studienkohorte die Personen definiert, die gemäß dem Fragebogen eine RBD aufweisen sollen. Außerdem wurden parkinsontypische Schlafauffälligkeiten mit der PDSS ermittelt. Eine Assoziation zwischen einer RBD und anderen etablierten Prodromalmarkern bzw. Risikofaktoren einer PD konnte bereits in früheren Arbeiten belegt werden (Mahlknecht et al., 2015, Gaenslen et al., 2014). Bei unseren Analysen ergaben sich wider Erwarten weder im RBDSQ noch bei der PDSS statistisch signifikante Gruppenunterschiede. Für das Vorhandensein einer RBD gemäß RBDSQ war jedoch ein Trend zu erkennen. Tendenziell zeigten mehr Probanden der PD- und risk-PD-Gruppe Symptome einer RBD im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Erhebung einer RBD mit Hilfe eines Fragebogens erbringt allerdings nur eine wahrscheinliche Diagnose (probable RBD). Der RBDSQ hat zwar eine hohe Sensitivität aber eine niedrige Spezifität (Schenck et al., 2013). Da kein EEG zur Verfügung steht um REM-Epochen zu definieren, können die erfragten Schlafauffälligkeiten nicht genau den einzelnen Schlafphasen zugeordnet werden. Demnach sind neben einer RBD auch andere Schlafstörungen, wie z.B. Bewegungen während Non-REM-Schlaf, OSAS, Schlafwandeln und Alpträume als ätiologische Grundlage denkbar (Schenck et al., 2013, Iranzo and Santamaria, 2005). Möglicherweise ergab

sich zumindest partiell deshalb bei unseren Analysen kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

Während die Prävalenz einer durch Video-Polysomnographie bestätigten RBD in der Gesamtbevölkerung nur bei ca. 0,38 bis 2,01% liegt (Jiang et al., 2016, Schenck et al., 2013), findet sich eine wahrscheinliche RBD gemäß eines Fragebogens weitaus häufiger. Bei den 70 Jährigen und Älteren kann bei 6 bis 9% die Diagnose einer möglichen RBD (ohne polysomnographische Bestätigung) gestellt werden (Boot et al., 2012, Molano et al., 2009). Mit 12% RBD-Patienten innerhalb unserer gesamten Studienkohorte bzw. 7,1% RBD-Patienten bei den Kontrollen, gemäß RBDSQ, erhielten wir vergleichbare Prävalenzzahlen wie die zuvor genannten Studien. Der Anteil der Personen mit wahrscheinlicher RBD innerhalb der PD-Gruppe war mit 25% höher, wenn auch nicht statistisch signifikant. Wie oben bereits erwähnt, weisen etwa 23% der PD-Patienten bei Diagnosestellung tatsächlich eine RBD auf (De Cock et al., 2007, Gagnon et al., 2006). In unsere Studienkohorte wurden ja nur Patienten im Frühstadium der Erkrankung eingeschlossen, so dass auch diese Prävalenzzahlen mit dem nach Studienlage zu erwarteten Anteil übereinstimmen. Bei unseren risk-PD-Probanden waren gemäß RBDSQ nur 9,7% von einer RBD betroffen. Früheren Studien zufolge leiden aber ca. 22% der PD-Patienten bereits vor Diagnosestellung an einer RBD. Allerdings kann die Zeitspanne zwischen Auftreten einer RBD und den diagnosebegründenden motorischen PD-Kennzeichen stark zwischen mehreren Jahrzehnten und wenigen Monaten schwanken (Boeve et al., 2007, Claassen et al., 2010, Olson et al., 2000, Postuma et al., 2012), was die Differenz zwischen unseren Zahlen und der vorhandenen Datenlage bei den risk-PD-Probanden erklären könnte. Erschwerend kommt hinzu, dass unsere Studienkohorte mit letztlich nur insgesamt 57 verwertbaren Schlafanalysen vermutlich zu klein war, um statistische Unterschiede zu detektieren.

Die Probanden, die in unserer Studie gemäß RBDSQ eine RBD aufweisen sollen, hatten in der ambulanten Schlafanalyse überraschenderweise nur atone REM-Phasen. Die Polysomnographie konnte demnach die RBD-Diagnose nicht bestätigen. In der Gesamtbevölkerung liegt die Rate einer möglichen RBD,

durch Fragebogen ermittelt, ja deutlich über der tatsächlichen Prävalenz einer polysomnographisch bestätigten RBD (Schenck et al., 2013). Es ist sehr wahrscheinlich, dass der Anteil an Patienten mit wahrscheinlicher RBD in unserer Kohorte anhand des RBDSQ erheblich überschätzt wurde. Zumindest bei einem Teil derer, die dem Fragebogen zufolge eine RBD aufweisen sollen, liegt mutmaßlich eine andere differentialdiagnostisch mögliche Schlafstörung zugrunde (Schenck et al., 2013, Iranzo and Santamaria, 2005), was das Fehlen von REM-Phasen ohne Atonie bei den nach RBDSQ potentiellen RBD-Patienten erklären würde.

REM-Epochen mit aufgehobener Atonie, also eine erhöhte EMG-Grundaktivität in der ambulanten Schlafableitung, hatten nur Probanden, bei denen nach RBDSQ keine RBD festgestellt werden konnte. Dies spricht für eine höhere Sensitivität des SOMNOscreen™ plus Gerätes im Vergleich zur Diagnoseerhebung mittels Fragebogen. Bereits frühere Studien postulierten eine signifikant höhere Sensitivität von Polysomnographieverfahren bei der Diagnose einer RBD (Eisensehr et al., 2001, Gagnon et al., 2002), was unsere Hypothese stützt. Auch wenn wir für die Probanden mit bzw. ohne RBD gemäß RBDSQ keine statistischen Unterschiede detektieren konnten, erhielten wir mit der ambulanten Schlafableitung für das submentale EMG und den Beschleunigungsmesser am Fuß dennoch einen signifikanten Effekt beim Vergleich der Kontroll-, risk-PD- und PD-Gruppe. Der Anteil an tatsächlichen RBD-Patienten in unserer Studienkohorte ist höchstwahrscheinlich für ein bedeutsames Ergebnis zu gering. In der Tendenz war die Rate an RBD-Patienten gemäß RBDSQ bei der risk-PD- und PD-Gruppe gegenüber den Kontrollen aber ja geringfügig höher.

4.4 Ist eine ambulante Polysomnographie zur Erkennung einer RBD und damit auch zur Früherkennung einer Parkinsonerkrankung geeignet?

Für die vorliegende Arbeit wurden Schlafanalysedaten von insgesamt 70 Probanden ausgewertet. Letztlich waren 13 Aufnahmen, also fast 19% der Datensätze, nicht verwertbar. Bei acht Probanden kam es zu einem tech-

nischen Problem mit dem SOMNOscreen™ plus Gerät, bei drei Probanden lag ein Kontaktfehler zwischen den Klebeelektroden und der Haut vor, in einem Fall mangelte es an Patientencompliance und ein Proband wies während der gesamten Aufzeichnung keine REM-Phasen auf. Die zuletzt genannte Ursache ist natürlich nicht beeinflussbar. Alle übrigen Komplikationen hätten höchstwahrscheinlich bei einer stationär durchgeführten Diagnostik behoben werden können. Zusätzlich zu den Schlafanalysen, die überhaupt nicht verwertet werden konnten, wurde bei sechs Probanden ein gewisser Teil an REM-Epochen nicht berücksichtigt. Hier war in der EMG-Ableitung ein Störerauschen aufgetreten, was vermutlich einem Kontaktfehler zwischen Klebeelektrode und Haut anzulasten ist. Auch diese Problematik wäre unter kontrollierten Rahmenbedingungen mutmaßlich nicht aufgetreten oder hätte zumindest gelöst werden können.

Wie oben beschrieben, hatten sich in unserer Studie mit der ambulanten Polysomnographie zwischen den nach RBDSQ vordefinierten Probanden mit und ohne RBD keine statistisch signifikanten Unterschiede dargestellt. Allerdings ist die Prävalenz einer polysomnographisch validierten RBD in der Bevölkerung insgesamt sehr gering (Jiang et al., 2016, Schenck et al., 2013) und unsere Kohorte der Patienten mit möglicher RBD war sicherlich zu klein für ein repräsentatives und statistisch signifikantes Ergebnis. Dennoch wurden mit dem SOMNOscreen™ plus Gerät typische Zeichen einer RBD bei Probanden detektiert, die gemäß RBDSQ eigentlich keine RBD aufweisen sollen. Außerdem konnte für das submentale EMG und den Beschleunigungssensor am Fuß ein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Dies deutet durchaus auf eine höhere Sensitivität der ambulanten Polysomnographie gegenüber einer rein anamnestischen Erhebung mittels Fragenbogen hin, was nach Datenlage zumindest für die stationäre Schlafableitung postuliert wird (Eisensehr et al., 2001, Gagnon et al., 2002). Da durch die EEG- und EOG-Aufzeichnung REM-Phasen definiert werden, können wesentliche Differentialdiagnosen einer RBD darüber hinaus ausgeschlossen werden. Dies ist beim RBDSQ aufgrund der zu geringen Spezifität nicht zweifelsfrei möglich (Schenck et al., 2013, Iranzo and Santamaria, 2005).

Obwohl zum aktuellen Zeitpunkt eine stationäre Video-Polysomnographie als Goldstandard für die Diagnostik einer RBD zu betrachten ist (Lam et al., 2013, Noyce et al., 2016), hat eine ambulante Schlafaufzeichnung dennoch bedeutende Vorteile. Die Möglichkeit für die Probanden im eigenen Bett in der für sie gewohnten Umgebung zu schlafen, ist wohl am relevantesten. Zweifellos wird der Schlaf weniger beeinflusst, als wenn zusätzlich ein Ortswechsel in ein Schlaflabor vorgenommen wird. Außerdem müsste eine ambulante Untersuchung auch kostengünstiger sein, da Kost und Logis und die damit verbundenen Vor- und Nachbereitungen wegfallen, was letztlich auch eine breitere Verfügbarkeit gewährleisten würde. Für Großstudien scheint eine Analyse mit dem SOMNOscreen™ plus Gerät allerdings zu aufwendig und störanfällig zu sein. Die Anwendung einer ambulanten Schlafableitung bei einer eng umschriebenen vorselektierten Risikokohorte für eine PD, mit kognitiv nicht eingeschränkten Probanden und im optimalen Fall vorhandener Bezugsperson im häuslichen Umfeld könnte dennoch sinnvoll sein. Damit sich eine ambulante Polysomnographie in Zukunft gegen eine stationäre Schlaf-Diagnostik durchsetzen kann, müssten zuvor noch einige Schwachstellen optimiert werden. Um die Validität des SOMNOscreen™ plus Gerätes zu verifizieren, wäre eine Überprüfung an einer Probandengruppe mit manifester RBD sinnvoll. In einem zweiten Schritt würde es sich anbieten, die ambulante Schlafableitung von risk-PD-Probanden mit derjenigen von PD- und RBD-Patienten zu vergleichen. Hierbei wäre es besonders interessant zu klären, inwiefern sich die Schlafprofile der risk-PD-Probanden, PD- und RBD-Patienten ähneln bzw. unterscheiden und welche Gruppen sich dabei am stärksten gleich kommen.

4.5 Limitation der Arbeit

Als wohl wesentlichster limitierender Faktor der PMMP-Studie muss die recht kleine Kohortengröße von insgesamt nur 70 Probanden genannt werden. Die RBD ist mit einer Prävalenz von ca. 0,38 bis 2,01% in der Gesamtbevölkerung eine sehr seltene Erkrankung (Jiang et al., 2016, Schenck et al., 2013). Bei der PD ist die Prävalenz mit 30 bis 50% (Gagnon et al., 2002, Postuma et al., 2012) zwar deutlich höher, allerdings weisen anteilig nur ca. 22% der PD-Patienten

vor Diagnose und etwa 23% bei Diagnosestellung eine RBD auf (De Cock et al., 2007, Gagnon et al., 2006). In unsere Studie wurden neben den risk-PD- und Kontrollprobanden ja nur PD-Patienten im Frühstadium der Erkrankung eingeschlossen, so dass der Anteil an manifester RBD tatsächlich relativ gering ausgefallen sein kann. Unsere Ergebnisse sind dennoch insgesamt sehr gut mit den verfügbaren Daten aus vorangegangenen Studien vergleichbar. Daher kann man durchaus davon ausgehen, dass die PMMP-Studie, trotz der geringen Probandenzahl, einen repräsentativen Charakter hat.

Bei der Auswertung war leider ein relativ großer Prozentsatz (fast 19%) an Datensätzen nicht verwertbar und musste aus der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Die meisten Probleme, die zu einer fehlerhaften Aufzeichnung führten, hätten bei einer stationären Polysomnographie höchstwahrscheinlich behoben werden können. Der Vorteil einer ambulanten Diagnostik ist allerdings, dass die Probanden in der für sie gewohnten Umgebung verweilen können und somit in ihrem Schlafverhalten deutlich weniger beeinträchtigt sind als bei einer stationären Untersuchung. Dieser Benefit wirkt sich sicherlich positiv auf eine Schlafanalyse aus und sollte daher unbedingt genutzt werden. Um eine komplikationsärmere Messung auch im häuslichen Umfeld zu gewährleisten, könnten in Zukunft mehr kognitiv und körperlich uneingeschränkte Angehörige von Probanden bei der Montage des Aufzeichnungsgerätes einbezogen werden. Alternativ müssten die Elektroden und Sensoren durch geschultes Studienpersonal vor Ort angebracht werden, was jedoch wiederum einen spürbar größeren Aufwand bedeuten würde. Da sich vorwiegend die Klebeelektroden während der Nacht abgelöst haben, wäre auch denkbar, dass ein zusätzliches Gurtsystem eine stabilere Befestigung ermöglicht. Interessant ist noch zu erwähnen, dass technische Probleme mit dem SOMNOscreen™ plus Gerät nur bei der risk-PD- und PD-Kohorte aufgetreten sind, nicht aber bei den Kontrollen. Dies könnte auf eine höhere Muskelaktivität und Bewegung der risk-PD-Probanden und PD-Patienten hindeuten, was ein indirektes diagnostisches Kriterium für eine RBD ist. Andererseits könnte eine vermehrte Ablöserate in diesen beiden Gruppen auch

auf andere Frühsymptome der PD, wie z.B. eine beginnende kognitive Einschränkung oder motorische Ungeschicklichkeit der Finger, verweisen.

Für den Handsensor konnten wir, entgegen unseren ursprünglichen Erwartungen, keinen Gruppenunterschied aufzeigen, obwohl einige Studien bei einer RBD mehr Bewegung an der oberen Extremität gegenüber der unteren Extremität postulieren (De Cock, 2013, De Cock et al., 2007, Frauscher et al., 2007). Wie oben beschrieben, ist es durchaus möglich, dass der Beschleunigungsmesser zu weit proximal positioniert war, um eine für die RBD typische Bewegung mit gebeugten Fingern und schlaffem Handgelenk (Oudiette et al., 2012) zu detektieren. Mit einer Montage weiter distal im Bereich der Finger wäre möglicherweise eine zuverlässigere Registrierung der Muskelaktivität realisierbar. Dies müsste allerdings zunächst validiert werden.

Die Video-Polysomnographie gilt bislang als Goldstandard für die Diagnostik einer RBD (Lam et al., 2013, Noyce et al., 2016). In der PMMP-Studie fehlte die Videoüberwachung, mit der unter Umständen eine Klärung von Artefakten in EEG, EOG, EMG und den Accelerometer-Ableitungen denkbar gewesen wäre. Eventuell hätte man weniger Schlaf-Phasen wegen Artefaktüberlagerung aus der Datenanalyse ausschließen müssen. Sind Artefakte durch starke Bewegungen während REM-Epochen verursacht, könnte man sie wiederum als diagnostisches Kriterium nutzen. Da wir aber dennoch, auch ohne Videoüberwachung, einen statistisch signifikanten Effekt nachweisen konnten, ist diese Limitation vermutlich zu vernachlässigen. Dennoch könnte man prinzipiell auch eine ambulante Schlafaufzeichnung durch eine zusätzliche Videoinstallation ergänzen, was jedoch zu einem erheblich größeren Studienaufwand führen würde.

4.6 Ausblick und Fazit

Trotz allen aufgeführten Limitationen der Arbeit, ist die RBD als Prodromalmarker der PD etabliert (Berg, 2006a, Berg et al., 2012, Berg et al., 2015, Postuma et al., 2010a, Postuma et al., 2012, Postuma et al., 2015b). Da eine RBD z.T. mehrere Jahrzehnte vor einer klinisch manifesten PD auftreten kann (Boeve et al., 2007, Claassen et al., 2010, Olson et al., 2000, Postuma et al.,

2012), wäre sie als Frühmarker der PD besonders prädestiniert. Als diagnostisches Kriterium einer RBD und somit auch als Frühmarker einer PD scheinen sowohl eine erhöhte submentale EMG-Aktivität, als auch Hand- und Fußbewegungen während REM-Schlaf geeignet (De Cock et al., 2007, Gagnon et al., 2002, Gagnon et al., 2006, Iranzo et al., 2005, Postuma et al., 2010a). Aber selbst wenn eine ambulante Polysomnographie breiter verfügbar wäre und nach Optimierung valide Daten liefern würde, bleibt die Diagnostik dennoch zu aufwendig um eine großangelegte Screeninguntersuchung in der Bevölkerung durchzuführen. Um eine Gruppe vorzuselektieren würde sich eine Primär-diagnostik mittels Fragebogen wie z.B. dem RBDSQ trotz niedrigerer Spezifität anbieten. Die dabei ermittelten Personen, die eine RBD aufweisen sollen könnten in einem zweiten Schritt einem Polysomnographieverfahren zur Verifizierung und Fundierung der RBD-Diagnose zugeführt werden.

5. Zusammenfassung

Die Diagnosestellung der Parkinsonerkrankung (Parkinson's Disease, PD) erfolgt primär klinisch, anhand des Auftretens der motorischen Kardinalsymptome Hypo-/Bradykinese, Rigor und Ruhetremor. Eine Vielzahl von motorischen und nicht motorischen Frühmarkern findet sich bereits im Prodromalstadium der Erkrankung. Die Rapid Eye Movement (REM) Schlafstörung (REM Sleep Behaviour Disorder, RBD) erhöht das Risiko für die spätere Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung, insbesondere einer PD. Eine frühzeitige Diagnose einer RBD hat daher das Potential die Frühdiagnose einer neurodegenerativen Erkrankung zu verbessern. Die stationäre Video-Polysomnographie, bislang der Goldstandard in der Diagnostik der RBD, ist aufgrund des erheblichen logistischen und finanziellen Aufwandes als breites Screeningverfahren in der Bevölkerung nicht geeignet. Hier sind alternative Ansätze wünschenswert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Güte einer Schlafanalyse im häuslichen Umfeld für die Detektion einer RBD in der Prodromal- und Frühphase der PD zu evaluieren.

Hierfür wurde das Schlafprofil von 16 PD-Patienten im Frühstadium der Erkrankung und 14 gesunden Kontrollen verglichen. Darüber hinaus wurden 40 Probanden einer potentiellen Risikokohorte für PD (risk-PD) einbezogen. Risk-PD-Probanden wiesen eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) in Kombination mit einem PD-Kardinalsymptom in subklinischer Ausprägung oder zwei der folgenden Merkmale auf: einseitig reduzierter Armschwung, Hyposmie, Lebenszeitprävalenz einer Depression und positive Familienanamnese für eine PD. Neben einem Elektroenzephalogramm (EEG) wurden ein submentales Elektromyogramm (EMG), sowie die Bewegungen von Hand und Fuß mittels Accelerometer abgeleitet. Zwischen den Gruppen wurde die Anzahl an REM-Phasen mit und ohne Atonie, sowie das Auftreten von Hand- und Fußbewegungen in den betreffenden Phasen verglichen. Mithilfe des RBD Screening Questionnaire (RBDSQ) wurde darüber hinaus bestimmt, welche Personen eine RBD gemäß anamnestischer Kriterien aufweisen. Das Schlafprofil von Personen mit und ohne potentielle RBD wurde gegenübergestellt. Die

Gruppen wurden mittels nicht-parametrischer Verfahren (z.B. Kruskal-Wallis Test) verglichen. Für Post-Hoc Vergleiche wurde die Bonferroni Korrektur angewandt.

Tendenziell gab es in der risk-PD- (3 (9,7%)) und PD-Kohorte (3 (25%)) mehr Personen die Angaben unter einer RBD, gemäß anamnestischer Kriterien, zu leiden, als in der Kontrollgruppe (1 (7,1%), $p > 0,05$). Bezogen auf die Anzahl von REM- und NonREM- (nicht REM) Phasen im EEG, konnte zwischen den drei Gruppen kein Unterschied detektiert werden. Für das EMG-Aktivitätsniveau wurde ein statistisch signifikanter Effekt zwischen PD-, risk-PD-Gruppe und den Kontrollen nachgewiesen, wobei die Teilnehmer der PD- und risk-PD-Gruppe in allen und atonen REM-Epochen eine vergleichbare EMG-Grundaktivität aufwiesen ($p_{\text{Bonf}} > 0,0167$), die Kontrollen jedoch eine bedeutend geringere Muskelaktivität im EMG als die risk-PD-Probanden hatten ($p_{\text{Bonf}} < 0,001$). Die Fuß-Aktivität, gemittelt über alle und atone REM-Phasen unterschied sich zwischen den PD-Patienten und risk-PD-Probanden nicht ($p_{\text{Bonf}} > 0,0167$). Die Kontrollen hatten deutlich weniger Fuß-Aktivität als die Patienten der PD-Gruppe ($p_{\text{Bonf}} = 0,001$). Für die Hand-Aktivität ergaben sich keine bedeutsamen Gruppendifferenzen ($p > 0,05$). Probanden mit bzw. ohne potentielle RBD wiesen atone REM-Epochen in ähnlichem Ausmaß auf ($p > 0,05$). Die Rate an REM-Phasen ohne Atonie fiel insgesamt sehr gering aus. Probanden mit potentieller RBD hatten tendenziell mehr Handbewegungen als diejenigen ohne RBD, wobei kein signifikanter Unterschied vorlag ($p = 0,08$).

Die Erhebung eines submentalen EMG, sowie die Messung von Bewegungen an Hand und Fuß mittels Beschleunigungssensoren scheinen als frühe Anzeichen einer RBD und somit auch als Prodromalmerkmale einer PD geeignet zu sein. Die ambulante Schlafaufzeichnung könnte sich in Zukunft als Diagnostikinstrument etablieren. Gegenüber einer stationären Untersuchung existieren entscheidende Vorteile und es kann eine breitere Verfügbarkeit gewährleistet werden. Die Validität des SOMNOscreen™ plus Gerätes ist durch Folgestudien, insbesondere an Probandengruppen mit bereits bestätigter RBD, zu belegen.

Summary

The diagnosis of Parkinson's Disease (PD) is primarily done clinical, based on the occurrence of motor cardinal symptoms hypo-/bradykinesia, rigor and resting tremor. A variety of motor and non-motor early markers are already found in the prodromal stage of the disease. The Rapid Eye Movement (REM) Sleep Behaviour Disorder (RBD) increases the risk of later development of a neurodegenerative disease, particularly a PD. An early diagnosis of RBD therefore has the potential to improve the early diagnosis of neurodegenerative diseases. Stationary video-polysomnography, previously the gold standard in the diagnosis of RBD, is not suitable as a broad screening method in the population due to the considerable logistical and financial costs. Here, alternative approaches are desirable. The aim of the present study was to evaluate the quality of a sleep analysis in the home environment for the detection of RBD in the prodromal and early phase of PD.

For this purpose, the sleep profiles of 16 PD patients in the early stages of the disease and 14 healthy controls were compared. In addition, 40 subjects were included in a potential risk cohort for PD (risk-PD). Risk-PD subjects had hyperechogenicity of the substantia nigra (SN+) in combination with a subclinical PD cardinal symptom, or two of the following: unilaterally reduced arm swing, hyposmia, lifetime prevalence of depression, and positive family history of PD. In addition to an electroencephalogram (EEG), a submental electromyogram (EMG), as well as the movements of hand and foot was derived by means of an accelerometer. Between the groups, the number of REM phases with and without atonia was compared, as well as the occurrence of hand and foot movements in the respective phases. In addition, the RBD Screening Questionnaire (RBDSQ) was used to determine which individuals have RBD according to anamnestic criteria. The sleep profiles of individuals with and without potential RBD were compared. The groups were compared by non-parametric methods (e.g. Kruskal-Wallis test). For post-hoc comparisons, the Bonferroni correction was applied.

In the risk-PD (3 (9.7%)) and PD cohort (3 (25%)), there was a tendency for more individuals to suffer from RBD according to anamnestic criteria than in the control group (1 (7.1%), $p>0.05$). Based on the number of REM and NonREM (not REM) phases in the EEG, no difference could be detected between the three groups. For the EMG activity level, a statistically significant effect was demonstrated between the PD, risk-PD group and the controls, with participants in the PD and risk-PD group experiencing comparable basic EMG activity in all REM epochs and REM epochs with atonia ($p_{\text{Bonf}}>0.0167$), but the controls had significantly less muscle activity in the EMG than the risk-PD subjects ($p_{\text{Bonf}}<0.001$). The foot activity, averaged across all REM phases and REM phases with atonia, did not differ between the PD patients and the risk-PD subjects ($p_{\text{Bonf}}>0.0167$). The controls had significantly less foot activity than the patients of the PD group ($p_{\text{Bonf}}=0.001$). There were no significant group differences for hand activity ($p>0.05$). Subjects with or without potential RBD had REM epochs with atonia to a similar extent ($p>0.05$). The rate of REM phases without atonia was very small overall. Subjects with potential RBD tended to have more hand movements than those without RBD, with no significant difference ($p=0.08$).

The assessment of a submental EMG, as well as the measurement of movements on the hand and foot by means of acceleration sensors seem to be suitable as early signs of RBD and thus also as prodromal features of PD. Outpatient sleep recording could become established as a diagnostic tool in the future. Compared to a stationary examination there are decisive advantages and a wider availability can be guaranteed. The validity of the SOMNOscreen™ plus device must be proven by follow-up studies, especially on subjects with already confirmed RBD.

6. Anhang

6.1 Tabelle: Schlafauffälligkeiten anhand der Parkinson's Disease Sleep Scale

Tabelle 10: Schlafauffälligkeiten anhand der Parkinson's Disease Sleep Scale

Schlafauffälligkeiten anhand der Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)				
Variable	Kontrollen n = 14	Risikokohorte n = 31	PD n = 12	p- Wert
Gesamtwert				
Gesamtscore PDSS; #	66,5 (55-72)	65 (49-72)	64 (40-72)	0,46
Einzelne Items				
insgesamt schlechte Schlafqualität, n (%)	0 (0)	4 (12,9)	0 (0)	0,16
Probleme beim Einschlafen, n (%)	1 (7,1)	4 (12,9)	0 (0)	0,50
Probleme beim Durchschlafen, n (%)	4 (28,6)	12 (38,7)	6 (50)	0,59
nächtliches Aufwachen aufgrund von Unruhe in Armen oder Beinen, n (%)	1 (7,1)	0 (0)	1 (8,3)	0,20
gestörter Schlaf aufgrund von Bewegungsdrang in Armen oder Beinen, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	0,21
quälende Träume, n (%)	0 (0)	1 (3,2)	1 (8,3)	0,73
quälende Sinnestäuschungen während der Nacht, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00
Toilettengang während der Nacht, n (%)	6 (42,9)	17 (54,8)	5 (41,7)	0,64
nächtliches Unwohlsein aufgrund von Unbeweglichkeit (drehen und bewegen im Bett nicht möglich), n (%)	1 (7,1)	0 (0)	1 (8,3)	0,20
nächtliches Aufwachen aufgrund von Schmerzen in Armen oder Beinen, n (%)	0 (0)	1 (3,2)	2 (16,7)	0,16
nächtliches Aufwachen aufgrund von Muskelkrämpfen in Armen oder Beinen, n (%)	1 (7,1)	0 (0)	3 (25)	0,012
frühmorgendliches Wachwerden aufgrund von lageabhängigen Schmerzen in Armen und Beinen, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	0,21
Zittern (Tremor) beim Aufwachen, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (16,7)	0,04
Müdigkeit und Schläfrigkeit nach dem Aufwachen am Morgen, n (%)	1 (7,1)	4 (12,9)	3 (25)	0,40
nächtliches Aufwachen aufgrund von Schnarchen oder Problemen beim Atmen, n (%)	0 (0)	2 (6,5)	1 (8,3)	0,60

= Median (Minimum-Maximum), n = Anzahl;
PD = Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom

6.2 Fragebogen am Morgen nach der ambulanten Schlafableitung

Fragebogen am Morgen nach der erfolgten ambulanten Schlafableitung

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: _____

7. Literaturverzeichnis

- AARSLAND, D., BRONNICK, K., WEINTRAUB, D., MARDER, K., BURN, D., ALLCOCK, L., BARKER, R., WILLIAMS-GRAY, C., FOLTYNIE, T. & JANVIN, C. Frequency and profile of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A multicentre meta-analysis of neuropsychological data. 2009. WILEY-LISS.
- AARSLAND, D., CREESE, B., POLITIS, M., CHAUDHURI, K. R., FFYTCH, D. H., WEINTRAUB, D. & BALLARD, C. 2017. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, advance online publication.
- AARSLAND, D., PÄHLHAGEN, S., BALLARD, C. G., EHRT, U. & SVENNINGSSON, P. 2012. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology*, 8, 35-47.
- ABBOTT, R., PETROVITCH, H., WHITE, L., MASAKI, K., TANNER, C., CURB, J., GRANDINETTI, A., BLANCHETTE, P., POPPER, J. & ROSS, G. 2001. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 57, 456-462.
- ABBOTT, R., ROSS, G., WHITE, L., TANNER, C., MASAKI, K., NELSON, J., CURB, J. & PETROVITCH, H. 2005. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1442-1446.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE 2005. *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*, American Acad. of Sleep Medicine.
- ARDUÍNO, D. M., RAQUEL ESTEVES, A., CORTES, L., SILVA, D. F., PATEL, B., GRAZINA, M., SWERDLOW, R. H., OLIVEIRA, C. R. & CARDOSO, S. M. 2012. Mitochondrial metabolism in Parkinson's disease impairs quality control autophagy by hampering microtubule-dependent traffic. *Hum Mol Genet*, 21, 4680-702.
- BABA, M., NAKAJO, S., TU, P. H., TOMITA, T., NAKAYA, K., LEE, V. M., TROJANOWSKI, J. Q. & IWATSUBO, T. 1998. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *The American Journal of Pathology*, 152, 879-884.
- BARONE, P., ANTONINI, A., COLOSIMO, C., MARCONI, R., MORGANTE, L., AVARELLO, T. P., BOTTACCHI, E., CANNAS, A., CERAVOLO, G. & CERAVOLO, R. 2009. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24, 1641-1649.
- BAUMANN, C. R. & WALDVOGEL, D. 2013. Die Therapie der Parkinson-Erkrankung. *PRAXIS*, 102, 1529-1535.
- BEAL, M. F., OAKES, D., SHOULSON, I., HENCHCLIFFE, C., GALPERN, W. R., HAAS, R., JUNCOS, J. L., NUTT, J. G., VOSS, T. S. & RAVINA, B. 2014. A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit. *JAMA neurology*, 71, 543-552.

- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4, 561-571.
- BECKER, G., SEUFERT, J., BOGDHORN, 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, 182-184.
- BEHNKE, S., DOUBLE, K., DUMA, S., BROE, G., GUENTHER, V., BECKER, G. & HALLIDAY, G. 2007. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: correlation with motor slowing. *Neuroimage*, 34, 1054-1059.
- BERENDSE, H. W., BOOIJ, J., FRANCOIS, C. M., BERGMANS, P. L., HIJMAN, R., STOOFF, J. C. & WOLTERS, E. C. 2001. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Annals of neurology*, 50, 34-41.
- BERENDSE, H. W., ROOS, D. S., RAIJMAKERS, P. & DOTY, R. L. 2011. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 310, 21-24.
- BERG, D. 2006a. Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *Oxidative Stress and Neuroprotection*. Springer.
- BERG, D. 2006b. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Parkinson's Disease and Related Disorders*. Springer.
- BERG, D. 2008. Biomarkers for the Early Detection of Parkinson's and Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 5, 133-136.
- BERG, D. 2011. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes. *Journal of Neural Transmission*, 118, 613-619.
- BERG, D., BEHNKE, S. & WALTER, U. 2006a. Application of Transcranial Sonography in Extrapyrmidal Disorders: Updated Recommendations. *Ultraschall in Med*, 27, 12-19.
- BERG, D., GODAU, J., RIEDERER, P., GERLACH, M. & ARZBERGER, T. 2010a. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *Journal of neural transmission*, 117, 1287-1292.
- BERG, D., GODAU, J., SEPPI, K., BEHNKE, S., LIEPELT-SCARFONE, I., LERCHE, S., STOCKNER, H., GAENSLEN, A., MAHLKNECHT, P., HUBER, H., SRULIJES, K., KLENK, J., FASSBENDER, K., MAETZLER, W., POEWE, W. & THE, P. S. G. 2013. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 20, 102-108.
- BERG, D., GODAU, J. & WALTER, U. 2008. Transcranial sonography in movement disorders. *The Lancet Neurology*, 7, 1044-1055.
- BERG, D., GROTE, C., RAUSCH, W.-D., MÄURER, M., WESEMANN, W., RIEDERER, P. & BECKER, G. 1999. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 25, 901-904.

- BERG, D., HOCHSTRASSER, H., SCHWEITZER, K. J. & RIESS, O. 2006b. Disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease—ultrasonography as a biomarker. *Neurotoxicity research*, 9, 1-13.
- BERG, D., MAREK, K., ROSS, G. W. & POEWE, W. 2012. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: Lessons from ongoing studies. *Movement Disorders*, 27, 656-665.
- 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. *Movement disorders*, 20, 383-385.
- BERG, D., POSTUMA, R. B., ADLER, C. H., BLOEM, B. R., CHAN, P., DUBOIS, B., GASSER, T., GOETZ, C. G., HALLIDAY, G. & JOSEPH, L. 2015. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30, 1600-1611.
- BERG, D., POSTUMA, R. B., BLOEM, B., CHAN, P., DUBOIS, B., GASSER, T., GOETZ, C. G., HALLIDAY, G. M., HARDY, J. & LANG, A. E. 2014. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29, 454-462.
- BERG, D., ROGGENDORF, W., SCHRÖDER, U. & ET AL. 2002. Echogenicity of the substantia nigra: Association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Archives of Neurology*, 59, 999-1005.
- BERG, D., SEPPI, K., BEHNKE, S., LIEPELT, I., SCHWEITZER, K., STOCKNER, H., WOLLENWEBER, F., GAENSLEN, A., MAHLKNECHT, P. & SPIEGEL, J. 2011. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Archives of neurology*, 68, 932-937.
- BERG, D., SEPPI, K., LIEPELT, I., SCHWEITZER, K., WOLLENWEBER, F., WOLF, B., DILLMANN, U., STOCKNER, H., GODAU, J., KIECHL, S., GAENSLEN, A., WILLEIT, J., SANTO, A. D., MAETZLER, W., GASSER, T., POEWE, W. & BEHNKE, S. 2010b. Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Movement Disorders*, 25, 1464-1469.
- BERG, D., SIEFKER, C. & BECKER, G. 2001. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *Journal of neurology*, 248, 684-689.
- BERNHEIMER, H., BIRKMAYER, W., HORNYKIEWICZ, O., JELLINGER, K. & SEITELBERGER, F. 1973. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the Neurological Sciences*, 20, 415-455.
- BLOCH, A., PROBST, A., BISSIG, H., ADAMS, H. & TOLNAY, M. 2006. α -Synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathology and applied neurobiology*, 32, 284-295.
- BOEVE, B. F., SILBER, M., SAPER, C., FERMAN, T. J., DICKSON, D. W., PARISI, J. E., BENARROCH, E., AHLKOG, J., SMITH, G. E. & CASELLI, R. 2007. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130, 2770-2788.

- BOOT, B. P., BOEVE, B. F., ROBERTS, R. O., FERMAN, T. J., GEDA, Y. E., PANKRATZ, V. S., IVNIK, R. J., SMITH, G. E., MCDADE, E. & CHRISTIANSON, H. 2012. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Annals of neurology*, 71, 49-56.
- BRAAK, H., DE VOS, R. A. I., BOHL, J. & DEL TREDICI, K. 2006. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*, 396, 67-72.
- BRAAK, H. & DEL TREDICI, K. 2007. Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson: induziert ein neurotropes Pathogen die Erkrankung?
- BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RÜB, U., DE VOS, R. A., STEUR, E. N. J. & BRAAK, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24, 197-211.
- BRAAK, H., GHEBREMEDHIN, E., RÜB, U., BRATZKE, H. & DEL TREDICI, K. 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318, 121-134.
- CEREDA, E., BARICHELLA, M., CASSANI, E., CACCIALANZA, R. & PEZZOLI, G. 2013. Reproductive factors and clinical features of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 19, 1094-1099.
- CHAUDHURI, K., PAL, S., DIMARCO, A., WHATELY-SMITH, C., BRIDGMAN, K., MATHEW, R., PEZZELA, F., FORBES, A., HÖGL, B. & TRENKWALDER, C. 2002. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73, 629-635.
- CHENG, H.-C., ULANE, C. M. & BURKE, R. E. 2010. Clinical Progression in Parkinson's Disease and the Neurobiology of Axons. *Annals of neurology*, 67, 715-725.
- CHINTA, S. J., LIEU, C. A., DEMARIA, M., LABERGE, R. M., CAMPISI, J. & ANDERSEN, J. K. 2013. Environmental stress, ageing and glial cell senescence: a novel mechanistic link to Parkinson's disease? *J Intern Med*, 273, 429-36.
- CLAASSEN, D., JOSEPHS, K. A., AHLKOG, J., SILBER, M., TIPPMANN-PEIKERT, M. & BOEVE, B. F. 2010. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*, 75, 494-499.
- COLOMBO, D., ABBRUZZESE, G., ANTONINI, A., BARONE, P., BELLIA, G., FRANCONI, F., SIMONI, L., ATTAR, M., ZAGNI, E. & HAGGIAG, S. 2015. The "Gender Factor" in Wearing-Off among Patients with Parkinson's Disease: A Post Hoc Analysis of DEEP Study. *The Scientific World Journal*, 2015.
- DE COCK, V. C. 2013. Recent data on rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson disease: analysis of behaviors, movements, and periodic limb movements. *Sleep Medicine*, 14, 749-753.
- DE COCK, V. C., VIDAILHET, M., LEU, S., TEXEIRA, A., APARTIS, E., ELBAZ, A., ROZE, E., WILLER, J. C., DERENNE, J. P. & AGID, Y. 2007.

- Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*, 130, 450-456.
- DE LAU, L. M. & BRETELER, M. M. 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5, 525-535.
- DE RIJK, M., BRETELER, M., GRAVELAND, G., OTT, A., GROBBEE, D., VAN DER MECHE, F. & HOFMAN, A. 1995. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly The Rotterdam Study. *Neurology*, 45, 2143-2146.
- DE RIJK M. C., T., C., BRETELER M. M. B., DARTIGUES J. F., AMADUCCI L., LOPEZ-POUSA S., MANUBENS-BERTRAN J. M., ALPÉROVITCH A., ROCCA W. A. 1997. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 62, 10-15.
- DEKOSKY, S. T. & MAREK, K. 2003. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*, 302, 830-834.
- DEL TREDICI, K. & BRAAK, H. 2012. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27, 597-607.
- DEMENT, W. C. 2003. Knocking on Kleitman's door: the view from 50 years later. *Sleep medicine reviews*, 7, 289-292.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE. 2016. S3 Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom (vollständig überarbeitet: 1. Januar 2016) [zitiert am 18.02.2017] [Online]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010k_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf. [Accessed].
- DICKSON, D. W., UCHIKADO, H., FUJISHIRO, H. & TSUBOI, Y. 2010. Evidence in favor of Braak staging of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25, S78-S82.
- DOTY, R. L. 2008. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? *Annals of neurology*, 63, 7-15.
- DOTY, R. L., BROMLEY, S. M. & STERN, M. B. 1995. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration*, 4, 93-97.
- DOTY, R. L., SHAMAN, P. & DANN, M. 1984. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & behavior*, 32, 489-502.
- DRIVER, J. A., LOGROSCINO, G., GAZIANO, J. M. & KURTH, T. 2009. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*, 72, 432-438.
- DUDA, J. E., LEE, V. M. Y. & TROJANOWSKI, J. Q. 2000. Neuropathology of synuclein aggregates. *Journal of neuroscience research*, 61, 121-127.
- EDWARDS, L., PFEIFFER, R., QUIGLEY, E., HOFMAN, R. & BALLUFF, M. 1991. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 6, 151-156.
- EISENSEHR, I., V LINDEINER, H., JÄGER, M. & NOACHTAR, S. 2001. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *Journal of the neurological sciences*, 186, 7-11.

- FANTINI, M. L., MICHAUD, M., GOSSELIN, N., LAVIGNE, G. & MONTPLAISIR, J. 2002. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology*, 59, 1889-94.
- FRAUSCHER, B., GSCHLIESSER, V., BRANDAUER, E., ULMER, H., PERALTA, C. M., MÜLLER, J., POEWE, W. & HÖGL, B. 2007. Video analysis of motor events in REM sleep behavior disorder. *Movement disorders*, 22, 1464-1470.
- GAENSLEN, A., SWID, I., LIEPELT-SCARFONE, I., GODAU, J. & BERG, D. 2011. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26, 653-658.
- GAENSLEN, A., UNMUTH, B., GODAU, J., LIEPELT, I., DI SANTO, A., SCHWEITZER, K. J., GASSER, T., MACHULLA, H.-J., REIMOLD, M. & MAREK, K. 2008. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *The Lancet Neurology*, 7, 417-424.
- GAENSLEN, A., WURSTER, I., BROCKMANN, K., HUBER, H., GODAU, J., FAUST, B., LERCHE, S., ESCHWEILER, G., MAETZLER, W. & BERG, D. 2014. Prodromal features for Parkinson's disease—baseline data from the TREND study. *European journal of neurology*, 21, 766-772.
- GAGNON, J.-F., BÉDARD, M.-A., FANTINI, M., PETIT, D., PANISSET, M., ROMPRE, S., CARRIER, J. & MONTPLAISIR, J. 2002. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59, 585-589.
- GAGNON, J.-F., POSTUMA, R. B., MAZZA, S., DOYON, J. & MONTPLAISIR, J. 2006. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*, 5, 424-432.
- GAO, X., CHEN, H., SCHWARZSCHILD, M. A., GLASSER, D. B., LOGROSCINO, G., RIMM, E. B. & ASCHERIO, A. 2007. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *American journal of epidemiology*, 166, 1446-1450.
- GARCÍA-LORENZO, D., LONGO-DOS SANTOS, C., EWENCZYK, C., LEU-SEMENESCU, S., GALLEA, C., QUATTROCCHI, G., LOBO, P. P., POUPON, C., BENALI, H. & ARNULF, I. 2013. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 136, 2120-2129.
- GASSER, T. 2009. Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 11.
- GASSER, T., HARDY, J. & MIZUNO, Y. 2011. Milestones in PD genetics. *Movement Disorders*, 26, 1042-1048.
- GAZEWOOD, J. D., RICHARDS, D. R. & CLEBAK, K. 2013. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician*, 87, 267-73.
- GHAEMI, M., RAETHJEN, J., HILKER, R., RUDOLF, J., SOBESKY, J., DEUSCHL, G. & HEISS, W.-D. 2002. Monosymptomatic resting tremor and Parkinson's disease: A multitracer positron emission tomographic study. *Movement Disorders*, 17, 782-788.

- GIBB, W. & LEES, A. 1988. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51, 745-752.
- GILLIES, G. E., PIENAAR, I. S., VOHRA, S. & QAMHAWI, Z. 2014. Sex differences in Parkinson's disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35, 370-384.
- GOEDERT, M., SPILLANTINI, M. G., DEL TREDICI, K. & BRAAK, H. 2013. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*, 9, 13-24.
- GOETZ, C. G. 1986. Charcot on Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1, 27-32.
- GOETZ, C. G. 2011. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1, a008862.
- GOETZ, C. G., TILLEY, B. C., SHAFTMAN, S. R., STEBBINS, G. T., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STERN, M. B., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J. & LAPELLE, N. 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23, 2129-2170.
- GOLDMAN, J. G. & LITVAN, I. 2011. Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Minerva Medica*, 102, 441-459.
- GOLDSTEIN, D. S. 2006. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clinical Autonomic Research*, 16, 46-54.
- GUSTAFSSON, H., NORDSTRÖM, A. & NORDSTRÖM, P. 2015. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology*, 84, 2422-2429.
- HAAXMA, C. A., BLOEM, B. R., BORM, G. F. & HORSTINK, M. W. I. M. 2008. Comparison of a timed motor test battery to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 1707-1717.
- HAAXMA, C. A., BLOEM, B. R., BORM, G. F., OYEN, W. J., LEENDERS, K. L., ESHUIS, S., BOOIJ, J., DLUZEN, D. E. & HORSTINK, M. W. 2007. Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78, 819-824.
- HAEHNER, A., BOESVELDT, S., BERENDSE, H., MACKAY-SIM, A., FLEISCHMANN, J., SILBURN, P. A., JOHNSTON, A., MELLICK, G., HERTING, B. & REICHMANN, H. 2009. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism & related disorders*, 15, 490-494.
- HAEHNER, A., HUMMEL, T., HUMMEL, C., SOMMER, U., JUNGHANNS, S. & REICHMANN, H. 2007. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Movement disorders*, 22, 839-842.
- HARDING, A. J., STIMSON, E., HENDERSON, J. M. & HALLIDAY, G. M. 2002. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain*, 125, 2431-2445.

- HASSIN-BAER, S., MOLCHADSKI, I., COHEN, O. S., NITZAN, Z., EFRATI, L., TUNKEL, O., KOZLOVA, E. & KORCZYN, A. D. 2011. Gender effect on time to levodopa-induced dyskinesias. *Journal of neurology*, 258, 2048-2053.
- HAUTZINGER, M., BAILER, M., WORALL, H. & KELLER, F. 1994. Beck-depressions-inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. *Bern: Huber*.
- HAWKES, C. H., DEL TREDICI, K. & BRAAK, H. 2007. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33, 599-614.
- HEALY, D. G., FALCHI, M., O'SULLIVAN, S. S., BONIFATI, V., DURR, A., BRESSMAN, S., BRICE, A., AASLY, J., ZABETIAN, C. P. & GOLDWURM, S. 2008. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology*, 7, 583-590.
- HOEHN, M. M. & YAHR, M. D. 1967. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17, 427-442.
- HÖGL, B. & STEFANI, A. 2017. REM sleep behavior disorder (RBD): Update on diagnosis and treatment. *Somnologie*, 21, 1-8.
- HUISMAN, E., UYLINGS, H. B. M. & HOOGLAND, P. V. 2004. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 19, 687-692.
- HUMMEL T, K. C., 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, 976-91.
- HUMMEL, T., SEKINGER, B., WOLF, S., PAULI, E. & KOBAL, G. 1997. 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*, 22, 39-52.
- IRANZO, A., GELPI, E., TOLOSA, E., MOLINUEVO, J. L., SERRADELL, M., GAIG, C. & SANTAMARIA, J. 2014. Neuropathology of prodromal Lewy body disease. *Movement Disorders*, 29, 410-415.
- IRANZO, A., MOLINUEVO, J. L., SANTAMARÍA, J., SERRADELL, M., MARTÍ, M. J., VALLDEORIOLA, F. & TOLOSA, E. 2006. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *The Lancet Neurology*, 5, 572-577.
- IRANZO, A. & SANTAMARIA, J. 2005. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 28, 203-206.
- IRANZO, A., SANTAMARÍA, J., RYE, D. B., VALLDEORIOLA, F., MARTÍ, M. J., MUÑOZ, E., VILASECA, I. & TOLOSA, E. 2005. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*, 65, 247-252.
- JELLINGER, K. A. 2005. Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) - Eine aktuelle Übersicht. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 6 (1), 9-18.

- JELLINGER, K. A. 2009. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *Journal of neurology*, 256, 270-279.
- JIANG, H., HUANG, J., SHEN, Y., GUO, S., WANG, L., HAN, C., LIU, L., MA, K., XIA, Y., LI, J., XU, X., XIONG, N. & WANG, T. 2016. RBD and Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, 1-10.
- JOST, W. & ECKARDT, V. 2009. Constipation in idiopathic Parkinson's disease.
- KAYE, J., GAGE, H., KIMBER, A., STOREY, L. & TREND, P. 2006. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Movement disorders*, 21, 1270-1273.
- KELLER, M. F., SAAD, M., BRAS, J., BETTELLA, F., NICOLAOU, N., SIMÓN-SÁNCHEZ, J., MITTAG, F., BÜCHEL, F., SHARMA, M. & GIBBS, J. R. 2012. Using genome-wide complex trait analysis to quantify 'missing heritability' in Parkinson's disease. *Human molecular genetics*, 21, 4996-5009.
- KIEBURTZ, K., TILLEY, B. C., ELM, J. J., BABCOCK, D., HAUSER, R., ROSS, G. W., AUGUSTINE, A. H., AUGUSTINE, E. U., AMINOFF, M. J. & BODIS-WOLLNER, I. G. 2015. Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Jama*, 313, 584-593.
- 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, 894-895.
- KUMAR, K. R., LOHMANN, K. & KLEIN, C. 2012. Genetics of Parkinson disease and other movement disorders. *Current opinion in neurology*, 25, 466-474.
- KUO, Y.-M., LI, Z., JIAO, Y., GABORIT, N., PANI, A. K., ORRISON, B. M., BRUNEAU, B. G., GIASSON, B. I., SMEYNE, R. J. & GERSHON, M. D. 2010. Extensive enteric nervous system abnormalities in mice transgenic for artificial chromosomes containing Parkinson disease-associated α -synuclein gene mutations precede central nervous system changes. *Human molecular genetics*, ddq038.
- LAM, S.-P., LI, S. X., ZHANG, J. & WING, Y.-K. 2013. Development of scales for assessment of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD). *Sleep Medicine*, 14, 734-738.
- 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. *Movement Disorders*, 26, 775-783.
- LEENTJENS, A. F., VAN DEN AKKER, M., METSEMAKERS, J. F., LOUSBERG, R. & VERHEY, F. R. 2003. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Movement Disorders*, 18, 414-418.
- LEES, A. J., BLACKBURN, N. A. & CAMPBELL, V. L. 1988. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*, 11, 512-519.
- LEES, A. J., HARDY, J. & REVESZ, T. 2009. Parkinson's disease. *The Lancet*, 373, 2055-2066.
- LERCHE, S., BROCKMANN, K., WURSTER, I., GAENSLER, A., ROEBEN, B., HOLZ, D., ESCHWEILER, G. W., MAETZLER, W. & BERG, D. 2015.

- Reasons for mild parkinsonian signs – Which constellation may indicate neurodegeneration? *Parkinsonism & Related Disorders*, 21, 126-130.
- LERCHE, S., HOBERT, M., BROCKMANN, K., WURSTER, I., GAENSLEN, A., HASMANN, S., ESCHWEILER, G. W., MAETZLER, W. & BERG, D. 2014. Mild parkinsonian signs in the elderly—is there an association with PD? Cross-sectional findings in 992 individuals. *PLoS one*, 9, e92878.
- LEWITT, P. A. & FAHN, S. 2016. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology*, 86, S3-S12.
- LEWY, F. 1912. Paralysis agitans. I. Pathologische anatomie. *Handbuch der neurologie*, 3, 920-933.
- LIEPELT-SCARFONE, I., BEHNKE, S., GODAU, J., SCHWEITZER, K., WOLF, B., GAENSLEN, A. & BERG, D. 2011. Relation of risk factors and putative premotor markers for Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 118, 579-585.
- LIEPELT-SCARFONE, I., GAUSS, K., MAETZLER, W., MÜLLER, K., BORMANN, C., FRUHMANN BERGER, M., TIMMERS, M., STREFFER, J. & 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, 174-182.
- LIEPELT, I., BEHNKE, S., SCHWEITZER, K., WOLF, B., GODAU, J., WOLLENWEBER, F., DILLMANN, U., GAENSLEN, A., DI SANTO, A. & MAETZLER, W. 2011. Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiology of aging*, 32, 1599-1606.
- LILL, C. M. 2016. Genetics of Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Probes*, 30, 386-396.
- LITVAN, I., AARSLAND, D., ADLER, C. H., GOLDMAN, J. G., KULISEVSKY, J., MOLLENHAUER, B., RODRIGUEZ-OROZ, M. C., TRÖSTER, A. I. & WEINTRAUB, D. 2011. MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: Critical Review of PD-MCI. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 26, 1814-1824.
- LOTHARIUS, J. & BRUNDIN, P. 2002. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 932-942.
- LUPPI, M., MARTELLI, D., AMICI, R., BARACCHI, F., CERRI, M., DENTICO, D., PEREZ, E. & ZAMBONI, G. 2010. Hypothalamic osmoregulation is maintained across the wake-sleep cycle in the rat. *Journal of sleep research*, 19, 394-399.
- MAETZLER, W. & HAUSDORFF, J. M. 2012. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27, 627-633.
- MAHLKNECHT, P., SEPPI, K., FRAUSCHER, B., KIECHL, S., WILLEIT, J., STOCKNER, H., DJAMSHIDIAN, A., NOCKER, M., RASTNER, V., DEFRANCESCO, M., RUNGGER, G., GASPERI, A., POEWE, W. & HÖGL, B. 2015. Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: A population-based study. *Movement Disorders*, 30, 1417-1421.
- MANYAM, B. V. 1990. Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": Ancient Indian medical treatise. *Movement Disorders*, 5, 47-48.

- MARDER, K., TANG, M.-X., MEJIA, H., ALFARO, B., COTE, L., LOUIS, E., GROVES, J. & MAYEUX, R. 1996. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives. *Neurology*, 47, 155-160.
- MAREK, K. & JENNINGS, D. 2009. Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology*, 72, S21-S26.
- MARKESBERY, W. R., JICHA, G. A., LIU, H. & SCHMITT, F. A. 2009. Lewy Body Pathology in Normal Elderly Subjects. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 68, 816-822.
- MIELKE, C. & KRÜGER, K. 2013. Aktuelles zu den genetischen Ursachen der Parkinson-Krankheit: Implikationen für die molekulare Pathogenese und Diagnostik. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 15, 16-19.
- MIJAJLOVIC, M. D., TSIVGOULIS, G. & STERNIC, N. 2014. Transcranial brain parenchymal sonography in neurodegenerative and psychiatric diseases. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 33, 2061-2068.
- MOLANO, J. R., BOEVE, B. F., ROBERTS, R. O., GEDA, Y. E., CHRISTIANSON, T. J., KNOPMAN, D. S., SMITH, G. E., IVNIK, R. J., PANKRATZ, V. S. & SILBER, M. H. Frequency of sleep disorders in the community-dwelling elderly: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 2009. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA, A107-A107.
- MORRISH, P., RAKSHI, J., BAILEY, D., SAWLE, G. & BROOKS, D. 1998. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F] dopa PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 64, 314-319.
- MOVEMENT DISORDER SOCIETY 2003. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 18, 738.
- NOYCE, A. J., BESTWICK, J. P., SILVEIRA-MORIYAMA, L., HAWKES, C. H., GIOVANNONI, G., LEES, A. J. & SCHRAG, A. 2012. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of neurology*, 72, 893-901.
- NOYCE, A. J., LEES, A. J. & SCHRAG, A.-E. 2016. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2015-311890.
- O'SULLIVAN, S. S., WILLIAMS, D. R., GALLAGHER, D. A., MASSEY, L. A., SILVEIRA-MORIYAMA, L. & LEES, A. J. 2008. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Movement Disorders*, 23, 101-106.
- OERTEL, W. & SCHULZ, J. B. 2016. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *Journal of Neurochemistry*, 139, 325-337.
- OERTEL, W. H., DEUSCHL, G., POEWE, W., BARTSCH, T., BÖSCH, S., BRUGGER, F., BÜRK, K., DEPBOYLU, C., DODEL, R., EGGERT, K., GRANATA, R., HAMER, H. M., HERZOG, J., HÖGL, B., HÖGLINGER, G., KLEBE, S., MAYER, G., MÖLLER, J. C., MÜNCHAU, A., NOWAK, M., RAETHJEN, J., SCHERFLER, C., SEPPI, K., STAMELOU, M., STOCKNER, H., STRZELCZYK, A., TRENKWALDER, C., UNGER, M.

- M., VOLKMANN, J., WASNER, G., WENNING, G. K. & WITT, K. 2012. Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. 2012 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- OLANOW, C. W., KIEBURTZ, K., ODIN, P., ESPAY, A. J., STANDAERT, D. G., FERNANDEZ, H. H., VANAGUNAS, A., OTHMAN, A. A., WIDNELL, K. L. & ROBIESON, W. Z. 2014. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet Neurology*, 13, 141-149.
- OLANOW, C. W., RASCOL, O., HAUSER, R., FEIGIN, P. D., JANKOVIC, J., LANG, A., LANGSTON, W., MELAMED, E., POEWE, W. & STOCCHI, F. 2009. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 361, 1268-1278.
- OLANOW, C. W., RAYMOND, T. B., BAUMANN, L. T., FACTOR, S., BOULIS, N., STACY, M., TURNER, A. D., MARKS, W., LARSON, P. & STARR, A. P. 2015. Gene delivery of neurturin to putamen and substantia nigra in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled trial. *Annals of neurology*, 78, 248-257.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- 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, 331-339.
- ONOFRI, M., THOMAS, A., D'ANDREAMATTEO, G., IACONO, D., LUCIANO, A., DI ROLLO, A., DI MASCIO, R., BALLONE, E. & DI IORIO, A. 2002. Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. *Neurological Sciences*, 23, s91-s94.
- OUDIETTE, D., LEU-SEMENESCU, S., ROZE, E., VIDAILHET, M., DE COCK, V. C., GOLMARD, J.-L. & ARNULF, I. 2012. A motor signature of REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, 27, 428-431.
- PAGANO, G., FERRARA, N., BROOKS, D. J. & PAVESE, N. 2016. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*, 86, 1400-1407.
- PARKINSON, J. 1817. An essay on the shaking palsy (Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones). London.
- PARKKINEN, L., PIRTTILÄ, T. & ALAFUZOFF, I. 2008. Applicability of current staging/categorization of α -synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta neuropathologica*, 115, 399-407.
- PEDERSEN, K., LARSEN, J., TYSNES, O. & ALVES, G. 2013. Prognosis of mild cognitive impairment in early parkinson disease: The norwegian parkwest study. *JAMA Neurology*, 70, 580-586.
- PEDERSEN, K. F., LARSEN, J. P., TYSNES, O.-B. & ALVES, G. 2017. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*, 88, 767-774.
- PFEIFFER, R. F. 2003. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2, 107-116.
- PFEIFFER, R. F. 2009. Neuroinflammation and Parkinson disease: The silent battleground. *Neurology*, 73, 1434-1435.

- PICILLO, M., NICOLETTI, A., FETONI, V., GARAVAGLIA, B., BARONE, P. & PELLECCIA, M. T. 2017. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *Journal of Neurology*, 1-25.
- POECK, K. & HACKE, W. 2006. Neurologie. 12., aktualisierte und erweiterte Auflage. Springer, Heidelberg, S.
- POSTUMA, R., GAGNON, J.-F., ROMPRÉ, S. & MONTPLAISIR, J. 2010a. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, 74, 239-244.
- POSTUMA, R., GAGNON, J., VENDETTE, M., FANTINI, M., MASSICOTTE-MARQUEZ, J. & MONTPLAISIR, J. 2009. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72, 1296-1300.
- POSTUMA, R. B., AARSLAND, D., BARONE, P., BURN, D. J., HAWKES, C. H., OERTEL, W. & ZIEMSEN, T. 2012. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27, 617-626.
- POSTUMA, R. B. & BERG, D. 2016. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 12, 622-634.
- POSTUMA, R. B., BERG, D., STERN, M., POEWE, W., OLANOW, C. W., OERTEL, W., OBESO, J., MAREK, K., LITVAN, I. & LANG, A. E. 2015a. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30, 1591-1601.
- POSTUMA, R. B., GAGNON, J.-F., BERTRAND, J.-A., MARCHAND, D. G. & MONTPLAISIR, J. Y. 2015b. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder Preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84, 1104-1113.
- POSTUMA, R. B., GAGNON, J. & MONTPLAISIR, J. 2010b. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp. 2009.174748.
- POSTUMA, R. B., IRANZO, A., HOGL, B., ARNULF, I., FERINI-STRAMBI, L., MANNI, R., MIYAMOTO, T., OERTEL, W., DAUVILLIERS, Y. & JU, Y. E. 2015c. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Annals of neurology*, 77, 830-839.
- PÖTZSCH, O. & RÖßGER, F. 2015. Bevölkerung Deutschlands bis 2060–13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. *Statistisches Bundesamt: Wiesbaden*.
- RECHTSCHAFFEN, A. & KALES, A. 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.
- REIJNDERS, J. S., EHRT, U., WEBER, W. E., AARSLAND, D. & LEENTJENS, A. F. 2008. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 183-189.
- RIHMER, Z., GONDA, X. & DÖME, P. 2014. Depression in Parkinson's disease. *IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE/CLINICAL NEUROSCIENCE*, 67, 229-236.
- ROMENETS, S. R., GAGNON, J. F., LATREILLE, V., PANNISET, M., CHOUINARD, S., MONTPLAISIR, J. & POSTUMA, R. B. 2012. Rapid

- eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27, 996-1003.
- ROSS, G. W., ABBOTT, R. D., PETROVITCH, H., TANNER, C. M., DAVIS, D. G., NELSON, J., MARKESBERY, W. R., HARDMAN, J., MASAKI, K. & LAUNER, L. 2006. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Movement disorders*, 21, 2062-2067.
- ROSS, G. W., PETROVITCH, H., ABBOTT, R. D., NELSON, J., MARKESBERY, W., DAVIS, D., HARDMAN, J., LAUNER, L., MASAKI, K., TANNER, C. M. & WHITE, L. R. 2004. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Annals of Neurology*, 56, 532-539.
- ROSS, G. W., PETROVITCH, H., ABBOTT, R. D., TANNER, C. M., POPPER, J., MASAKI, K., LAUNER, L. & WHITE, L. R. 2008. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 63, 167-173.
- SATO, K., HATANO, T., YAMASHIRO, K., KAGOHASHI, M., NISHIOKA, K., IZAWA, N., MOCHIZUKI, H., HATTORI, N., MORI, H. & MIZUNO, Y. 2006. Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Movement disorders*, 21, 1384-1395.
- SCHELOSKY, L. & POEWE, W. 1994. Life expectancy and disability in Parkinson disease. *Versicherungsmedizin/herausgegeben von Verband der Lebensversicherungs-Unternehmen eV und Verband der Privaten Krankenversicherung eV*, 46, 119-122.
- SCHENCK, C. H., BUNDLIE, S. R. & MAHOWALD, M. W. 1996. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology*, 46, 388-393.
- SCHENCK, C. H., MONTPLAISIR, J. Y., FRAUSCHER, B., HOGL, B., GAGNON, J. F., POSTUMA, R., SONKA, K., JENNUM, P., PARTINEN, M., ARNULF, I., COCHEN DE COCK, V., DAUVILLIERS, Y., LUPPI, P. H., HEIDBREder, A., MAYER, G., SIXEL-DÖRING, F., TRENKWALDER, C., UNGER, M., YOUNG, P., WING, Y. K., FERINI-STRAMBI, L., FERRI, R., PLAZZI, G., ZUCCONI, M., INOUE, Y., IRANZO, A., SANTAMARIA, J., BASSETTI, C., MÖLLER, J. C., BOEVE, B. F., LAI, Y. Y., PAVLOVA, M., SAPER, C., SCHMIDT, P., SIEGEL, J. M., SINGER, C., ST LOUIS, E., VIDENOVIC, A. & OERTEL, W. 2013. Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy—a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. *Sleep Medicine*, 14, 795-806.
- SFORZA, E., KRIEGER, J. & PETIAU, C. 1997. REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep medicine reviews*, 1, 57-69.
- SIDEROWF, A., JENNINGS, D., CONNOLLY, J., DOTY, R. L., MAREK, K. & STERN, M. B. 2007. Risk factors for Parkinson's disease and impaired olfaction in relatives of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, 2249-2255.

- SIDEROWF, A., JENNINGS, D., EBERLY, S., OAKES, D., HAWKINS, K. A., ASCHERIO, A., STERN, M. B. & MAREK, K. 2012. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome study. *Movement Disorders*, 27, 406-412.
- SIDRANSKY, E., NALLS, M. A., AASLY, J. O., AHARON-PERETZ, J., ANNESI, G., BARBOSA, E. R., BAR-SHIRA, A., BERG, D., BRAS, J. & BRICE, A. 2009. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 361, 1651-1661.
- SIXEL-DÖRING, F., SCHWEITZER, M., MOLLENHAUER, B. & TRENKWALDER, C. 2011a. Intraindividual variability of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a comparative assessment using a new REM sleep behavior disorder severity scale (RBDSS) for clinical routine. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 7, 75.
- SIXEL-DÖRING, F., TRAUTMANN, E., MOLLENHAUER, B. & TRENKWALDER, C. 2011b. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, 77, 1048-1054.
- SIXEL-DÖRING, F., TRAUTMANN, E., MOLLENHAUER, B. & TRENKWALDER, C. 2014. Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? *Sleep*, 37, 431.
- SMITH, K. M. & DAHODWALA, N. 2014. Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders. *Experimental neurology*, 259, 44-56.
- 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. *Movement disorders*, 19, 1196-1202.
- STEFANI, A., GABELIA, D., MITTERLING, T., POEWE, W., HÖGL, B. & FRAUSCHER, B. 2015. A Prospective Video-Polysomnographic Analysis of Movements during Physiological Sleep in 100 Healthy Sleepers. *Sleep*, 38, 1479-1487.
- STERN, M. B., DOTY, R., DOTTI, M., CORCORAN, P., CRAWFORD, D., MCKEOWN, D., ADLER, C., GOLLOMP, S. & HURTIG, H. 1994. Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology*, 44, 266-266.
- STIASNY-KOLSTER, K., DOERR, Y., MÖLLER, J., HÖFFKEN, H., BEHR, T., OERTEL, W. & MAYER, G. 2005. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for α -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, 128, 126-137.
- STIASNY-KOLSTER, K., MAYER, G., SCHÄFER, S., MÖLLER, J. C., HEINZEL-GUTENBRUNNER, M. & OERTEL, W. H. 2007. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument. *Movement disorders*, 22, 2386-2393.
- SVENNINGSSON, P., WESTMAN, E., BALLARD, C. & AARSLAND, D. 2012. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*, 11, 697-707.

- SWICK, T. J. 2012. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Parkinson's Disease*, 2012.
- SZEWCZYK-KROLIKOWSKI, K., TOMLINSON, P., NITHI, K., WADE-MARTINS, R., TALBOT, K., BEN-SHLOMO, Y. & HU, M. T. 2014. The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. *Parkinsonism & related disorders*, 20, 99-105.
- TAKATSU, H., NISHIDA, H., MATSUO, H. & WATANABE, S. 2000. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *The Journal of Nuclear Medicine*, 41, 71.
- TAN, L. C. S. 2012. Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18, Supplement 1, S74-S76.
- TANDBERG, E., LARSEN, J. P. & KARLSEN, K. 1998. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 13, 895-899.
- THORPY, M. J. 2004. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Clinical cornerstone*, 6, S7-S15.
- TIPPMANN-PEIKERT, M., BOEVE, B. F. & KEEGAN, B. M. 2006. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*, 66, 1277-1279.
- TISSINGH, G., BERENDSE, H., BERGMANS, P., DEWAARD, R., DRUKARCH, B., STOOFF, J. & WOLTERS, E. C. 2001. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Movement Disorders*, 16, 41-46.
- TOLOSA, E., GAIG, C., SANTAMARÍA, J. & COMPTA, Y. 2009. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*, 72, S12-S20.
- TOOMSOO, T., LIEPELT-SCARFONE, I., KERNER, R., KADASTIK-EERME, L., ASSER, T., RUBANOVITS, I., BERG, D. & TABA, P. 2016. Substantia Nigra Hyperechogenicity: Validation of Transcranial Sonography for Parkinson Disease Diagnosis in a Large Estonian Cohort (vol 35, pg 17, 2016). *JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE*, 35, 1614-1614.
- TRENKWALDER, C., KOHNEN, R., HÖGL, B., METTA, V., SIXEL-DÖRING, F., FRAUSCHER, B., HÜLSMANN, J., MARTINEZ-MARTIN, P. & CHAUDHURI, K. R. 2011. Parkinson's disease sleep scale—validation of the revised version PDSS-2. *Movement Disorders*, 26, 644-652.
- TRÉTIAKOFF, C. 1919. *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson.*
- TWELVES, D., PERKINS, K. S. M. & COUNSELL, C. 2003. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18, 19-31.
- VAN DEN EEDEN, S. K., TANNER, C. M., BERNSTEIN, A. L., FROSS, R. D., LEIMPETER, A., BLOCH, D. A. & NELSON, L. M. 2003. Incidence of

- Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 157, 1015-1022.
- VELSEBOER, D. C., DE HAAN, R. J., WIELING, W., GOLDSTEIN, D. S. & DE BIE, R. M. 2011. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 17, 724-729.
- WALTER, U. 2009. Transcranial brain sonography findings in Parkinson's disease: implications for pathogenesis, early diagnosis and therapy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9, 835-846.
- WALTER, U., BEHNKE, S., EYDING, J., NIEHAUS, L., POSTERT, T., SEIDEL, G. & BERG, D. 2007a. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound in medicine & biology*, 33, 15-25.
- WALTER, U., HEILMANN, R., KAULITZ, L., JUST, T., KRAUSE, B. J., BENECKE, R. & HÖPPNER, J. 2015. Prediction of Parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study. *Journal of Neural Transmission*, 122, 789-797.
- WALTER, U., HOEPFNER, J., PRUDENTE-MORRISSEY, L., HOROWSKI, S., HERPERTZ, S. C. & BENECKE, R. 2007b. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain*, 130, 1799-1807.
- WALTER, U., KLEIN, C., HILKER, R., BENECKE, R., PRAMSTALLER, P. P. & DRESSLER, D. 2004. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Movement disorders*, 19, 1445-1449.
- 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. *Journal of neural transmission*, 109, 191-196.
- WINDER-RHODES, S. E., EVANS, J. R., BAN, M., MASON, S. L., WILLIAMS-GRAY, C. H., FOLTYNIE, T., DURAN, R., MENCACCI, N. E., SAWCER, S. J. & BARKER, R. A. 2013. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain*, 136, 392-399.
- WIRDEFELDT, K., ADAMI, H.-O., COLE, P., TRICHOPOULOS, D. & MANDEL, J. 2011. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, 26, 1.
- WITTCHEN, H.-U., JACOBI, F., KLOSE, M. & RYL, L. 2010. Themenheft 51" Depressive Erkrankungen".
- WOOTEN, G., CURRIE, L., BOVBJERG, V., LEE, J. & PATRIE, J. 2004. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, 637-639.
- XIAO, Q., CHEN, S. & LE, W. 2014. Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30, 134-140.
- XIROMERISIOU, G., DARDIOTIS, E., TSIMOURTOU, V., KOUNTRA, P. M., PATERAKIS, K. N., KAPSALAKI, E. Z., FOUNTAS, K. N. & HADJIGEORGIOU, G. M. 2010. Genetic basis of Parkinson disease. *Neurosurgical focus*, 28, E7.

- XU, J., GONG, D., MAN, C. & FAN, Y. 2014. Parkinson's disease and risk of mortality: meta-analysis and systematic review. *Acta neurologica Scandinavica*, 129, 71-79.
- ZHANG, Z., DONG, Z. & ROMÁN, G. C. 2006. Early descriptions of parkinson disease in ancient china. *Archives of Neurology*, 63, 782-784.
- ZHU, Y., WANG, B., TAO, K., YANG, H., WANG, Y., ZHOU, T., YANG, Y., YUAN, L., LIU, X. & DUAN, Y. 2017. Iron accumulation and microglia activation contribute to substantia nigra hyperechogenicity in the 6-OHDA-induced rat model of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 36, 76-82.
- ZULLEY, J. & HAJAK, G. 2005. Grundlegendes Wissen über den Schlaf. *Verhaltenstherapie*, 15, 212-218.

8 Beitrag der Promovendin

Die Konzeption der PMMP-Studie erfolgte durch Frau Prof. Dr. med. D. Berg und Frau PD Dr. rer. nat. I. Liepelt-Scarfone in Zusammenarbeit mit dem Sponsor. Insgesamt waren sechs Doktoranden unter Betreuung von Frau PD Dr. rer. nat. I. Liepelt-Scarfone in den Jahren 2009 und 2010 an der Organisation und Durchführung der Studie beteiligt. Während dieser Zeit wurden 100 Probanden im Rahmen einer zweitägigen Visite untersucht, davon ca. 35 Probanden von der Promovendin der vorliegenden Dissertation. Bei 35 Studienteilnehmern wurde zusätzlich eine zweistündige Kontrollvisite erhoben, wobei die Promovendin knapp 20 Probanden selbst untersuchte. Der Aufgabebereich der Doktoranden umfasste die Planung, Terminvereinbarung und Organisation des Studienablaufes sowie die Einbestellung der Probanden. Zudem waren die Promovenden für die korrekte und vollständige Dokumentation der Daten und die eigenständige Durchführung folgender Untersuchungen verantwortlich: Anamnese, Blutentnahme, Neuropsychologische Leistungserhebung, Bewegungsanalysen und Tests zur Ermittlung der Riechleistung. Die Anleitung in der Handhabung und Montage des SOMNOscreen™ plus Gerätes oblag ebenfalls den Promovenden. Sie standen diesbezüglich für telefonische Rücksprachen jederzeit, auch während der Nacht zur Verfügung. Bei Problemen, die telefonisch nicht geklärt werden konnten, war es Aufgabe der Doktoranden die Studienteilnehmer zu Hause zu besuchen. Alle bildgebenden Verfahren sowie die neurologische Untersuchung wurden von Fachangestellten des UKT durchgeführt. Für die vorliegende Arbeit wertete die Promovendin die von Januar bis Dezember 2009 erhobenen Schlafanalysedaten aus. Sie war in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Y. Weber und Herrn Prof. Dr. W. Mätzler auch maßgeblich daran beteiligt, Auswertungskriterien sowohl für die Definition von REM- und NonREM-Epochen als auch für die Bewertung der REM-Epochen als aton bzw. nicht aton festzulegen. Aufgrund unvorhersehbarer Mehrarbeit wurde ein Teil der Schlafanalysedaten von der Promovendin und Natalie Philipp im Rahmen einer Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft ausgewertet.

Neben der vorliegenden Arbeit sind folgende weitere Dissertationen aus der Studie hervorgegangen (Erhebungszeitraum 2009 und 2010):

Bormann, Christian Niklas (2015):

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

Heim, Madeleine Sarah (2015):

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

Müller, Katharina Brigitte (2013):

Analyse charakteristischer Merkmale in der prämotorischen Phase von Morbus Parkinson

Philipp, Natalie (2015):

Die REM-Schlafstörung als Früh- und Progressionsmarker der Parkinsonerkrankung

Aus dem Erhebungszeitraum ab 2011 entstanden die hiernach aufgelisteten Arbeiten:

Brändle, Barbara Elisabeth (2017):

Ausprägung und Veränderungen klinischer Marker in der Frühphase des Morbus Parkinson

Kleinhans, Sebastian Matthias (2014):

Dual Tasking-Aspekte bei Hochrisiko-Personen für das idiopathische Parkinsonsyndrom

Ich versichere, das Manuskript selbstständig, unter Anleitung von Frau PD Dr. rer. nat. I. Liepelt-Scarfone verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 15. April 2018

Katharina Greulich

9. Danksagung

Mit Vollendung meiner Dissertation möchte ich all den Personen, die am Gelingen der Arbeit einen maßgeblichen Anteil hatten, ein herzliches Dankeschön sagen.

Allen voran seien an dieser Stelle die Probanden der PMMP-Studie erwähnt. Viele hatten einen weiten Anreiseweg. Alle opferten ihre Freizeit für die Wissenschaft. Ich danke Ihnen für Ihren beherzten Einsatz. Ohne Sie hätte meine Dissertation nicht entstehen können.

Danke von Herzen an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg. Ihr unermüdliches Engagement als Ärztin, Lehrende, Forschungsgruppenleiterin und Wissenschaftlerin ist wahrlich beeindruckend. Allen Bereichen widmen Sie sich voller Herzblut und haben jederzeit ein offenes Ohr für Fragen, Sorgen und Probleme Ihrer „Schützlinge“. Es war mir eine große Ehre Sie kennenzulernen.

Ein besonderes Dankeschön gebührt Frau PD Dr. rer. nat. Inga Liepelt-Scarfone. Du hast mich von Beginn an bis hin zur Verteidigung meiner Doktorarbeit unablässig begleitet, angeleitet, motiviert und bist mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Ich konnte Dich immer um Hilfe bitten, wenn ich nicht weiter wusste, sei es telefonisch, per Mail oder im persönlichen Gespräch. Für all das bin ich Dir unendlich dankbar.

Für die Mithilfe bei der Auswertung möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Yvonne Weber und Herrn Prof. Dr. med. Walter Mätzler bedanken. Ein weiteres Dankeschön gebührt dem Ärzteteam, den wissenschaftlichen Mitarbeitern und dem Pflegepersonal der Schwerpunktambulanz für neurodegenerative Erkrankungen des UKT, die uns bei der Datenerhebung unterstützt und immer für einen reibungslosen Untersuchungsablauf gesorgt haben.

Meinen Kommilitonen Madeleine Heim, Natalie Philipp und Friedrich Pieper danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Studienplanung, -organisation

und -durchführung. Es war eine intensive und großartige Zeit, die ich mit euch zusammen erleben durfte.

Zu guter Letzt Dankeschön von Herzen an meinen Mann Thomas, meine Eltern Ute und Wolfgang und meinen Bruder Sebastian. Egal für welchen Weg ich mich in meinem Leben entschieden habe, ihr habt mich immer uneingeschränkt unterstützt, mich motiviert und wart stets an meiner Seite. Ohne euch wäre ich nicht dort, wo ich jetzt bin und hätte niemals das erreicht, was ich bisher erreichen konnte. Ich weiß, dass ich auch weiterhin immer auf euch zählen kann und bin euch für alles unendlich dankbar.