

Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Direktor Herr Prof. Dr. med. A. Storch

Asymmetrie von periodischen Beinbewegungen im Schlaf bei
Patienten mit einem Idiopathischen Parkinson-Syndrom

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Theresa Maria Flemming

aus Zweibrücken

Rostock 2020

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Johann-Christian Virchow
Universitätsmedizin Rostock
Abteilung für Pneumologie/Interdisziplinäre Internistische
Intensivstation
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Alexander Storch
Universitätsmedizin Rostock
Abteilung für Neurologie
3. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder
Paracelsus-Elena Klinik Kassel
Abteilung für Neurologie

Jahr der Einreichung: 2020

Jahr der mündlichen Prüfung: 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Das Idiopathische Parkinson-Syndrom.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms.....	1
1.1.2 Symptomatik und Therapie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms	2
1.1.3 Lateralität der Parkinson-Symptomatik.....	4
1.2 Das Restless Legs Syndrom	6
1.2.1 Epidemiologie und Pathophysiologie des Restless Legs Syndroms	6
1.2.2 Symptomatik des Restless Legs Syndroms	7
1.2.3 Therapie des Restless Legs Syndroms.....	8
1.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen.....	8
1.3.1 Epidemiologie und Pathophysiologie der Schlafapnoe	8
1.3.2 Symptomatik und Therapie der Schlafapnoe.....	10
1.4 Periodische Beinbewegungen im Schlaf	11
1.4.1 Epidemiologie und Pathophysiologie periodischer Beinbewegungen im Schlaf.....	11
1.4.2 Symptomatik und Therapie periodischer Beinbewegungen im Schlaf	16
1.4.3 Lateralität periodischer Beinbewegungen im Schlaf	17
1.5 Zielsetzung der Arbeit	19
2 Patienten und Methodik.....	20
2.1 Auswahl der Patienten	20
2.2 Untersuchungsablauf	21
2.3 Polysomnographie	22
2.4 Auswertung	25
2.5 Statistische Auswertung.....	26
3 Ergebnisse	29
3.1 Klinische und demographische Daten der Studienpopulationen.....	29
3.2 Periodische Beinbewegungen im Schlaf im Seitenvergleich.....	35
3.3 Asymmetrie der PLMS	36
3.4 Korrelation zwischen der Lateralität periodischer Beinbewegungen im Schlaf und der Lateralität der Parkinson-Symptomatik	38
3.5 Multivariate Regressionsanalyse periodischer Beinbewegungen im Schlaf.....	39
4 Diskussion.....	42
4.1 Diskussion der statistischen Kenngrößen.....	42
4.2 Limitationen der Arbeit	45
4.3 Ausblick	46

5	Zusammenfassung	47
6	Thesen	48
7	Literaturverzeichnis	50
8	Abbildungsverzeichnis.....	62
9	Tabellenverzeichnis.....	63
10	Anhang.....	64
10.1	American Academy of Sleep Medicine Manual 2.0.....	64
10.2	Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr 1967	65
10.3	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).....	66
10.4	Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI).....	77
10.5	United Kingdom's Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria.....	82
11	Eidesstattliche Erklärung	83
12	Danksagung	84
13	Lebenslauf.....	85

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index (n/h - Anzahl der Atemaussetzer (Apnoen und Hypopnoen)/Stunde Schlaf
APAP	Automatic Positive Airway Pressure
Auto-BiPAP	Automatic Bilevel Positive Airway Pressure
BiPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CAP	Cyclic Alternating Pattern
COMT-Hemmer	Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ICSD	International Classification of Sleep Disorders - Klassifikationssystem für Schlafstörungen
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson)
IRLSSG	International RLS Study Group - Internationale RLS-Studiengruppe
LM	Leg Movement - Beinbewegung im Schlaf
LMR	Leg Motor Restlessness - Motorische Unruhe der Beine
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Scale
NMS	Nicht-motorische Symptome
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positive Airway Pressure - Überdruckbeatmung
PLM-Arousal Index	Anzahl an PLM-Arousals pro Gesamtschlafzeit (n/h)
PLM-Index	Anzahl der PLMS pro Stunde Schlafzeit (n/h)
PLMS	Periodic Limb Movements in Sleep - Periodische Beinbewegungen im Schlaf
PLMW	Periodic Limb Movements in Wakefulness - Periodische Beinbewegungen im Wachzustand
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index - Schlaffragebogen zur Schlafqualität
RaSPar-Studie	Studie zur Untersuchung des Einflusses von R asagilin auf S chlafstörungen bei Patienten mit Morbus P arkinson (IIT-Studie)

RDI	Respiratory Disturbance Index (n/h) - Anzahl der Atemaussetzer (Apnoen, respiratorische Weckreaktionen und Hypopnoen)/Stunde Schlaf (n/h)
RERA	Respiratory Effort Related Arousals - durch Atemanstrengung induzierte Weckreaktion (n/h)
RLS	Restless Legs Syndrom - Syndrom der unruhigen Beine
RLS – DI	Restless Legs Diagnose Index
SDB	Sleep Disordered Breathing - Schlaf-assoziierte Atmungsstörungen
SNA	Sympathisches Nervensystem
SPT	„Sleep Period Time“ - Schlafperiode, definiert als Zeit nach dem ersten Einschlafen bis zum Erwachen
TST	„Total Sleep Time“ - Gesamtschlafzeit, abzüglich der Wachzeiten in Minuten, Beginn nach dem ersten Einschlafen
TIB	„Time In Bed“ - gesamte im Bett verbrachte Zeit einschließlich Wachphasen zwischen „Licht aus“ und „Licht an“
UKBB	United Kingdom`s Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria - Diagnosekriterien für M. Parkinson
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale - Skala zur Einschätzung der Krankheitsausprägung bei Parkinson-Patienten
ZSA	Zentrale Schlafapnoe

1 Einleitung

1.1 Das Idiopathische Parkinson-Syndrom

1.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms

Das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine der bekanntesten und häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen weltweit. Bereits im Jahre 1817 wurde die auch als Schüttellähmung bekannte Erkrankung von dem englischen Arzt James Parkinson in „*An Essay on the Shaking Palsy*“ beschrieben (Parkinson, 2002). Die Prävalenz der Erkrankung beträgt ca. 0,3 % in der Gesamtbevölkerung (Lang & Lozano, 1998), wobei sich ca. 400.000 Betroffene in Deutschland finden (Heinzel et al., 2018). Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz und beträgt ab einem Alter über 65 Jahren ca. 3 % (Lang & Lozano, 1998). Die Ätiologie des Morbus Parkinson ist bis heute nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass die gestörte Signaltransmission in der Basalganglienschleife auf den Untergang dopaminerger Neurone in der pars compacta der Substantia nigra zurückzuführen ist. Ab einem Verlust von ca. 50 - 70 % der dopaminerger Neurone werden Patienten mit motorischen Symptomen symptomatisch (Djaleddi, Ziv & Melamed, 2006). Initial ist typischerweise das olfaktorische und gastro-intestinale System von den pathologischen Veränderungen betroffen, was zu Riechstörungen und Störungen der Magen-Darm-Motilität führt. Nach dem pathoanatomischen Stadienmodell nach Braak kommt es anschließend zu einem Befall des unteren Hirnstamms unter Mitbeteiligung der Medulla oblongata und des Pons und schließlich zur Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und zur Ausbreitung auf kortikale Strukturen (Del Tredici & Braak, 2016). Das beschriebene Ausbreitungsmuster erklärt, warum nicht-motorische Symptome, wie die Hyposmie oder Schlafstörungen, vor den motorischen Symptomen, wie Rigor, Tremor und Akinese, auftreten (Del Tredici & Braak, 2016).

Beim IPS finden sich neben der Degeneration dopaminerger Neurone Ablagerungen, sogenannte Lewy-Körperchen, die Synuclein und Ubiquitin enthalten. Neuropathologische Untersuchungen zeigen eine erhöhte Akkumulation von Synuclein mit Voranschreiten der Erkrankung, wobei von einer gestörten Akkumulation bzw. einem verminderten Abbau des Synucleins ausgegangen wird. Hierbei weisen tierexperimentelle Daten darauf hin, dass diese Synuclein-Ablagerungen toxische Wirkungen auf die Neurone haben und somit - neben anderen Mechanismen - für deren Degeneration (mit)verantwortlich sein könnten (Patterson et al., 2019). Lewy-Körperchen finden sich dabei unter anderem im Hirnstamm, Thalamus, Hypothalamus und der Amygdala (Kalaitzakis, Gentleman & Pearce, 2013).

Synuclein-Ablagerungen in schlafregulierenden Hirnzentren, wie z. B. dem Locus coeruleus oder den Raphe-Kernen, scheinen zusätzlich Einfluss auf die Entstehung von Schlaf-Verhaltensstörungen zu haben (Kalaitzakis et al., 2013).

Bei der Genese des IPS wird unter anderem auch der Einfluss von Umweltfaktoren und der Genetik untersucht. Mehrere Mutationen im PARK 1-18 Gen wurden bereits identifiziert, die an der Entstehung eines hereditären Parkinson-Syndroms beteiligt sind (Djaldetti et al., 2006). Das IPS ist allerdings am häufigsten.

Vom IPS werden sogenannte atypische Parkinson-Syndrome, wie z. B. die Multisystematrophie vom Parkinson-Typ (MSA-P), die Progressive Supranukleäre Blickparese, die Kortikobasale Degeneration und Lewy-Body-Demenz, abgegrenzt. Bei den atypischen Parkinson-Syndromen kommt es neben den genannten degenerativen Veränderungen in den Basalganglien zum Befall weiterer Regionen mit der Folge einer autonomen Dysregulation bei der MSA-P oder vertikalen Blickparese bei der Progressiven Supranukleären Blickparese. Atypische Parkinson-Syndrome sprechen dabei typischerweise schlecht auf eine Therapie mit L-Dopa an.

1.1.2 Symptomatik und Therapie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms

Im Verlauf der Erkrankung treten eine Reihe von motorischen sowie nicht-motorischen Symptomen auf. Definitionsgemäß leiden IPS-Patienten initial unter asymmetrisch motorischen Symptomen. Zu den Leitsymptomen gehören dabei der Rigor, der Tremor und die Akinese. Abhängig von der führenden Symptomatik unterscheidet man zwischen einem Tremordominanz-, Akinetisch-rigiden und Äquivalenz-Typ, wobei in Abhängigkeit von dem vorliegenden Subtyp ein unterschiedlich hohes Risiko für die Entstehung von Komplikationen besteht (Aleksovski, Miljkovic, Bravi & Antonini, 2018). Zudem scheinen die Subtypen mit einem unterschiedlichen Verlauf assoziiert zu sein: Patienten mit einem Tremor-dominanten IPS haben im Vergleich zu Patienten mit einem anderen Subtyp eine günstigere Prognose und zeigen ein langsames Voranschreiten der Erkrankung. In Studien zeigte sich, dass motorische Komplikationen, wie Dyskinesien, häufiger bei Patienten mit einem nicht-Tremor-dominanten Parkinson-Syndrom auftreten (Nicoletti et al., 2016). Zudem leiden die Patienten mit einem Akinetisch-rigiden oder Äquivalenz-Typ häufiger unter Depressionen und einer ausgeprägteren klinischen Symptomatik mit einem höheren Bedarf an Levodopa (Juri-Claveria, Aguirre, Viviani & Chana-Cuevas, 2007).

Die motorischen Symptome können im Verlauf beidseitig auftreten, wobei der Schweregrad variieren kann. In einer Vielzahl der Fälle bleibt eine Asymmetrie bestehen. Stellt sich im Verlauf eine Symmetrie ein, ist dies mit einer längeren Krankheitsdauer, einem höheren Patientenalter und einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert (Marinus & van Hilten,

2015). Sind beide Körperhälften betroffen, klagen Patienten über eine stärkere Beeinträchtigung im täglichen Leben. Symmetrie scheint außerdem mit einem höheren Risiko für die Entstehung eines Restless Legs Syndroms (RLS), kognitiven Defiziten bis hin zur Demenz verbunden zu sein (Marinus & van Hilten, 2015).

Derzeit gibt es mehrere Therapieansätze, die einen positiven Effekt auf die motorische Beschwerdesymptomatik haben. Allerdings kann der Krankheitsprozess bis heute nicht aufgehalten werden. Zu den konservativen Maßnahmen gehören unter anderem die Physiotherapie und logopädische Behandlung. Neben dem Einsatz konservativer Maßnahmen kommen medikamentöse Therapien zum Einsatz. Ziel der Therapie ist es, den dopaminergen Mangel beim Morbus Parkinson auszugleichen. Zu den Leitsubstanzen gehört Levodopa, das zentral zu Dopamin metabolisiert wird. Um einen Abbau des L-Dopa in der Peripherie durch die Dopa-Decarboxylase zu reduzieren, wird das Medikament stets mit einem Decarboxylase-Hemmer, wie z. B. Benserazid, kombiniert (Nagatsua & Sawadab, 2009). Wenn auch mittlerweile umstritten, so werden Dopaminagonisten bevorzugt bei Patienten vor dem 70. Lebensjahr und in Kombination mit L-Dopa eingesetzt, um das Auftreten von Dyskinesien und On-Off-Störungen zu verzögern. Präparate wie Pramipexol oder Ropinirol stimulieren dabei Dopamin-Rezeptoren und sollen aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit L-Dopa-induzierte Wirkungsschwankungen reduzieren. Monoaminoxidase-B- (MAO) und Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT) wiederum hemmen Dopamin abbauende Enzyme, wodurch die Wirkung von L-Dopa gesteigert wird. Im Rahmen einer akinetischen Krise kann der NMDA-Antagonist Amantadin zum Einsatz kommen. Amantadin führt dabei zu einer Hemmung der Glutamat-induzierten Acetylcholin-Freisetzung (Nagatsua & Sawadab, 2009). Alternativ können Pumpensysteme oder die tiefe Hirnstimulation eingesetzt werden.

Seit längerem ist bekannt, dass für viele Patienten auch die nicht-motorischen Symptome (NMS) zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen (Prakash, Nadkarni, Lye, Yong & Tan, 2016). Unter nicht-motorischen Symptomen subsumiert man z. B. Störungen der Kognition sowie psychiatrische Symptome, wie Halluzinationen, Depressionen und Schmerzen. Ebenso finden sich autonome Störungen (Djaldetti et al., 2006). Nicht-motorische Symptome können dabei auch unilateral auftreten. Schmerzen treten z. B. gehäuft auf der klinisch stärker betroffenen Seite auf (Djaldetti et al., 2006). IPS-Patienten leiden zudem sehr häufig unter Schlafstörungen. Die Prävalenz ist mit 60 - 90 % der IPS-Patienten sehr hoch (Tandberg, Larsen & Karlsen, 1998). Es wird vermutet, dass die Schlafstörungen - wie oben bereits erwähnt - zum Teil durch die Erkrankung selbst, durch Störungen in schlafregulierenden Zentren, aber auch durch die dopaminerge Medikation sowie begleitende Erkrankungen und deren Behandlung verursacht werden. Begleiterkrankungen, die dabei eine Rolle spielen, sind z. B. Schmerzen und Angst, aber auch internistische Erkrankungen wie

z. B. die arterielle Hypertonie oder primäre Schlafstörungen, wie schlafbezogene Atmungsstörungen (z. B. die obstruktive Schlafapnoe). Eine wichtige Rolle spielen auch das RLS und periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS). Ob das RLS und PLMS bei IPS gehäuft auftreten, wird aktuell noch kontrovers diskutiert (Puligheddu et al., 2014). Studien gehen von einer Prävalenz des RLS bei IPS-Patienten mit bis zu 20 % aus. Allerdings scheint es regionale Unterschiede zu geben, da die Prävalenz des RLS in der asiatischen Bevölkerung mit ca. 2 % deutlich geringer zu sein scheint als in der kaukasischen Population (Bhalsing et al., 2013). Ein Auftreten des RLS wird eher in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nach Einsetzen der motorischen Beschwerdesymptomatik (Bhalsing et al., 2013) sowie nach Beginn einer dopaminergen Therapie (Calzetti, Angelini, Negrotti, Marchesi & Goldoni, 2014) beobachtet. Sowohl PLMS als auch das Syndrom unruhiger Beine führen zu einer subjektiven Beeinträchtigung der Schlaf- und Lebensqualität der Patienten (Covassin et al., 2012). IPS-assoziierte Schlafstörungen scheinen somit durch ein Zusammenspiel aus motorischen Beschwerden, medikamentösen Nebenwirkungen sowie neurodegenerativen Veränderungen in schlafregulierenden Zentren, u. a. durch Synuclein-Ablagerungen, verstärkt zu werden.

1.1.3 Lateralität der Parkinson-Symptomatik

IPS-Patienten leiden initial unter asymmetrisch motorischen Symptomen, die im Verlauf symmetrisch werden können. Zu den motorischen Kardinalsymptomen gehören der Rigor, der Tremor und die Akinese. Die Asymmetrie der motorischen Symptomatik ist dabei mit einer kürzeren Krankheitsdauer und einem frühen Krankheitsbeginn assoziiert (Uitti, Baba, Whaley, Wszolek & Putzke, 2005). Die Relevanz der Lateralität beim Morbus Parkinson wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Es gibt Studien die nahelegen, dass die Lateralität Einfluss auf das Gehen (Pieruccini-Faria, Ehgoetz Martens, Silveira, Jones & Almeida, 2015), die Beinkraft (Frazzitta et al., 2015), die posturale Stabilität (Lahr, Pereira, Pelicioni, De Moraes & Gobbi, 2015) und das Sprechen haben könnte (Batens et al., 2015). Zudem scheint die Lateralität Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen, wie zum Beispiel einer Impuls-Kontroll-Störung, zu haben (Harris, McNamara & Durso, 2015). Unter einer Impuls-Kontroll-Störung versteht man z. B. eine Kauf-, Spiel- oder Sexsucht, die im Verlauf und vor allem als Nebenwirkung der dopaminergen Therapie auftreten kann (Weintraub & Claassen, 2017).

Die genaue Pathophysiologie, die für die Lateralität verantwortlich ist, ist derzeit unbekannt. Eine seitendifferente Degeneration der Striata wird derzeit als mögliche Ursache der Asymmetrie diskutiert. Zu Beginn eines IPS lässt sich eine beidseitige Beeinträchtigung des Striatums nachweisen, wobei eine Seite stärker betroffen ist als die andere. Im PET oder SPECT-CT lässt sich kontralateral der stärker betroffenen Seite eine verminderte striatale Funktion nachweisen (Uitti et al., 2005). Im Verlauf der Erkrankung verändert sich dies und

beide Seiten zeigen ein ähnliches Ausmaß an degenerativen Veränderungen (Nandhagopal et al., 2009). Post-mortem gelang es, bei 21 Parkinson-Patienten einen unterschiedlich starken Neuronenverlust in der Substantia nigra beider Hemisphären nachzuweisen. Kontralateral der klinisch initial stärker betroffenen Seite fiel dabei ein stärkerer Neuronenverlust auf. Daher stellt sich die Frage, ob die Substantia nigra einer Seite von Geburt an weniger Neuronen enthält bzw. anfälliger gegenüber degenerativen Veränderungen ist (Djaldetti et al., 2006).

Andere Studien konnten Defekte in der Blut-Hirn-Schranke bei Parkinson-Patienten nachweisen. Mutationen im MDR1-Gen führen vermutlich zu einer Fehlfunktion eines p-Glykoprotein und folglich einer gestörten Schrankenfunktion. Eine Studie zeigte eine erhöhte Aufnahme von 11-Carbon Verapamil, welches normalerweise über das p-Glykoprotein in der Blut-Hirn-Schranke ausgeschleust wird. Dies könnte zur Folge haben, dass Toxine auf der betroffenen Seite eine Schädigung der Substantia nigra initiieren bzw. degenerative Prozesse befördern. Die einseitige Schädigung der Blut-Hirn-Schranke könnte daher ein Erklärungsansatz für die Asymmetrie der Parkinson-Symptome sein (Kortekaas et al., 2005).

Der Einfluss genetischer Mutationen, z. B. im Synuclein, DJ-1, PINK und LRRK2 Gen, die für das Auftreten eines IPS mitverantwortlich sind, wird derzeit diskutiert. Im Rahmen oben genannter Mutationen tritt im Gegensatz zu Parkin-Mutationen gehäuft eine Seitendifferenz auf (Djaldetti et al., 2006). Der Einfluss der Händigkeit auf die Asymmetrie der IPS-Symptomatik wird derzeit noch diskutiert. Eine Theorie legt nahe, dass es bei IPS-Patienten korrelierend zur Händigkeit initial zu einem Befall der dominanten Körperhälfte kommt (Djaldetti et al., 2006). Dies zeigte sich auch in einer Untersuchung der Lateralität, bei der die stärker betroffene Seite mit der Händigkeit korrelierte (Uitti et al., 2005). Alternativ wird diskutiert, ob die Händigkeit einen protektiven Faktor darstellt, da eine stärkere motorische Beanspruchung der Hand vor degenerativen Veränderungen schützt (Djaldetti et al., 2006). Andere argumentieren, dass es vielmehr dem Zufall entspricht, welche Körperhälfte initial und stärker betroffen ist, da auch innerhalb von Familien die stärker betroffene Seite variiert (Djaldetti et al., 2006).

Letztlich ist der genaue Pathomechanismus der Lateralität der IPS-Symptomatik noch nicht abschließend geklärt und wird weiter diskutiert.

1.2 Das Restless Legs Syndrom

1.2.1 Epidemiologie und Pathophysiologie des Restless Legs Syndroms

Das Restless Legs Syndrom (RLS), auch als Willis-Ekbom-Syndrom bezeichnet, ist eine Erkrankung, die mit unangenehmen Missempfindungen und einem Bewegungsdrang der Beine oder seltener auch der Arme einhergeht (Wetter & Pollmächer, 1997). Zu den obligaten Diagnosekriterien, etabliert von der Internationalen RLS-Studiengruppe (IRLSSG), gehört ein Bewegungsdrang der Beine, welcher häufig von unangenehmen Missempfindungen begleitet wird. Obligat ist eine Besserung der Beschwerdesymptomatik durch Bewegung sowie eine Zunahme der Missempfindungen in Ruhe und eine zirkadiane Rhythmik mit Zunahme der Beschwerden am Abend bzw. in der Nacht (Allen et al., 2003).

Das RLS wurde erstmalig 1685 von Willis im Zusammenhang mit Schlafstörungen beschrieben. 1861 führte Wittmaack die Bezeichnung „anxietas tibiae“ ein. 1913 beobachtete Oppenheim erstmals ein familiär gehäuftes Auftreten der Erkrankung (Bassetti, Mauerhofer, Gugger, Mathis & Hess, 2001). Allerdings war es Herr Ekbom, der erstmalig die klinischen Krankheitsmerkmale zusammenfasste und 1945 den Begriff „Restless Legs“ einführte (Wetter & Pollmächer, 1997). Die Erkrankung beginnt meist in der dritten oder vierten Lebensdekade (Bassetti et al., 2001). Die Prävalenz der Erkrankung beträgt ca. 10 %, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (Li et al., 2015). Die Erkrankung kann dabei bilateral oder seitenbetont auftreten (Valko, Siccoli & Bassetti, 2009). Ein streng einseitiges Auftreten der Symptome konnte bisher nur vereinzelt beobachtet werden (Bassetti et al., 2001). Die Ätiologie des RLS ist derzeit noch nicht abschließend geklärt, wobei primäre Formen familiär gehäuft auftreten (Allen et al., 2003).

Ein sekundäres Auftreten des RLS wurde im Zusammenhang mit Erkrankungen, wie z. B. einer Polyneuropathie, Urämie oder medikamentösen Therapie - z. B. mit Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva - beobachtet (Rottach et al., 2008). Ein gehäuftes Auftreten wurde auch im Zusammenhang mit einem Vitamin-B12-Mangel und spinalen Läsionen, wie z. B. durch ein eingeblutetes Cavernom, beschrieben (Hamdaoui et al., 2018).

Der Eisenstoffwechsel scheint bei der Genese des RLS eine relevante Rolle zu spielen. Bei der idiopathischen Form fallen in der Substantia nigra erniedrigte Eisenspiegel und in der zerebrospinalen Flüssigkeit verminderte Ferritinspiegel auf (Li et al., 2015). Eisen gilt als Co-Faktor für die Tyrosin-Hydroxylase, welche Tyrosin zu Levodopa - der Vorstufe von Dopamin - umwandelt. Ein Dopaminmangel kann somit Folge eines Eisenmangels sein (Nagandla & De, 2013). Ein gestörter zerebraler Eisentransport und eine gestörte Interaktion zwischen dem Eisen- und dopaminergen Stoffwechsel scheinen somit bei der Ätiopathogenese eine zentrale Rolle zu spielen (Hogl & Stefani, 2017).

Beim idiopathischen RLS zeigte sich in Bildgebungsstudien mittels SPECT und PET vereinzelt eine verminderte dopaminerge striatale Rezeptorbindung als Hinweis auf eine Pathologie im dopaminergen System (Nagandla & De, 2013). Infolge des Eisenmangels können zudem eine Down-Regulation von Adenosin-A1-Rezeptoren und eine gesteigerte glutamaterge Aktivität im Thalamus beobachtet werden, die vermutlich sowohl beim RLS als auch bei PLMS zu einer gesteigerten Erregbarkeit und damit zu Hyperarousals führen (Hogl & Stefani, 2017).

Das Wissen um die Pathophysiologie der Erkrankung hilft dabei, neue Therapieansätze zu entwickeln. Ein neu diskutierter Therapieansatzpunkt ist der Protein-Tyrosin-Phosphatase-Rezeptor Typ Delta. Eine Variation des Rezeptors spielt vermutlich auf genetischer Ebene eine Rolle bei der Entstehung der Krankheit und hat eventuell Einfluss auf das Auftreten von Impulskontrollstörungen. MEIS1, BTBD9 und LBXCOR1/MAP2K5 sind weitere bekannte Gene, die mit der Erkrankung assoziiert sind (Nagandla & De, 2013). Neuere Studien legen nahe, dass neben einer genetischen Prädisposition auch die Komorbiditäten der Patienten und Umwelteinflüsse eine Rolle bei der Entstehung des RLS spielen. Einzelne Studien zeigten ein gehäuftes Auftreten des RLS bei Menschen, die in größeren Höhen leben. Die Rolle zentral hypoxischer Bahnen als auch einer peripheren Gewebehypoxie wird daher diskutiert (Hogl & Stefani, 2017).

1.2.2 Symptomatik des Restless Legs Syndroms

Patienten mit einem RLS leiden, wie bereits anhand der obligaten Diagnosekriterien aufgeführt, an einem unangenehmen Bewegungsdrang der Extremitäten. Die Beschwerden treten dabei vorwiegend an den Beinen auf, können jedoch auch die Arme oder Genitalien betreffen. Studien legen nahe, dass es bei ca. 50 % der Patienten in Assoziation zum Krankheitsprogress zu einer Beteiligung der Arme kommt (Michaud, Chabli, Lavigne & Montplaisir, 2000). Häufig kommt es begleitend zu Missempfindungen wie Brennen, Kribbeln oder sogar Schmerzempfindungen an den betroffenen Extremitäten (Allen et al., 2003). Die Beschwerden treten in Ruhephasen und vorwiegend am Abend oder in der Nacht auf. Unter mentaler oder motorischer Arbeit kommt es typischerweise zu einer Besserung der Beschwerden (Hogl & Stefani, 2017). Ein supportives Diagnosekriterium ist das Auftreten von periodischen Beinbewegungen im Schlaf. Periodische Beinbewegungen im Schlaf sind bei ca. 80 % der RLS-Patienten polysomnographisch nachweisbar und treten dabei besonders in NREM-Schlafstadien auf (Allen et al., 2003). Das RLS wird häufig mit insomnischen Beschwerden - insbesondere Ein- und Durchschlafstörungen - in Verbindung gebracht (Bassetti et al., 2001). Infolge der reduzierten Schlafqualität und oft auch des Schlafmangels leiden Patienten häufig unter Tagesmüdigkeit, Gereiztheit sowie Konzentrationsstörungen und Leistungsminderung,

was zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führt (Hogl & Stefani, 2017).

Da das RLS eine primär klinische Diagnose ist, sollte die Anamnese ausführlich erfolgen, um differentialdiagnostisch zu berücksichtigende Erkrankungen, wie Muskelkrämpfe oder Myalgien, möglichst auszuschließen.

1.2.3 Therapie des Restless Legs Syndroms

Nach klinischer Diagnosestellung des RLS, z. B. mit Hilfe des Restless Legs Diagnose Index (RLS-DI) und Schweregradbestimmung mittels der IRLSSG-Scala (Allen et al., 2003), können medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien erfolgen. Leichte Bewegung, geistige Ablenkung, Schlafhygiene sowie Kaffee- und Alkoholkarenz bzw. Reduktion des Konsums von schwarzem Tee können einen positiven Effekt auf die Erkrankung haben. Bei manchen Patienten bessern sich die Beschwerden auch durch die Einnahme von Magnesium. Die medikamentöse Therapie des RLS ist abhängig von dem Auslöser der Erkrankung. Bei einem sekundären RLS sollte die zugrundeliegende Ursache behandelt werden. Liegt demnach ein gestörter Eisenstoffwechsel vor, sollte dieser entsprechend therapiert werden. Da Studien eine höhere Prävalenz von RLS-Beschwerden im Zusammenhang mit einem Eisenmangel zeigten (Earley et al., 2014), sollte auch ein relativer Eisenmangel (Ferritin < 50 µg/l), auch wenn er nur als Begleitphänomen z. B. bei einem idiopathischen oder urämischen RLS auftritt, behandelt werden. Allerdings ist die therapeutische Relevanz einer Eisensubstitution bei gering erniedrigten Ferritinwerten nicht sicher geklärt. Ein weiterer Therapieansatz setzt am dopaminergen Stoffwechsel an (Hogl & Stefani, 2017). Derzeit zugelassene Präparate sind Levodopa (als Restex®) sowie die Dopaminagonisten Ropinirol, Rotigotin und Pramipexol (Garcia-Borreguero et al., 2013). Studien zeigten, dass Dopaminagonisten dabei überwiegend am D3-Rezeptor angreifen und somit effizienter sind als solche, die ihre Wirkung vorwiegend über den D2-Rezeptor entfalten (Ferri, 2012). Bei Versagen der dopaminergen Therapie kann der Einsatz von Opiaten, z. B. Oxycodon/Naloxon, erwogen werden (Winkelman et al., 2016). Ziel dabei ist es, die notwendige Höchstdosis so gering wie möglich zu halten.

1.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen

1.3.1 Epidemiologie und Pathophysiologie der Schlafapnoe

Schlafbezogene Atmungsstörungen beinhalten die zentrale und obstruktive Schlafapnoe, die durch nächtliche Atempausen gekennzeichnet ist. Dabei kann es zum Auftreten von Hypopnoen, Apnoen und respiratorischen Weckreaktionen (RERAs) kommen, welche eine Mindestdauer von 10 Sekunden aufweisen. Es werden unterschiedliche Formen der Apnoe unterschieden (zentrale, obstruktive, gemischte). Bei der zentralen Schlafapnoe (ZSA) liegt

eine Störung des zentralen Atemantriebes durch Veränderung der Sensitivität peripherer Chemorezeptoren an der Carotisbifurkation vor. Folglich kommt es zu einer Verschiebung der CO-Arousal-Schwelle, z. B. bei Nieren-, Herzerkrankungen oder Medikamenten-induziert (Orr, Malhotra & Sands, 2017).

Zu den am häufigsten schlafassoziierten Atmungsstörungen gehört die obstruktive Schlafapnoe (OSA). Obstruktive Atemaussetzer kommen dabei gehäuft in den ersten zwei Schlafstadien des NREM-Schlafs sowie im REM-Schlaf vor (Ferini-Strambi, Lombardi, Marelli & Galbiati, 2017). Die Diagnose erfolgt üblicherweise in einem Schlaflabor unter Auswertung polysomnographischer Daten oder ambulant mittels tragbarer kardiorespiratorischer Polygraphiegeräte. Diagnostisch wegweisend sind dabei der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und Respiratory Disturbance Index (RDI) (Health Quality, 2006), die sich darin unterscheiden, dass beim RDI zusätzlich zu den Apnoen und Hypopnoen auch noch respiratorische Weckreaktionen, die sogenannten RERAs, miteinbezogen werden, die beim AHI fehlen. Ab einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von > 5 /Stunden Schlaf (n/h) spricht man von einer leichten, bei einem AHI > 15 /h und < 30 /h von einer moderaten und ab > 30 /h von einer schwergradigen Schlafapnoe (Health Quality, 2006).

Ursache der OSA ist eine partielle oder vollständige Verlegung der oberen Atemwege und betrifft häufiger Männer als Frauen (Ferini-Strambi et al., 2017). Die Prävalenz der Erkrankung beträgt ca. 5 % (Shoib, Malik & Masoodi, 2017), wobei das Risiko mit dem Alter zunimmt (Deflandre, Gedom, Lamarque & Bertrand, 2018). Durch einen Tonusverlust der Atemwegsmuskulatur kommt es dabei zur Verlegung der oberen Atemwege. Folglich kommt es durch die abfallende Sauerstoffsättigung zu einer Aufwachreaktion, dem sogenannten Arousal (Giles et al., 2006). Diese wiederholten Arousal führen ihrerseits zu einer Störung der Schlafarchitektur mit fragmentiertem Schlafprofil sowie Abnahme der Tiefschlaf- und REM-Schlafphasen. Dies hat Einfluss auf das Wohlbefinden, die Erholbarkeit des Schlafs, aber auch auf Neurotransmitter und hormonelle Botenstoffe wie das Leptin/Ghrelin-System und das Insulin.

Der genaue Pathomechanismus der Erkrankung ist noch nicht abschließend geklärt. Studien zeigen eine multifaktorielle Genese der obstruktiven Schlafapnoe. Anatomisch bedingte Verengungen des Nasen-Rachen-Raums, z. B. durch Retrognathie, hormonelle Einflüsse oder Übergewicht, begünstigen die Entstehung von OSA (Deflandre et al., 2018). Die Adipositas ist ein wichtiger Risikofaktor, der die Entstehung der Erkrankung begünstigt. Rund 42 - 48 % der adipösen Männer und ca. 8 - 38 % der adipösen Frauen leiden an einer OSA (Dixon et al., 2005). Fettpolster im Hals- und Nackenbereich begünstigen vermutlich die Verlegung der oberen Atemwege im Schlaf. In Studien zeigte sich, dass eine Gewichtsreduktion zu einer Abnahme des AHI bzw. RDI und einer gebesserten Schlafarchitektur führt (Dixon et al., 2005).

Es scheint dabei so zu sein, dass sich beides gegenseitig bedingt, d. h., dass sowohl die Unterbrechung des physiologischen Schlafrhythmus aufgrund von Atemaussetzern die Entstehung einer Adipositas begünstigt als auch obstruktive Atemaussetzer bei Adipositas gehäuft auftreten.

Häufig leiden betroffene Patienten als Folge der OSA unter einer arteriellen Hypertonie und Diabetes mellitus. Die rezidivierenden Atempausen begünstigen, vermutlich bedingt durch oxidativen Stress, eine endotheliale Dysfunktion und die Entstehung arteriosklerotischer Plaques (Ferini-Strambi et al., 2017). Dieser Prozess wird zusätzlich durch Hypoxie-induzierte Arousals in der Nacht und eine Aktivierung des autonomen sympathischen Nervensystems begünstigt (Ferini-Strambi et al., 2017). Dies kann zu psychoorganischen Veränderungen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen. Patienten haben demnach ein erhöhtes Herzinfarkt- (Porto, Sakamoto & Salles, 2017) und Schlaganfallrisiko (Ferini-Strambi et al., 2017). Neuere Studien liefern zudem Hinweise, dass die OSA eine Rolle bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen, Kopfschmerzen und Epilepsie spielen könnte. Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen leiden zudem unter kognitiven Einschränkungen (Bubu et al., 2019). Derzeit wird noch diskutiert, ob OSA auch Einfluss auf die Entstehung einer Demenz vom Alzheimer-Typ haben könnte (Ferini-Strambi et al., 2017).

1.3.2 Symptomatik und Therapie der Schlafapnoe

Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen leiden aufgrund der Atemaussetzer häufig unter einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit, Tagesschläfrigkeit und Erschöpfung. Dies erklärt sich vor allem durch die Störung der Schlafarchitektur. Folglich schlafen Patienten am Tag häufiger ein, was eine enorme psychische Belastung darstellt und großen Einfluss auf das soziale sowie Erwerbsleben haben kann. Der kurze Tagesschlaf ist dabei nicht ausreichend erholsam, sodass Betroffene häufig stressanfälliger sind sowie unter Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen mit negativen beruflichen Folgen leiden (Health Quality, 2006). Die reduzierte Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit erhöhen zudem das Risiko für Verkehrsunfälle (Moyer, Sonnad, Garetz, Helman & Chervin, 2001). Häufig kommt es begleitend zu einer Depression.

Eine suffiziente Therapie senkt nicht nur das kardiovaskuläre Risiko, sondern hat auch erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Nach Einleitung einer entsprechenden Therapie gaben Patienten sowohl im privaten als auch im beruflichen Umfeld eine Steigerung der Lebensqualität an (Moyer et al., 2001). Der Therapieerfolg ist dabei maßgeblich von der Compliance der Patienten abhängig.

Die Therapie der OSA ist abhängig von der Pathogenese. Bei manchen Patienten reichen einfache Maßnahmen, wie eine Verhinderung der Rückenlage im Schlaf oder eine Gewichtsreduktion, aus. Eine effektive medikamentöse Therapie existiert derzeit nicht. Die nächtliche Überdruckbeatmung stellt bei mittelgradigen bis schwergradigen Befunden den Therapie-Goldstandard dar. Die Beatmung erfolgt beim Schlafen standardmäßig mithilfe eines kleinen Gerätes, das einen Überdruck generiert sowie einer nasalen oder Mund-Nasen-Maske. Die Beatmung erfolgt durch Erzeugung eines entweder konstanten Drucks (CPAP = Continuous Positive Airway Pressure), zwei verschiedener Drücke für die Ein- sowie die Ausatmung (BIPAP = Bilevel Positive Airway Pressure) oder mittels eines sich automatisch anpassenden Drucks (APAP = Automatic Positive Airway Pressure; Auto-BiPAP = Automatic Bilevel Positive Airway Pressure). Dabei hat der Patient die Möglichkeit, jederzeit spontan zu atmen. Mit diesen Therapien können eine vollständige Normalisierung der Atmungsparameter und eine Verbesserung oder Normalisierung der Schlafarchitektur erreicht werden. In Studien zeigte sich somit unter der Therapie ein positiver Effekt auf die arterielle Hypertonie, aber auch auf andere Parameter, wie etwa den metabolischen Stoffwechsel und die Stimmung sowie die Kognition. Allerdings verschwinden bzw. reduzieren sich diese Effekte nach Beendigung der Therapie, sodass sie lebenslang beibehalten werden sollte, außer wenn es durch eine relevante Gewichtsabnahme oder in Ausnahmefällen anderen Maßnahmen, z. B. Operationen im Nasen-Rachen-Raum, zu einer relevanten Besserung der schlafbezogenen Atmungsstörung kommen sollte (Giles et al., 2006). Chirurgische Interventionen, wie die Uvulopalatopharyngoplastie, stellen somit eine weitere Therapiemöglichkeit dar. Ziel ist es, die Atemwege zu erweitern und Strukturen zu entfernen, die im Schlaf zu einem Verschluss der Atemwege führen (Giles et al., 2006). Diese sind jedoch nicht Mittel der ersten Wahl. Die Stimulation des Nervus hypoglossus mittels eines implantierbaren Schrittmachers stellt eine neuere Therapieoption dar (Mahmoud & Thaler, 2018).

1.4 Periodische Beinbewegungen im Schlaf

1.4.1 Epidemiologie und Pathophysiologie periodischer Beinbewegungen im Schlaf

Bei Periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) finden sich stereotype Bewegungen der Extremitäten. Typischerweise kann es im Rahmen der Zuckung zu einer Dorsalextension des großen Zehs und einer Flexion im Knie oder der Hüfte kommen (Hogl & Stefani, 2017). Die Erkrankung wurde erstmals in den 1960er Jahren, unter anderem von Lugaresi, beobachtet (Hogl & Stefani, 2017). Mittels eines Elektromyogramms (EMG) der Mm. tibialis anteriores im Schlaf können PLMS, z. B. im Rahmen der Schlaflabordiagnostik mittels Polysomnographie, detektiert werden (Ferri et al., 2017). Die American Academy of Sleep Medicine (AASM)

veröffentlichte bereits 1993 Diagnosekriterien, die ein PLM-Ereignis genau definieren. Die Dauer einer einzelnen Beinbewegung, die auch als Leg Movement (LM) bezeichnet wird, liegt dabei zwischen 0,5 Sekunden und 10 Sekunden (**Abbildung 1**). Mindestens 4 solcher Leg Movements in einem Intervall von mindestens 5 bis maximal 90 Sekunden müssen aufeinanderfolgen, um die Kriterien für das Vorliegen periodischer Beinbewegungen (PLM) zu erfüllen. Diese können auch im Wachen auftreten (PLMW), ein gehäuftes Auftreten wird jedoch im Schlaf beobachtet (PLMS).

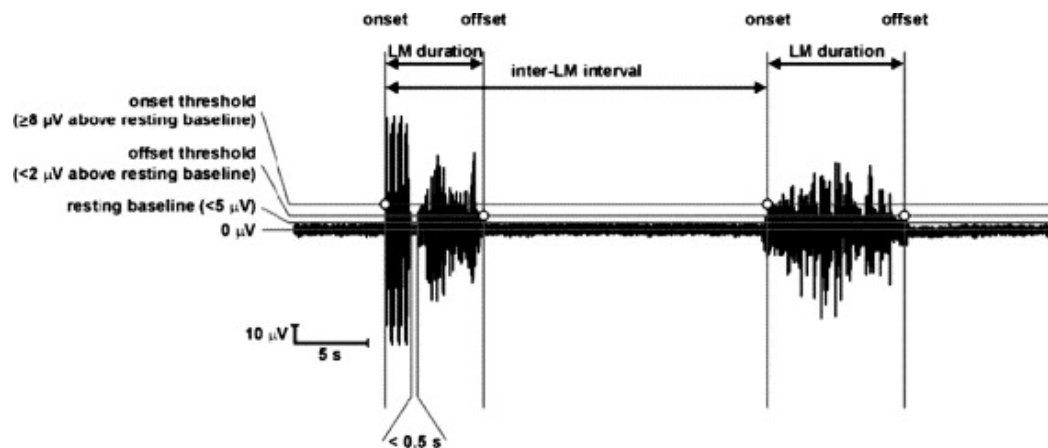


Abbildung 1: Überblick über Parameter zur Diagnosestellung von periodischen Beinbewegungen (Zucconi et. al., 2006)

PLMS können isoliert oder im Rahmen anderer neurologischer Erkrankungen auftreten. Beispielsweise sind sie bei Narkolepsie-Patienten, Patienten mit Insomnie oder REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (Natarajan, 2010) oder Patienten mit einem erniedrigten Ferritinspiegel bei einem gestörten Eisenstoffwechsel zu finden (Li et al., 2015). PLMS treten häufig im Zusammenhang mit dem Syndrom der unruhigen Beine auf. In bis zu 80 % der Fälle lassen sich PLMS bei RLS-Patienten nachweisen (Li et al., 2015). Studien lassen vermuten, dass PLMS-Patienten ein erhöhtes genetisches Risiko haben, an RLS zu erkranken bzw. die dopaminerge Therapie der PLMS ein RLS induzieren kann (Hogl & Stefani, 2017). PLMS bei RLS-Patienten treten dabei gehäuft in der ersten Nachthälfte zwischen 23 Uhr - 3 Uhr auf (**Abbildung 2**). Dies ist ein charakteristisches Merkmal der PLMS bei RLS-Patienten (Ferri, 2012).

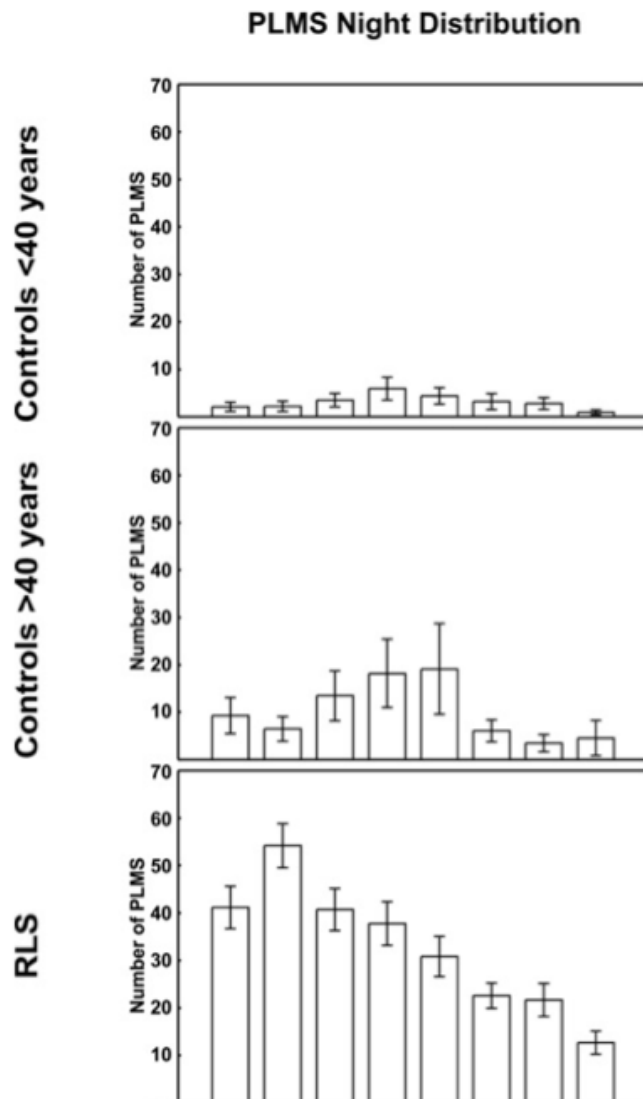


Abbildung 2: Nächtliches Verteilungsmuster des PLMS- und Periodizitäts-Index bei RLS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen (RLS-Patienten erhielten eine Therapie mit Dopaminagonisten) - Abgewandelte Graphik anhand der Publikation (Ferri, 2012)

PLMS treten auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, wie z. B. dem IPS und der OSA, auf. PLMS sind bei 24 - 48 % der OSA-Patienten polysomnographisch nachweisbar (Manconi et al., 2014). Je höher der Apnoe-Hypopnoe-Index ist, desto häufiger treten PLMS auf. PLMS werden dabei ausschließlich gewertet, wenn sie nicht mit einem Atemereignis in engem zeitlichen Zusammenhang stehen, da man davon ausgeht, dass Atemaussetzer zu einem Arousal führen, die wiederum Beinbewegungen induzieren, die von „echten“ PLMS nicht einfach abgegrenzt werden können, sondern sich v. a. durch ihre Periodizität und ihre Verteilung über die Nacht von „echten“ PLMS unterscheiden (Manconi et al., 2014). Dabei ist insbesondere das Zeitintervall, in dem PLMS als zu einem Atmungsereignis zugehörig gewertet werden, d. h. der Abstand, mit dem Beinbewegung und respiratorische Ereignisse aufeinanderfolgen und somit als assoziiert zu dem Atemereignis gewertet werden, umstritten.

In den Auswertekriterien der AASM wird ein Abstand von 0,5 sec vor Beginn und nach Ende eines respiratorischen Ereignisses als Zeitintervall für die Kriterien „respiratorisch assoziierter“ PLMS definiert. Vorgeschlagen ist jedoch, auch deutlich weiter entfernt liegende PLMS (bis 10 sec vor und nach dem respiratorischen Ereignis) als assoziiert zu betrachten. Diese Definition hat somit unmittelbaren Einfluss auf die Quantität von PLMS bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen.

Die Ätiologie der PLMS ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Das periodische Auftreten der Beinbewegungen lässt vermuten, dass ein spinaler Oszillator eine Rolle bei der Pathogenese spielt, der dazu führt, dass PLMS in bestimmten Abständen wiederholt auftreten (Wetter & Pollmächer, 1997). Man geht davon aus, dass eine eingeschränkte Inhibition dieser spinalen oszillatorischen Generatoren sowie deszendierender Bahnen in einem komplexen Netzwerk aus Rückenmarksbahnen (Smith, 1985), Hirnstamm und supratentoriellen Strukturen an der Entstehung von PLMS beteiligt sind (Allena et al., 2009).

Hinzu kommt eine genetische Prädisposition, auch scheint das männliche Geschlecht häufiger von PLMS betroffen zu sein (Haba-Rubio et al., 2016). Darüber hinaus scheint das autonome Nervensystem das Auftreten von PLMS zu beeinflussen. Dabei konnten Guggisberg et al. eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems unmittelbar vor dem Auftreten von PLMS, wie in **Abbildung 3** aufgeführt, nachweisen (Guggisberg et al., 2007).

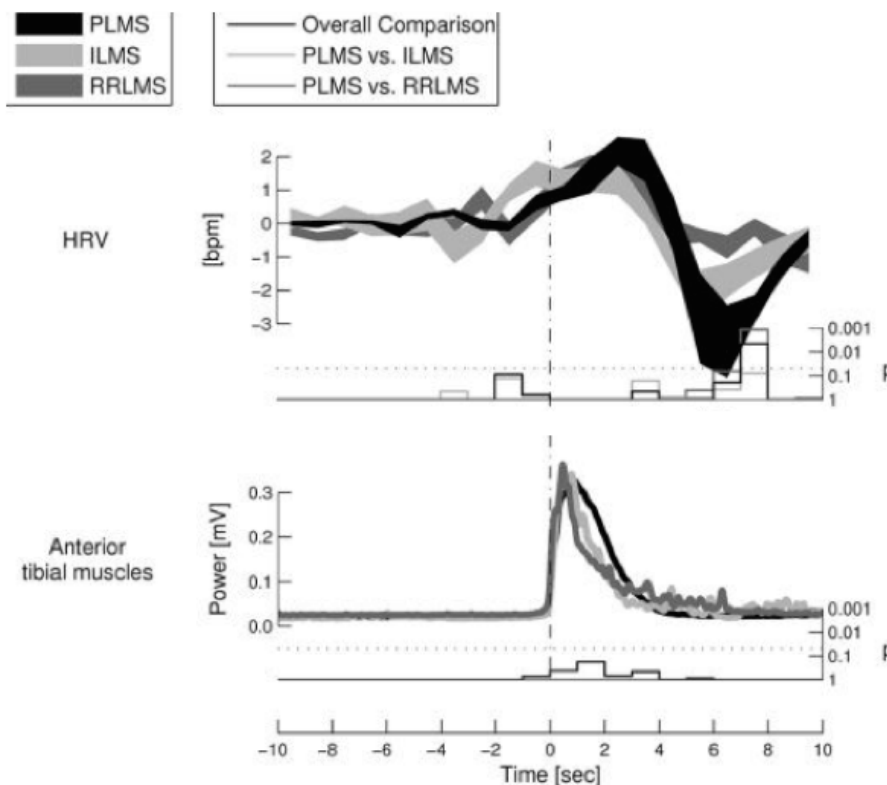


Abbildung 3: Bewegung des M. tibialis anterior (Anterior tibial muscles) in Bezug zur Herzfrequenzvariabilität (HRV) (Guggisberg et al., 2007)

Analog dazu konnte bei SDB-Patienten eine Hypoxie-induzierte Aktivierung des Sympathikus sowie Arousals im Zusammenhang mit PLMS festgestellt werden (Ferini-Strambi et al., 2017). Ebenso zeigte eine Studiengruppe aus Iowa, dass die Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNA) gegen Ende einer Apnoe-Phase (**Abbildung 4**) durch Stimulation zentraler und peripherer Chemorezeptoren zunimmt (Somers, Dyken, Clary & Abboud, 1995).

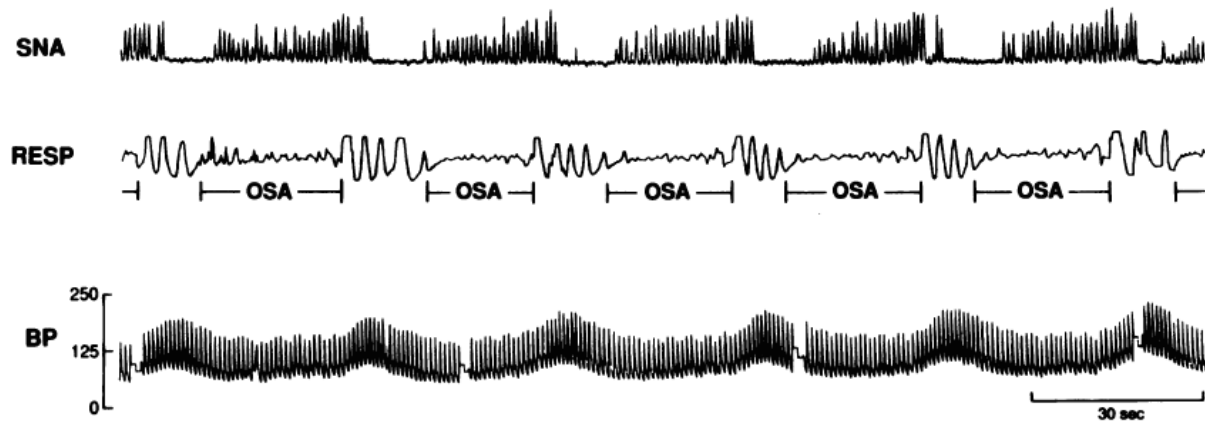


Abbildung 4: Schlafstadium II, Aufzeichnungsdauer: 3 Minuten. Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNA) in Bezug zur Atmung (RESP) und dem Blutdruck (BP) (Somers et al., 1995)

Das sympathische Nervensystem könnte somit eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der PLMS spielen. Dabei scheinen sowohl das dopaminerge, das adrenerge, aber auch das Opiat-system eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese zu spielen (Wetter & Pollmächer, 1997). Die Rolle des autonomen Nervensystems bei der Entstehung idiopathischer PLMS wird derzeit ebenso wie dessen Einfluss auf die Periodizität von PLMS noch diskutiert (Guggisberg et al., 2007).

Bei einigen RLS-Patienten konnte mittels MRT und PET-Untersuchungen eine Aktivierung bestimmter extrapyramidalen Areale im Hirnstamm, wie dem Kleinhirn und Nucleus ruber, während PLMS auftraten, nachgewiesen werden (Bucher, Seelos, Oertel, Reiser & Trenkwalder, 1997). Es wird vermutet, dass eine Aktivierung der Formatio reticularis im Hirnstamm zu einer Enthemmung deszendierender Bahnen und somit Aktivierung spinaler Motorneurone mit Generierung von PLMS führen könnte (Bucher et al., 1997). Eine derzeit weniger gängige These diskutiert, ob Beinbewegungen bzw. PLMS vom Nucleus ruber und Hirnstamm sowie die Missempfindungen durch eine Aktivierung des Kleinhirns und der Thalami generiert werden (Kim et al., 2003). Auch die Rolle spinaler Bahnen bei der Generierung von PLMS wird derzeit noch diskutiert. PLMS konnten im Zusammenhang mit spinalen Läsionen, z. B. durch ein Trauma oder Tumore, beobachtet werden. Trotz einer Unterbrechung der zentralen Regulationszentren scheinen somit PLMS auf spinaler Ebene generiert werden zu können (Brown, Heffner & Obbens, 2000).

1.4.2 Symptomatik und Therapie periodischer Beinbewegungen im Schlaf

PLMS können zu einer Beeinträchtigung der Schlafqualität und ausgeprägter Tagesmüdigkeit oder sogar Tagesschläfrigkeit mit ungewolltem Einschlafen in Ruhe führen. Die repetitiven Zuckungen der Extremitäten führen oft zu Arousals (Weckreaktionen) oder einer kurzen Unterbrechung des Schlafes, die häufig vom Patienten am nächsten Tag nicht erinnert werden, aber trotzdem zu einer Veränderung der Schlafstruktur und -qualität durch Wechsel zwischen Schlafstadien mit resultierender Schlaffragmentierung führen können. Die Häufigkeit und Dauer der PLMS hat dabei Einfluss auf die Anzahl und Dauer der Arousals. PLMS treten in Abhängigkeit der Schlafstadien in unterschiedlicher Häufigkeit auf. Es konnte ein gehäuftes Auftreten in den NREM-Schlafstadien 1 und 2 (N1, N2) beobachtet werden (Karatas, 2007). Bei Erreichen des Tiefschlafs (N3) zeigt sich in der Regel eine Abnahme der PLMS, ebenso in den REM-Schlaf-Phasen (Wetter & Pollmächer, 1997). Bei Patienten mit kompletter Durchtrennung des Rückenmarkes können PLMS allerdings auch im REM-Schlaf beobachtet werden (Yokota, Hirose, Tanabe & Tsukagoshi, 1991). PLMS treten zudem gehäuft während sogenannter CAP-Phasen (Cyclic Alternating Pattern) auf. CAP-Phasen finden sich im NREM-Schlaf und sind ein Indikator für die Schlafstabilität. In diesen Phasen treten wiederholt Frequenz- und Amplitudenänderungen sowie Arousals auf (Allena et al., 2009). Eine Suppression der CAP führt allerdings nicht zu einer Abnahme des PLMS, sodass der Zusammenhang noch nicht eindeutig geklärt ist. Allerdings scheinen viele PLMS auch asymptomatisch zu bleiben. Der Krankheitswert dieser asymptomatischen PLMS bleibt zu diskutieren, da einige Patienten, insbesondere Patienten die unter einer OSA leiden, keinerlei Einschränkungen durch die PLMS bemerken.

Periodische Beinbewegungen im Schlaf werden aufgrund der Pathophysiologie ähnlich wie das RLS behandelt, allerdings nur, wenn die Patienten auch Schlafstörungen oder eine Einschränkung ihrer Tagesbefindlichkeit bemerken, die nicht durch andere Ursachen, wie z. B. schlafbezogene Atmungsstörungen, hervorgerufen werden bzw. nach der suffizienten Therapie dieser noch bestehen bleiben (Natarajan, 2010). Die Therapie orientiert sich dabei an der Klinik des Patienten. Klagt ein Patient über eine relevante Störung beziehungsweise Unterbrechung des Nachtschlafes oder Tagesmüdigkeit, so kann eine Therapie unter anderem mit Levodopa oder Dopaminagonisten angestrebt werden. Allerdings wird derzeit auch eine Zunahme der PLMS unter einer Langzeittherapie mit Levodopa und Dopaminagonisten diskutiert, ähnlich der Augmentation, die beim RLS unter dopaminergischer Therapie zu einer Zunahme der Beschwerden führen kann (Hogl & Stefani, 2017). In Studien konnte zudem unter der Einnahme von Clonazepam, einem Benzodiazepin, eine verminderte Anzahl von PLMS nachgewiesen werden, während sich unter Triazolam, einem anderen Benzodiazepin, die Anzahl der Arousals reduzierte (Wetter & Pollmächer, 1997). Opiode

werden aufgrund des Abhängigkeitspotentials in der Therapie der PLMS meist bei Nichtansprechen der obengenannten Medikamente eingesetzt. Ähnlich wie unter der Therapie mit Triazolam kommt es unter der Einnahme von Opioiden zu einer Abnahme der Arousals, was zu einer besseren Schlafqualität führt (Wetter & Pollmächer, 1997).

1.4.3 Lateralität periodischer Beinbewegungen im Schlaf

Periodische Beinbewegungen im Schlaf treten üblicherweise bilateral auf und können mittels Polysomnographie detektiert werden (Ferri et al., 2017). In bisherigen Studien wurde das Auftreten unilateraler PLMS mittels polysomnographischer Auswertung nicht gezielt untersucht. Dabei wurden unilaterale PLMS bereits 1986 von Lugaresi et al. beschrieben (Lugaresi, Cirignotta, Coccagna & Montagna, 1986). Ein unilaterales Auftreten konnte bisher nach einseitigen zentralen Schädigungen, z. B. Schlaganfällen (Woo et al., 2017) oder bei Patienten, die an einer kortikobasalen Degeneration erkrankten (Iriarte, Alegre, Arbizu & de Castro, 2001) beobachtet werden. So generierten z. B. Läsionen im Bereich des Pons, in supratentoriellen Regionen (Kang, Sohn, Lee & Kim, 2004) oder im Bereich der Formatio reticularis (Kim et al., 2003) unilaterale PLMS. Dabei zeigte sich ein Auftreten der PLMS kontralateral der strukturellen Läsion.

Ebenso konnte ein Auftreten im Zusammenhang mit peripheren Läsionen, z. B. des Myelons, nachgewiesen werden (Ferri et al., 2015). So konnte bei 10 Patienten mit nachweislicher Myelonläsion sowohl ein bilateral als auch unilaterales Auftreten von PLMS mit unterschiedlicher Seitenbetonung beobachtet werden (Yokota et al., 1991).

Ein Wegfall kortikaler und subkortikaler Einflüsse sowie eine Läsion der Pyramidenbahn könnte somit zur Enthemmung eines spinalen oder im Hirnstamm lokalisierten Schrittmachers führen, der PLMS generiert (Valko et al., 2009).

Allerdings kann ein unilaterales Auftreten nicht zwangsläufig auf eine strukturelle Läsion zurückgeführt werden. Einer Studie gelang es, bei drei Patienten mit einem idiopathischen RLS und einseitigen RLS-Beschwerden, ein unilaterales Auftreten von PLMS zu detektieren, ohne dass ein neuropathologisches Substrat nachgewiesen werden konnte (Valko et al., 2009). Das Auftreten unilateraler PLMS bei einem non-läsionellen idiopathischen RLS wird derzeit noch diskutiert (Valko et al., 2009). PLMS können ipsilateral der RLS-betroffenen Seite auftreten, weshalb eine gemeinsame Pathophysiologie diskutiert wird. Das unilaterale Auftreten könnte dabei für eine einseitige Enthemmung eines spinalen Taktgebers sprechen (Valko et al., 2009). Hierbei stellt sich die Frage, ob sich auf spinaler Ebene entscheidet, ob PLMS unilateral oder bilateral auftreten. Dabei geht man davon aus, dass sich spinal ein Schrittmacher befindet, der wiederum zentralen Einflüssen unterliegt und PLMS generiert.

Eine Studie von Lee et al. legt dabei nahe, dass sich der spinale Schrittmacher lumbosakral (Höhe L5 - S1) befindet. In Folge von Läsionen oberhalb dieser Region, z. B. im Rahmen von Traumata, Durchblutungsstörungen oder Demyelinisierung, konnte ein Auftreten von PLMS beobachtet werden (Yokota et al., 1991). Dabei stellt sich die Frage, ob es für jedes Bein einen eigenen Taktgeber gibt oder eine einzige spinale Region die PLMS beider Beine generiert (Ferri et al., 2016). Neben dem regulatorischen Einfluss zentraler Bahnen (M. S. Lee et al., 1996) scheint Levodopa Einfluss auf den spinalen Schrittmacher nehmen zu können. Unter der Gabe von Levodopa konnte in der Studie von M. S. Lee et al. unter anderem bei der Patientin mit dem Schwannom ein vermindertes Auftreten von PLMS verzeichnet werden, was die Vermutung nahe legt, dass Levodopa den spinalen Taktgeber suffizient hemmen kann (M. S. Lee et al., 1996).

Bilaterale PLMS konnten bisher bei Patienten mit spinalen Läsionen, kompletter Durchtrennung des Rückenmarks und gesunden Patienten nachgewiesen werden. Dabei wechselten die PLMS zwischen dem rechten und linken Bein, was ebenfalls für einen bzw. zwei spinale Taktgeber spricht, die die Beinbewegungen in beiden Beinen regulieren (Yokota et al., 1991). Patienten mit spinalen Läsionen und folglich einseitiger Beinschwäche hatten trotzdem keine unilateral auftretenden PLMS (Yokota et al., 1991). Daher stellt sich die Frage, ob PLMS nicht zu den spinalen Automatismen gehören. Die Automatismen entstehen durch eine Schädigung des retikulospinalen Traktes. Wenn man davon ausgeht, dass PLMS unter anderem durch eine Unterbrechung des retikulospinalen Traktes entstehen erklärt das, warum PLMS nicht äquivalent zum Grad der Schädigung der Pyramidenbahn beziehungsweise bei einseitiger Schädigung unilateral auftreten (Yokota et al., 1991). Die Untersuchung eines Patienten mit einem einseitigen Basalganglieninfarkt deckt sich mit dieser Annahme. Nach genanntem Infarkt zeigte der Patient vor allem kontralateral zum Infarkt neu aufgetretene Beinbewegungen im Schlaf. Im Verlauf kam es trotz Rückbildung der motorischen Defizite und Erholung der Pyramidenbahn zu keiner äquivalenten Besserung der PLMS (J. S. Lee, Lee & Huh, 2005).

Bei Patienten, die an einem IPS erkrankt sind, wurde die Lateralisierung periodischer Beinbewegungen im Schlaf noch nicht untersucht. Studien zeigten, dass pathologische Veränderungen im nigrostriatalen dopaminergen System sowohl bei IPS als auch bei Patienten mit einem idiopathischen RLS im Zusammenhang mit PLMS stehen. Je ausgeprägter der Verlust dopaminergener Neurone, desto häufiger treten PLMS bei IPS-Patienten auf (Happe, Pirker, Klosch, Sauter & Zeitlhofer, 2003). Die Ergebnisse lassen vermuten, dass sowohl dem idiopathischen RLS als auch dem IPS und PLMS eine gemeinsame dopaminerge Pathologie zugrunde liegt. Unter dieser Annahme wäre eine asymmetrische Verteilung von PLMS in Korrelation zur motorischen Symptomatik der IPS-Patienten aufgrund der gemeinsamen

Pathologie wahrscheinlich. So zeigte ein Patient zwei Tage nach einem linksseitigen Basalganglien-Infarkt plötzlich rechtsbetont PLMS (J. S. Lee et al., 2005). Eine einseitige Störung der dopaminergen Transmission könnte somit zu einem seitenbetonten Auftreten von PLMS führen. Allerdings wurde die Lateralität bei Patienten, die an einem IPS erkrankt sind, noch nicht untersucht, sodass derzeit polysomnographische Daten fehlen.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob periodische Beinbewegungen im Schlaf beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom im Vergleich zu RLS- und SDB-Patienten als Kontrollgruppen asymmetrisch ausgeprägt sind und ob eine Korrelation mit der Lateralisierung der motorischen Symptomatik des IPS besteht. Hintergrund der Studie ist, dass das Syndrom der unruhigen Beine beim IPS möglicherweise gehäuft vorkommt und dass sowohl PLMS und RLS als auch das IPS auf eine dopaminerge Therapie ansprechen, was ein gemeinsames pathophysiologisches Korrelat vermuten lassen könnte. Da das IPS insbesondere in den Frühstadien lateralisiert auftritt, wäre eine ebenfalls asymmetrische Verteilung der periodischen Beinbewegungen im Schlaf in Korrelation zur motorischen Symptomatik zu vermuten. Zudem stellt sich die Frage, ob auch die Händigkeit der Patienten eine Rolle bei einer möglichen Lateralisierung von PLMS spielen könnte. Die Arbeit soll somit dazu beitragen, anhand der Analyse der periodischen Beinbewegungen im Schlaf bei oben genannten Krankheiten die Relevanz und Pathophysiologie unilateraler PLMS besser zu verstehen.

2 Patienten und Methodik

Im Rahmen der Studie wurden retrospektiv die polysomnographischen Daten von 44 IPS-, 44 SDB- und 17 RLS-Patienten des Interdisziplinären Schlaflabors der Klinik für Innere Medizin I und der Klinik für Neurologie an der Technischen Universität Dresden ausgewertet. Die Auswahl der SDB-Patienten erfolgte alters- und geschlechts-gematcht zu den IPS-Patienten. Aufgrund von Begleiterkrankungen, die zum Ausschluss zahlreicher Patienten führten und der geringen Anzahl an RLS-Patienten, die eine Polysomnographie erhalten hatten, waren diese nicht gematcht. Die demographischen Daten aller Studienteilnehmer wurden aus den medizinischen Akten der Patienten entnommen. Diese umfassten das Alter und das Geschlecht sowie bei den IPS-Patienten die Händigkeit, die zuerst betroffene Seite der IPS-Symptomatik (Lateralität), die Krankheitsdauer und Krankheitsschwere, die anhand des Hoehn-und-Yahr-Stadiums und des Unified Parkinson's Disease Rating Scale Scores ermittelt wurden. Der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), der eine Einschätzung der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung ermöglicht, ist in folgende Bereiche unterteilt: Kognitive Funktionen mit Verhalten und Stimmung (I), Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL, II), motorische Funktionen (III) und Komplikationen der Behandlung (IV). Die maximale Punktzahl und daher schwerste Krankheitsausprägung liegt bei 199 Punkten. 0 Punkte bedeutet, dass keine Behinderung vorliegt. Im Rahmen der Studie wurden ebenfalls die medikamentöse Therapie, die Begleiterkrankungen und die Begleitmedikation miterfasst.

Für die Studie liegt ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission der Technischen Universität Dresden vor (EK161052011) vor.

2.1 Auswahl der Patienten

Im Zeitraum von Oktober 2011 bis April 2015 wurden 30 IPS-Patienten in der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Dresden im Rahmen der „RaSPar-Studie“ (EudraCT-no.: 2010-023756-8; ClinicalTrials.gov no.: NCT01442610, EK Votum EK161052011) in einer monozentrischen, randomisierten, placebo-run-in, baseline-kontrollierten, Investigator-initiierten Studie (IIT) nach Arzneimittelgesetz (AMG) am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden im Interdisziplinären Schlaflabor der Klinik für Innere Medizin I und der Klinik für Neurologie untersucht, welche den Einfluss von Rasagilin auf Schlafstörungen bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom evaluierte. Bei diesen Patienten lagen ein gesichertes Idiopathisches Parkinson-Syndrom nach UKBB-Kriterien im Hoehn-und-Yahr-Stadium I - III sowie Schlafstörungen vor, ermittelt anhand eines Schlafqualitätsfragebogens (Pittsburgh

Schlafqualitätsindex (PSQI) (Schrempf et al., 2018). Für die Untersuchung der Lateralität der PLMS bei IPS-Patienten wurden die polysomnographischen Daten der Baseline-Untersuchung der RaSPaR-Studie, d. h. vor Beginn einer medikamentösen Intervention, retrospektiv ausgewertet. Zusätzlich wurden Polysomnographien von 14 weiteren IPS-Patienten, die im Rahmen der Routineabklärung von Schlafstörungen zwischen 2012 und 2018 im Schlaflabor eine Polysomnographie erhalten hatten, eingeschlossen.

Zwischen 2012 und 2018 wurden im Interdisziplinären Schlaflabor zudem aus medizinisch-klinischer Indikation Patienten mit einem RLS-Syndrom untersucht. 17 RLS-Patienten konnten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Arbeit einbezogen werden. Für eine erfolgreiche Teilnahme mussten die Patienten die Diagnosekriterien der International RLS Study Group erfüllen. Bei den RLS-Patienten wurden Begleiterkrankungen, wie idiopathisches, atypisches oder sekundäres Parkinson-Syndrom, ebenso ausgeschlossen wie ein Apnoe-Hypopnoe-Index > 15 n/h, entsprechend einer mindestens moderaten Schlafapnoe. Für die Studie wurden zudem 44 SDB-Patienten, die zwischen 2012 und 2018 im Schlaflabor untersucht worden waren, alters- und geschlechts-gematcht passend zu den IPS-Patienten ausgewählt.

Begleiterkrankungen und die medikamentöse Therapie der Patienten wurden anhand der Patientenakten erfasst. Für eine erfolgreiche Teilnahme musste bei den alters- und geschlechts-gematchten männlichen und weiblichen Patienten eine obstruktive Schlafapnoe sicher vorliegen. Das Vorliegen eines idiopathischen, atypischen oder sekundären Parkinson-Syndroms oder eines RLS führten zum Ausschluss aus der Arbeit.

Ebenso durften bei beiden Kontrollgruppen keine neurologischen Erkrankungen - wie z. B. Neuropathien oder Radikulopathien oder zerebrovaskuläre Ereignisse - vorliegen, die eine Lateralisierung der Beinbewegungen bewirken könnten. Sucht- oder sonstige Erkrankungen, die das Urteilsvermögen beeinträchtigen, führten ebenfalls zum Ausschluss.

2.2 Untersuchungsablauf

Die polysomnographischen Aufzeichnungen wurden retrospektiv von der Doktorandin unter Berücksichtigung der Begleitmedikation und Begleiterkrankungen nochmals im Hinblick auf die Lateralität der Beinbewegungen seitengetrennt anonymisiert nachanalysiert. In allen Fällen war zunächst eine diagnostische Polysomnographie, d. h. eine Diagnostik-Nacht ohne dass eine therapeutische Intervention erfolgte, durchgeführt worden. In den darauffolgenden Nächten erhielten einige Patienten eine Therapie mittels nächtlicher Überdruckbeatmung, wie z. B. eine CPAP- oder BIPAP-Therapie oder z. T. eine Neueinstellung auf eine dopaminerge Therapie (bei den RLS-Patienten) oder eine Änderung ihrer Medikation (ggf. bei den IPS- und RLS-Patienten).

Die verschiedenen Polysomnographien waren zum Teil an aufeinanderfolgenden Tagen, z. T. im Abstand von mehreren Monaten oder Jahren erfolgt, um den Erfolg einer neu eingeleiteten Therapie zu beurteilen.

2.3 Polysomnographie

Die Datenaufzeichnung erfolgte mithilfe des Programmes „Alice Sleepware 5.0“ der Firma Heinen und Loewenstein (technischer Support Fa. Saegeling Medizintechnik Heidenau). Jeder Messplatz im Schlaflabor ist mit einem Registrierungssystem verbunden, welches individuell die Daten eines jeden Patienten aufzeichnet und speichert. Alle Polysomnographien wurden entsprechend des aktuellen AASM-Standards anhand der aktuellsten Version (AASM Version 2.0) ausgewertet (Berry RB & Gamaldo, 2013, ed; Iber C, 2007). Die Elektroencephalographie erfolgte entsprechend dieses Standards nach dem internationalen 10-20-System mit einem 6 Kanal EEG (**Abbildung 5**).

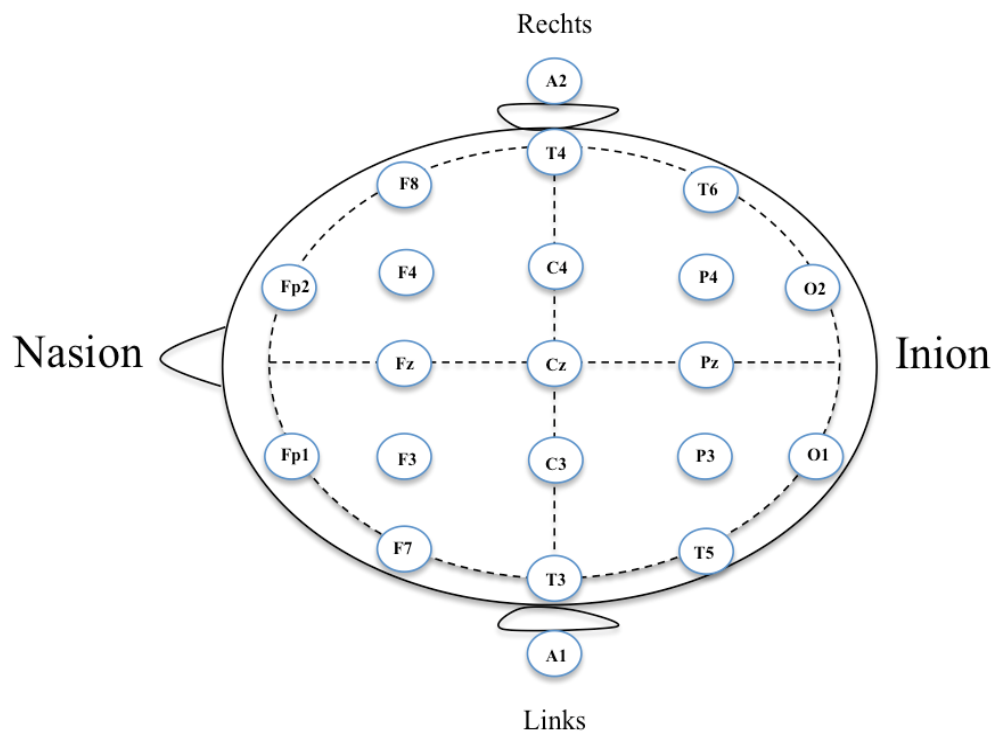


Abbildung 5: EEG-Ableitung nach dem 10-20-System (Czech & Schneider, 2017)

Des Weiteren erfolgte die elektromyographische Ableitung (EMG) des Kinns (M. submentalis; **Abbildung 6**) sowie der Beine mittels Tibialis-EMG rechts und links zur Detektion von Beinbewegungen, z. B. der periodischen Beinbewegungen im Schlaf.

Anhand des Tibialis-EMG wurde der PLMS-Index, ein wichtiger Marker zur Quantifizierung der PLMS, bestimmt, der anzeigt, wie viele periodische Beinbewegungen pro Stunde Schlaf

auftreten. Ein PLMS-Index $> 5/h$ gilt dabei als auffällig (Hornyak, Feige, Riemann & Voderholzer, 2006). Allerdings ist der PLMS-Index altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter an, sodass gesunde Probanden > 40 Jahre einen PLMS-Index von $> 10/h$ haben können. Eine Anhebung des Referenzwertes auf $> 15/h$ wird daher derzeit diskutiert (Ferri, 2012).

Zusätzlich wurden folgende Signale abgeleitet: Elektrokulographie zur Detektion der Augenbewegungen (EOG; **Abbildung 6**), Bestimmung der Körperlage mittels Lagesensor, Ableitung respiratorischer Parameter wie der Sauerstoffsättigung mittels Fingerclip, des Atemflusses („Flow“) mittels Staudruckmessung an der Nase sowie die Atemanstrengung im Thorax- und Abdomenbereich mit Piezoelementen sowie Mikrophon zur Detektion von Geräuschen wie Schnarchen oder Sprache. Zudem wurden ein EKG und die Pulstransitzeit zur Abschätzung des Blutdrucks erfasst bzw. abgeleitet. Die Nacht im Schlaflabor wurde zur Dokumentation von nächtlichen Bewegungen und Verhaltensauffälligkeiten per Video aufgezeichnet. Die Aufzeichnungen visualisieren zum Beispiel den Ablauf periodischer Beinbewegungen im Schlaf und können auch den Ablauf nächtlicher Verhaltensauffälligkeiten, z. B. bei Parasomnien wie Schlafwandeln, dokumentieren. Entsprechend den AASM-Kriterien werden respiratorische Ereignisse wie Apnoen und Hypopnoen (Atemaussetzer) und respiratorisch bedingte Weckreaktionen (respiratorische Arousal) ausgewertet und der Apnoe-Hypopnoe-Index sowie der Respiratory Distress Index aus den entsprechenden Ereignissen/Stunde Schlaf bestimmt. Bei einer Apnoe kommt es dabei zu einer Unterbrechung des Atemflusses für ≥ 10 Sekunden. Eine Hypopnoe liegt vor, wenn das Flowsignal im Vergleich zum Ausgangswert für mindestens 10 Sekunden um $\geq 30\%$ abfällt und es begleitend entweder zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3% (im Vergleich zum Ausgangswert) kommt oder ein Arousal auftritt (Rodenbeck, 2013). Anhand der Messungen können somit folgende Daten erhoben werden (**Abbildungen 6, 7**):

- Schlafstadien mit prozentualer Verteilung über die Nacht
- Hypnogramm (d. h. Abfolge der Schlafstadien im Verlauf der Nacht)
- Arousal (Weckreaktionen)
- Atmung mit Detektion und Analyse schlafbezogener Atmungsstörungen
- Schnarchen
- Sauerstoffsättigung
- Beinbewegungen und periodische Beinbewegungen in der Nacht
- Andere Bewegungen in der Nacht (z. B. bei Parasomnien)
- Herzfrequenz
- Blutdruck
- Körperlage

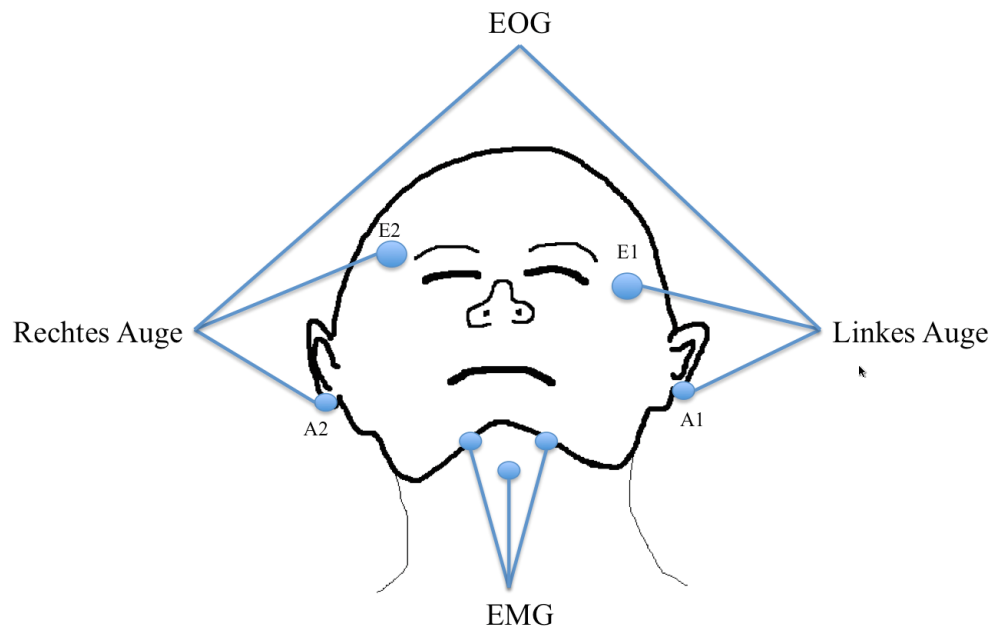


Abbildung 6: EOG und EMG Ableitung

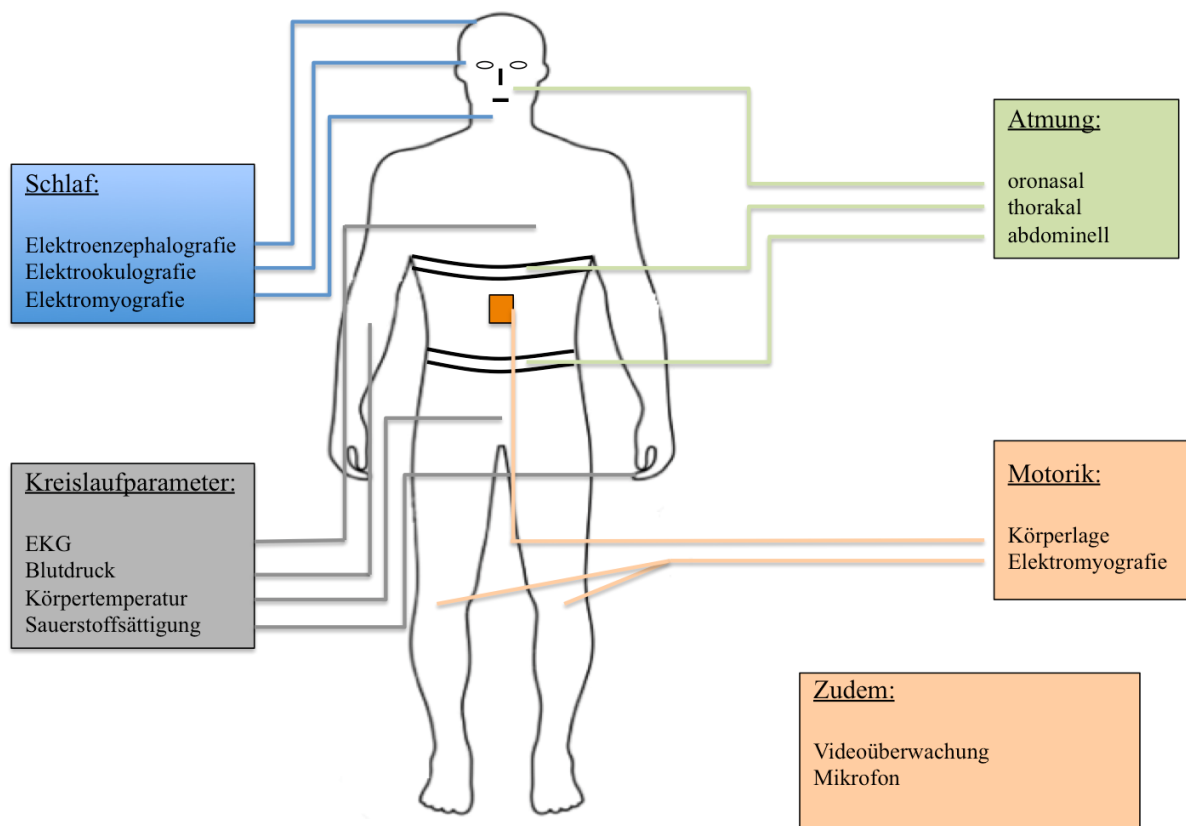
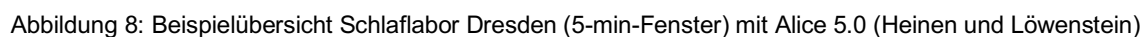


Abbildung 7: Polysomnographie Ableitkanäle



Die Auswertung der PLMS erfolgte retrospektiv nach abgeschlossener Schlaflabor-Diagnostik bzw. Therapie der Patienten. Die Polysomnographie-Berichte wurden im Vorfeld anonymisiert, sodass die Auswertung der mit „Alice Sleepware 5.0“ erhobenen Daten durch die Doktorandin anonymisiert erfolgte. Die Auswertung der PLMS orientierte sich an den allgemein in allen akkreditierten Schlaflaboren der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) anerkannten und eingesetzten Auswertungsleitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM) in Form des „AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten

Ereignissen“ Version 2.0 (Berry RB & Gamaldo, 2013, ed). Das AASM-Manual ist ein evidenzbasiertes Nachschlagewerk, welches Regeln für die Auswertung von Polysomnographien enthält. Es basiert auf aktuellen Forschungsergebnissen und enthält unter anderem auch Informationen zu standardisierten Messverfahren und technischen Parametern. Es ist ein Hilfsmittel, welches eine standardisierte Auswertung polysomnographischer Daten ermöglichen soll. Die Auswertung der periodischen Beinbewegungen im Schlaf erfolgte zunächst anhand der gültigen Kriterien für beide Seiten zusammen anhand der aktuell gültigen AASM-Auswertekriterien (siehe Anhang 10.1). Zusätzlich wurden die Kriterien dann für die seitengetrennte Auswertung beider Beine modifiziert, d. h. dass im Rahmen der seitengetrennten Auswertung die Regeln zur Auswertung von Beinbewegungen, die auf beiden Seiten gleichzeitig auftraten, nicht angewendet wurden, so dass bei bilateralen Beinbewegungen in der seitengetrennten Auswertung die Beinbewegung quasi „doppelt“, d. h. jeweils rechts und links, gewertet wurde, was bei den AASM-Richtlinien sonst nicht der Fall ist (Berry RB & Gamaldo, 2013, ed). Eine asymmetrische PLM-Verteilung lag dann vor, wenn eine Seitendifferenz des PLM-Index von mehr als 5/h zwischen beiden Seiten ($\Delta\text{PLM index} > 5/h$) vorlag.

2.5 Statistische Auswertung

Zu den retrospektiv anonymisiert erfassten Daten gehören unter anderem das Alter der Patienten bei der ersten Schlaflaboraufzeichnung, das Geschlecht, die Dauer der Erkrankung, die Händigkeit der Patienten und bekannte Vor- oder Nebendiagnosen sowie die entsprechende Begleitmedikation. Die personenbezogenen Daten waren nur den klinisch-tätigen Ärzten zugänglich. Die Datenerhebung erfolgte seitens der Ärzte einerseits aus den Patientenakten, andererseits aus den persönlichen Angaben der Patienten.

Die Auswertung der polysomnographischen Daten erfolgte durch die Doktorandin - wie bereits beschrieben - anonymisiert mit dem Programm „Alice Sleepware 5.0“. Nach erfolgter Auswertung der Daten, basierend auf dem AASM-Manual, wurden die erhobenen Daten (Anzahl der PLMs, LMs, PLM-Index und der PLM-Arousal Index) von der Doktorandin in das Tabellenkalkulationsprogramm „Microsoft Excel für Mac 2011“ für die statistische Vor-Auswertung überführt. Diese Daten wurden sowohl für beide Seiten zusammen entsprechend der Standard-AASM-Auswertung und zusätzlich anhand der modifizierten Kriterien jeweils seitengetrennt für rechts und links eingetragen. Weitere relevante physiologische Parameter, die erfasst wurden, waren respiratorische Parameter wie der Respiratory Disturbance Index (n/h) und der Apnoe-Hypopnoe-Index (n/h), welche das Ausmaß schlafbezogener Atmungsstörungen angeben (siehe Kapitel 1.2). Zudem wurden Parameter der Schlafqualität,

wie die Gesamtschlafzeit in Minuten (TST), die Schlaffeizienz - entsprechend der Schlafzeit in Prozent der Gesamtliegezeit im Bett ($TST/TIB \times 100$ (in %)) - und die Schlafkontinuität ($TST/\text{Schlafperiode (SPT)} \times 100$ (in %)) miterfasst. Hierbei beschreibt die TIB die Zeit von Licht aus bis Licht an („Liegezeit im Bett“), hingegen die Schlafperiode (Sleep Partial Time, SPT) die Zeit vom Einschlafen (erste Epoche Schlaf) bis zum Erwachen am Morgen, bevor die Aufzeichnung endet.

Die oben aufgeführten Daten aus der Excel-Tabelle wurden in SPSS Version 20.0 überführt. Die statistische Auswertung der Polysomnographien erfolgte mithilfe von SPSS Version 20.0 oder höher (SPSS, Chicago, IL, USA). SPSS ist ein Statistikprogramm, das häufig in der Wissenschaft zur Datenanalyse genutzt wird. Das Programm enthält gängige statistische Methoden zur Weiterverarbeitung und Modifizierung von Daten. Mit Hilfe des Programms erfolgte die statistische Auswertung der PLMS im Seitenvergleich. Die endgültige statistische Auswertung erfolgte dann mit folgenden statistischen Tests: Kruskal-Wallis-Test, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test oder exaktem Fisher-Test, Pearson's Korrelationstest und der multivariaten Regressionsanalyse.

Der Kruskal-Wallis-Test (H-Test) ist ein statistisches nicht-parametrisches Testverfahren metrischer oder ordinalskaliert Variablen zur Überprüfung, ob ein Unterschied zwischen unabhängigen Stichproben mehrerer Gruppen besteht. Entsprechend wird der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test bei der statistischen Bewertung zweier unabhängiger, nicht-parametrischer Stichproben herangezogen und getestet, ob die zentrale Tendenz verschieden ist. Der Chi-Quadrat-Test vergleicht Häufigkeiten und zeigt, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten unterscheiden. Die beiden untersuchten Variablen werden in einer "Kreuztabelle" gegeneinander aufgetragen. Der Test wird dabei für nominal- oder ordinalskalierte Variablen verwendet. Der exakte Test nach Fisher ist ebenfalls ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit, ist dabei allerdings nicht von der Größe der Stichprobe abhängig und liefert daher auch bei einer geringen Fallzahl zuverlässige Ergebnisse. Der Pearson's Korrelationstest wird eingesetzt, um den linearen Zusammenhang zwischen zwei Stichproben zu erfassen und kann dabei Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Bei Werten $r > 0$ besteht eine positive und bei Werten $r < 0$ eine negative Korrelation. Falls $r \approx 0$ besteht kein Zusammenhang. Der Pearson's Korrelationskoeffizient $|r| < 0.3$ wurde als schwache Korrelation, $|r| = 0.3 - 0.59$ als moderate und $|r| \geq 0.6$ als starke Korrelation gewertet. Zudem wurde auch der Cohens-Kappa als Maß der Übereinstimmung zwischen nominalverteilten Werten eingesetzt. Dabei beschreibt ein Cohen's $\kappa < 0.3$ eine schwache, $\kappa = 0.3 - 0.59$ eine moderate und $\kappa \geq 0.6$ eine starke Übereinstimmung.

Die Multiple Regressionsanalyse analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variable und multiplen unabhängigen Variablen besteht. R-Quadrat beschreibt dabei, wie stark die abhängige Variable von der unabhängigen Variable beeinflusst wird.

Die berechneten Ergebnisse der Arbeit werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung oder als Prozent (%) angegeben.

Zur detaillierten statistischen Auswertung der Daten wurde der p-Wert (Signifikanzwert) herangezogen. Für die statistische Berechnung der Polysomnographie-Daten wurde ein Signifikanzlevel von $p < 0,05$ festgelegt. Alle P-Werte in der Arbeit sind dabei zweiseitig.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische und demographische Daten der Studienpopulationen

Insgesamt wurden 105 Patienten, davon 44 Patienten mit Idiopathischem Parkinsonsyndrom, eingeschlossen. 57 % der eingeschlossenen IPS-Patienten waren männlich und 43 % weiblich. Das Alter der IPS-Patienten betrug im Durchschnitt 68,9 Jahre, wobei der jüngste Teilnehmer 52 Jahre und der älteste Teilnehmer 88 Jahre alt war. Bei den rekrutierten IPS-Patienten lag im Durchschnitt ein Hoehn-und-Yahr-Stadium von $2,2 \pm 1,0$ vor. Im UPDRS Teil 1 (Stimmung/Antrieb) erreichten die Patienten im Durchschnitt $2,5 \pm 1,4$ Punkte. In Teil 2 (ADL) lag der Durchschnitt bei $8,3 \pm 3,5$ Punkten, in Teil III (Motorik) bei $18,6 \pm 8,4$ und in Teil IV (Komplikationen) bei $2,9 \pm 2,1$ Punkten. Die Begleitmedikation der Patienten wurde im Rahmen der Studie miterfasst, wobei die Mehrheit der IPS-Patienten (86 %) eine dopaminerge Medikation erhielt. 55 % der Patienten wurden medikamentös mit Levodopa und 64 % mit einem Dopaminagonisten behandelt. 11 % erhielten einen COMT-Hemmer sowie 21 % andere Präparate, z. B. MAO-Hemmer (**Tabelle 1**).

Alters- und geschlechts-gematcht wurden die polysomnographischen Daten von 44 SBD-Patienten mit einem Durchschnittsalter von $69,6 \pm 7,0$ Jahren in die Studie eingeschlossen. Der jüngste Patient war bei Schlaflaboraaufnahme 48 Jahre und der Älteste 81 Jahre alt. 57 % der Teilnehmer waren männlich und 43 % weiblich. Fast alle Patienten (97 %) erhielten im Rahmen der zweiten PSG eine PAP-Therapie (**Tabelle 1**). SBD-Patienten erhielten entsprechend der Ausschlusskriterien keine dopaminerge Medikation.

Die dritte Studiengruppe setzt sich aus 17 RLS-Patienten zusammen. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63 ± 10 Jahren, wobei der jüngste Teilnehmer 48 Jahre und der Älteste 79 Jahre alt war. 35 % der Teilnehmer waren männlich und 65 % weiblich. 53 % der Patienten aus dem Kollektiv erhielten zur Therapie ihres RLS Levodopa, 12 % einen Dopaminagonisten und 41 % einen COMT-Hemmer (**Tabelle 1**).

Das Geschlecht betreffend gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($P = 0,266$), allerdings besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter der RLS-Patienten im Vergleich zu den IPS- und SDB-Patienten ($P = 0,030$), wie in **Tabelle 1** ersichtlich.

Tabelle 1: Klinische und demographische Charakteristika der Studienpopulation

	IPS (n=44)	SDB (n=44)	RLS (n=17)	P Wert
Demographische und klinische				
Schlafcharakteristika				
Alter (Jahre), Mittelwert±SD (Spannweite)	68,9±8 (52-88)	69,6±7 (48-81)	63±10 (48-79) ^{#,**}	0,030 [§]
Männer/Frauen, n (%)	25 (57%)/19 (43%)	25 (57%)/19 (43%)	6 (35%)/11 (65%)	0,266 [‡]
IPS Symptombdauer (Jahre), Mittelwert±SD	4,7±4,7 (0-18)			
IPS Krankheitsdauer (seit Diagnosestellung) (Jahre), Mittelwert±SD	3,8±4,6 (0-18)			
Subjektive motorische Beinunruhe ("restlessness")/RLS-Symptome, n (%)	13 (30%)	0 (0%) ^{###}	17 (100%) ^{###}	<0,001 [‡]
PLMS-Symptome	10 (23%)	5 (11%)	5 (29%)	0,378 [‡]
UPDRS Gesamt, Mittelwert±SD	32,1±10,8 (10-60)			
UPDRS Teil I	2,5±1,4			
UPDRS Teil II (ADL)	8,3±3,5			
UPDRS Teil III (motorische Funktion)	18,6±8,4			
UPDRS Teil IV	2,9±2,1			
Modified Hoehn und Yahr Stadium, median (IQR)	2,2±1			
1	10 (23%)			
2	15 (34%)			
2.5	7 (16%)			
3	10 (23%)			
4	2 (5%)			
Dopaminerge Medikation	38 (86%)	-	9 (53%)	<0,014 ^{‡‡}
Levodopa, n (%)	24 (55%)	-	2 (12%)	0,002 [‡]
Dopaminagonisten, n (%)	28 (64%)	-	7 (41%)	0,112 [‡]
COMT-Hemmer, n (%)	5 (11%)	-	0 (0%)	0,309 ^{‡‡}
Andere (z. B. MAO-Inhibitoren)	9 (21%)	-	0 (0%)	0,051 ^{‡‡}
Äquivalente Levodopa-Dosis bei Baseline (LED in mg pro Tag), Mittelwert±SD ^b	453±431(0-1688)	-	46±51(0-150)	<0,001 [†]
PAP-Therapie bei Erstvorstellung, n (%)	0/44 (0%)	0/44 (0%)	0/17 (0%)	
PAP-Therapie im Verlauf, n (%)	11/41 (27%)	37/38 (97%)	0/17 (0%)	

Daten werden als Mittelwert mean±SD, Median (IQR) oder Prozentanteil (%) präsentiert. *P*-Werte errechnet mittels [§]Kruskal-Wallis-Test, [†]Mann-Whitney-U-Test, [‡]Chi-Square-Test oder ^{‡‡}dem exakten Test nach Fisher ^{*}repräsentiert *P*<0,05; ^{**}*P*<0,01; ^{***}*P*<0,001 beim Vergleich mit SDB-Patienten; [#]repräsentiert *P*<0,05; ^{##}*P*<0,01; ^{###}*P*<0,001 beim Vergleich mit IPS-Patienten (errechnet mittels post-hoc Mann-Whitney-Test mit Bonferroni Adjustierung); ADL = Aktivitäten des tägl. Lebens; PAP = Positive Airway Pressure Therapy (Überdruckbeatmung); IPS = Idiopathisches Parkinson-Syndrom; PLM = Periodische Beinbewegungen; RLS = Restless Legs Syndrom/Syndrom der unruhigen Beine; SDB = Sleep Disordered Breathing, schlafbezogene Atmungsstörungen; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale/Skala zur Einschätzung der Krankheitsausprägung bei Parkinson-Patienten (Teil I: Evaluation von Kognition/Stimmung/Verhalten; Teil II: Aktivitäten des tägl. Lebens; Teil III: motorische Funktion; Teil IV: Komplikationen). ^b Die Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) wurde nach Tomlinson und Mitarbeitern berechnet³¹.

Die Gesamtschlafzeit der SDB-Patienten lag im Vergleich zu den IPS- und RLS-Patienten etwas höher, der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (*P* = 0,240; Kruskal-Wallis-Test; **Tabelle 2**). RLS-Patienten schliefen mit 332 ± 82 Minuten im Durchschnitt am wenigsten, wobei alle diese Unterschiede nicht statistisch signifikant waren. Unterschiede fanden sich bei dem AHI und RDI, entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe

Kapitel 2.1) mit signifikant höherem RDI/AHI bei den SDB-Patienten, im Vergleich zu den Parkinson- ($P < 0,001$; Mann-Whitney-Test) sowie zu den RLS-Patienten ($P < 0,001$; Mann-Whitney-Test) und ebenso signifikant geringerem RDI/AHI der RLS-Patienten im Vergleich zu den Parkinson-Patienten ($P < 0,01$; Mann-Whitney-Test). Die Studienpopulation mit schlaf-assoziierten Atmungsstörungen zeigte krankheitsentsprechend den höchsten Apnoe-Hypopnoe-Index mit 42 n/h (Median, IQR 24 - 72), wobei 66 % der Studienpopulation einen AHI > 30 /h aufwiesen. Korrespondierend lag der RDI bei 47 n/h (Median, IQR 32 - 74). Die IPS-Patienten hatten im Durchschnitt einen AHI von 12 n/h (Median, IQR 5 - 27) und einen RDI von 21 n/h (Median, IQR 13 - 37). Den niedrigsten AHI, entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien zeigte die RLS-Studienpopulation mit einem Durchschnittswert von 4 n/h (Median, IQR 2 - 8). Dementsprechend lag dort mit 10 n/h (Median, IQR 8 - 13) auch der geringste RDI vor (**Tabelle 2**).

Beim PLM-Index und PLM-Arousal Index zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den IPS- und SDB- sowie IPS- und RLS-Patienten. Die IPS-Patienten zeigten den niedrigsten PLM-Index mit 5 n/h (Median, IQR 1 - 30; mean $\pm$ SD 18 ± 25) und mit 1 n/h ebenso den niedrigsten PLM-Arousal Index ($P = 0,001$; Mann-Whitney-Test). Die SDB-Patienten wiederum wiesen den größten PLM-Index mit 39 n/h (Median, IQR 19 - 63; mean $\pm$ SD 44 ± 39 , $P < 0,001$) und PLM-Arousal Index mit 4 n/h (2 - 11; mean $\pm$ SD 6 ± 7 , $P < 0,001$) auf. Ebenso signifikant war der Unterschied der IPS-Patienten zu den RLS-Patienten. Der PLM-Index bei den RLS-Patienten lag mit 37 n/h (21 - 47; mean $\pm$ SD $35/h \pm 20$, $P < 0,001$) ebenso wie der PLM-Arousal Index mit 5 n/h (2 - 9; mean $\pm$ SD 7 ± 11 , $P < 0,05$) signifikant höher als der der IPS-Patienten.

Tabelle 2 stellt eine genaue Übersicht der Daten dar.

Tabelle 2: Polysomnographische Schlafparameter der Studienpopulation

	IPS (n=44)	SDB (n=44)	RLS (n=17)	P Wert
Polysomnographische Schlafparameter				
Schlafkontinuität (TST/SPT in %), Mittelwert±SD	75±15(32-96)	79±14(44-97)	74±14(46-93)	0,237§
Schlafeffizienz (TST/TIB in %), Mittelwert±SD	69±17(18-94)	74±17 (25-96)	70±15(40-91)	0,148§
Gesamtschlafzeit (TST, min), Mittelwert±SD	342±92(96-506)	365±86(151-489)	332±82(156-456)	0,240§
RDI (n/h), Median (IQR)	21,0 (12,9-36,6)	47,4 (31,5-73,8)###	10,2 (7,7-13,1)###,***	<0,001§
AHI (n/h), Median (IQR)	11,5 (4,7-27,1)	42,0 (23,7-71,8)###	4,3 (1,5-7,8)###,***	<0,001§
AHI < 5/h, n (%)	11 (25%)	1 (2,3%)	10 (59%)	
AHI > 5 < 15/h, n (%)	16 (36%)	2 (4,5%)	7 (41%)	
AHI > 15 < 30/h, n (%)	8 (18%)	12 (27%)	0 (0%)	
AHI > 30/h, n (%)	9 (21%)	29 (66%)	0 (0%)	
Gesamte LM (n), Median (IQR)	69 (44-224)	337 (177-467)###	212 (165-312)##	<0,001§
Gesamte PLM (n), Median (IQR)	25 (5-123)	260 (96-359)###	188 (93-269)##	<0,001§
Gesamter PLM-Index (n/h), Median (IQR)	5,2 (0,9-29,8)	39,0 (18,5-62,7)###	36,5 (20,8-47,0)###	<0,001§
Gesamter PLM-Arousal Index (n/h), Median (IQR)	1,4 (0,1-3,5)	3,9 (1,7-10,6)###	4,7 (2,2-8,6) #	0,001§
Gesamter PLM-Index > 5/h; n (%)	23 (52%)	39 (89%)###	16 (94%)##	<0,001§
Gesamter PLM-Index > 15/h; n (%)	17 (39%)	35 (80%)###	15 (88%)###	0,001§

Daten werden als Mittelwert mean±SD, Median (IQR) oder Prozentanteil (%) präsentiert. *P*-Werte errechnet mittels §Kruskal-Wallis-Test ***repräsentiert *P*<0,001 beim Vergleich mit SDB-Patienten; #repräsentiert *P*<0,05; ##*P*<0,01; ###*P*<0,001 beim Vergleich mit IPS-Patienten (errechnet mittels post-hoc Mann-Whitney-Test mit Bonferroni Adjustierung); AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; IQR = Interquartile Range/Interquartilbereich; IPS = Idiopathisches Parkinson-Syndrom; RLS = Restless Legs Syndrom (Willis-Ekbom-Syndrom); LM: Limb Movements/Bewegungen der Beine, PLM = Periodische Beinbewegungen; RDI = Respiratory Distress Index/schlafbezogene Ereignisse incl. durch Atemanstrengung induzierte Weckreaktionen (RERAs); RLS = Restless Legs Syndrom/Syndrom der unruhigen Beine; SDB = Sleep Disorder Breathing/schlafbezogene Atmungsstörungen; SPT = Sleep Period Time/Schlafperiode; TIB = Time In Bed/Zeit im Bett; TST = Total Sleep Time/Gesamtschlafzeit; ^aDiese Tabelle zeigt die PSG-Daten der ersten Studienvsiste (PSG1 – Aufzeichnungsdaten). In Tabelle 3 finden sich die Vergleichsdaten der PSG-Aufzeichnungen.

Im Rahmen der initialen Behandlung im Schlaflabor erhielten einige der Patienten, bei denen eine relevante schlafbezogene Atmungsstörung festgestellt wurde, neben einer diagnostischen Polysomnographie (PSG1) in einer weiteren Nacht eine Therapie-PSG (PSG2). Unter der dabei etablierten PAP-Therapie konnte sowohl bei den SDB- als auch bei den IPS-Patienten eine Abnahme des RDI beobachtet werden. Bei den IPS-Patienten erhielten 27 % eine PAP-Therapie. Unter der Therapie zeigte sich eine Verbesserung des RDI von 21/h (13 - 37) auf 12/h (6 - 28). Bei den SDB-Patienten erhielten 100 % eine PAP-Therapie, worunter sich der RDI von 47/h (32 - 74) auf 13/h (5 - 18; *P* < 0,001, Wilcoxon-Test) reduzierte. **Tabelle 3** hebt dabei die Unterschiede zwischen PSG1 und PSG2 hervor.

Im Anschluss an die diagnostische Nacht erhielten statt 53 % der RLS-Patienten nun 77 % eine dopaminerge Medikation (n. s.), wobei die Levodopa-Äquivalenzdosis signifikant anstieg (*P* = 0,025). Darunter zeigte sich eine signifikante Abnahme des PLM-Index (*P* = 0,022,

Wilcoxon-Test) sowie des PLM-Arousal Index ($P = 0,028$, Wilcoxon-Test). Darüber hinaus war eine Verbesserung der Schlafqualität mit einer signifikanten Zunahme der Gesamtschlafzeit nachweisbar (332 ± 82 min PSG1 sowie 381 ± 80 min PSG2; $P = 0,017$, Wilcoxon-Test).

Tabelle 3 bietet einen Überblick über oben genannte Daten.

Tabelle 3: Vergleich der PSG1- und PSG2-Datensätze

	PSG1	PSG2	P Wert
IPS	n=44	n=41	
Dopaminerge Medikation	38 (86%)	38 (86%)	1,0000 ^{##}
Äquivalente Levodopa-Dosis (mg/Tag), Mittelwert±SD ^a	453±431 (0-1688)	522±452 (0-1905)	<0,001[§]
PAP-Therapie, n (%)	0 (0%)	11 (27%)	-
Schlafkontinuität (TST/SPT in %), Mittelwert±SD	75±15 (32-96)	72±15 (40-99)	0,441 [§]
Schlafeffizienz (TST/TIB in %), Mittelwert±SD	69±17 (18-94)	68±16 (31-91)	0,682 [§]
Gesamtschlafzeit (TST, min), Mittelwert±SD	342±92 (96-506)	318±79 (155-442)	0,172 [§]
RDI (n/h), median (IQR)	21,0 (12,9-36,6)	11,5 (6,1-28,4)	0,120 [§]
AHI (n/h), median (IQR)	11,5 (4,7-27,1)	5,1 (2,0-18,6)	0,125 [§]
Gesamte LM (n), median (IQR)	69 (44-224)	91 (55-197)	0,707 [§]
Gesamte PLM (n), median (IQR)	25 (5-123)	44 (12-146)	0,933 [§]
Gesamter PLM-Index (n/h), median (IQR)	5,2 (0,9-29,8)	8,1 (2,0-28,9)	0,428 [§]
Gesamter PLM-Arousal Index (n/h), median (IQR)	1,4 (0,1-3,5)	1,4 (0,3-5,4)	0,429 [§]
Gesamter PLM-Index > 5/h; n (%)	23 (52%)	25 (57%)	0,837 ^{##}
Gesamter PLM-Index > 15/h; n (%)	17 (39%)	16 (36%)	0,932 ^{##}
SDB	n=44	n=38	
PAP-Therapie, n (%)	0 (0%)	38 (100%)	-
Schlafkontinuität (TST/SPT in %), Mittelwert±SD	79±14 (44-97)	83±11 (49-98)	0,380 [§]
Schlafeffizienz (TST/TIB in %), Mittelwert±SD	74±17 (25-96)	78±12 (48-97)	0,372 [§]
Gesamtschlafzeit (TST, min), Mittelwert±SD	365±86 (151-489)	356±187 (187-509)	0,106 [§]
RDI (n/h), median (IQR)	47,4 (31,5-73,8)	13,0 (5,0-17,9)	<0,001[§]
AHI (n/h), median (IQR)	42,0 (23,7-71,8)	9,0 (2,8-16,3)	<0,001[§]
Gesamte LM (n), median (IQR)	337 (177-467)	300 (231-529)	0,960 [§]
Gesamte PLM (n), median (IQR)	260 (96-359)	221 (120-479)	0,862 [§]
Gesamter PLM-Index (n/h), median (IQR)	39,0 (18,5-62,7)	38,7 (18,6-75,0)	0,733 [§]
Gesamter PLM-Arousal Index (n/h), median (IQR)	3,9 (1,7-10,6)	4,3 (2,1-8,4)	0,755 [§]
Gesamter PLM-Index > 5/h; n (%)	39 (89%)	33 (75%)	0,097 ^{##}
Gesamter PLM-Index > 15/h; n (%)	35 (80%)	31 (70%)	0,325 ^{##}
RLS	n=17	n=17	
Dopaminerge Medikation	9 (53%)	13 (77%)	0,125 ^{##}
Äquivalente Levodopa-Dosis (mg/Tag), Mittelwert±SD ^a	46±51 (0-150)	74±54 (0-175)	0,025[§]
PAP-Therapie, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Schlafkontinuität (TST/SPT in %), Mittelwert±SD	74±14 (46-93)	80±11 (57-95)	0,084 [§]
Schlafeffizienz (TST/TIB in %), Mittelwert±SD	70±15 (40-91)	76±14 (49-93)	0,102 [§]
Gesamtschlafzeit (TST, min), Mittelwert±SD	332±82 (156-456)	381±80 (234-502)	0,017[§]
RDI (n/h), median (IQR)	10,2 (7,7-13,1)	9,6 (6,8-11,9)	0,535 [§]
AHI (n/h), median (IQR)	4,3 (1,5-7,8)	4,3 (2,3-7,1)	0,798 [§]
Gesamte LM (n), median (IQR)	212 (165-312)	168 (97-244)	0,088 [§]
Gesamte PLM (n), median (IQR)	188 (93-269)	101 (57-180)	0,066 [§]
Gesamter PLM-Index (n/h), median (IQR)	36,5 (20,8-47,0)	19,5 (8,6-30,5)	0,022[§]
Gesamter PLM-Arousal Index (n/h), median (IQR)	4,7 (2,2-8,6)	2,0 (0,9-5,5)	0,028[§]
Gesamter PLM-Index > 5/h; n (%)	16 (94%)	14 (82%)	0,601 ^{##}
Gesamter PLM-Index > 15/h; n (%)	15 (88%)	9 (53%)	0,048^{##}

Daten werden als Mittelwert mean±SD, Median (IQR) oder Prozentanteil (%) präsentiert. P-Werte mittels [§]Wilcoxon- oder ^{##}McNemar-Test errechnet, zum Vergleich der PSG1- und PSG2-Datensätze. AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; IPS = Idiopathisches Parkinson-Syndrom; IQR = Interquartile Range/Interquartilbereich; PAP = Positive Airway Pressure Therapy (Überdruckbeatmung); PLM = Periodische Beinbewegungen im Schlaf; RDI = Respiratory Distress Index/schlafbezogene Ereignisse incl. durch Atemanstrengung induzierte Weckreaktionen (RERAs); RLS = Restless Legs Syndrom/Syndrom der unruhigen Beine; SDB = Sleep Disordered Breathing/schlafassoziierte Atmungsstörungen; SPT = Sleep Period Time/Schlafperiode; TIB = Time In Bed/Zeit im Bett; TST = Total Sleep Time/Gesamtschlafzeit. ^aÄquivalente Levodopa-Dosis (LED) wurde entsprechend Tomlinson et al. berechnet (Tomlinson et al., 2010)

3.2 Periodische Beinbewegungen im Schlaf im Seitenvergleich

Die Auswertung der polysomnographischen Daten zeigte eine Asymmetrie periodischer Beinbewegungen im Schlaf zwischen beiden Beinen. Dabei fanden sich signifikante Unterschiede in der Anzahl der PLM, PLM-Index und PLM-Arousal Index (PLM-AI) zwischen der stärker und der weniger stark betroffenen Seite, unabhängig von der Krankheitsentität und somit in allen Patientengruppen ($P \leq 0,002$, Wilcoxon-Test). Dabei lagen die Mediane der Differenzen zwischen beiden Seiten normiert auf der stärker betroffenen Seite bei 30 bis 62 % (**Tabelle 4**). Zwischen den verschiedenen Patientengruppen fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf das Ausmaß der Seitendifferenzen (**Tabelle 4**).

Eine Seitendifferenz des PLM-Index zwischen der stärker und schwächer betroffenen Seite konnte bei den IPS-Patienten sowohl bei den PSG1- (mit einer Differenz von 49 %, $P < 0,001$, Wilcoxon-Test) als auch PSG2-Daten (mit einer Differenz von 52 %) nachvollzogen werden, wobei sich beide PSGs nicht signifikant unterschieden ($P = 0,425$). Bei den SDB-Patienten betrug die Differenz des PLMS-Index zwischen beiden Beinen 39 % in der ersten und 52 % in der zweiten Nacht, dies war gerade statistisch signifikant ($P = 0,046$, Wilcoxon-Test). Auch die Differenz des PLM-AI zwischen der stärker und der schwächer betroffenen Seite war in beiden PSGs signifikant (30 % (PSG 1), 46 % (PSG 2)), wobei sich hier im Gegensatz zum PLM-I keine statistisch signifikante Erhöhung der Differenz zwischen der ersten und zweiten PSG nachweisen ließ ($P = 0,098$, Wilcoxon-Test). Im Gegensatz dazu fand sich auch bei den RLS-Patienten zwar ebenfalls eine signifikante Asymmetrie in beiden PSGs bezogen auf PLM, PLM-I und PLM-AI ($P < 0,001$ bzw. $P = 0,002$), aber im Vergleich zwischen beiden PSGs zeigte sich eine Abnahme der PLM-Indices (Reduktion z. B. des PLM-I um 23 %), jedoch ohne dass dies statistische Signifikanz erreichte. **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die Differenz der PLMS zwischen der stärker und schwächer betroffenen Seite.

Tabelle 4: Seitenvergleich der Periodischen Beinbewegungen im Schlaf

	Seitenspezifische PLMS-Parameter in PSG1			Seitenvergleich der PLMS-Parameter zwischen PSG1 und 2		
	Stärker betroffene Seite	Schwächer betroffene Seite	P Wert [§]	Seitendifferenz PSG1 (%) [§]	Seitendifferenz PSG2 (%) [§]	P Wert [‡]
IPS (PSG1: n=44; PSG2: n=41)						
PLM (n), median (IQR)	26 (4-70)	4 (0-36)	<0,001	49 (35-78)	67 (39-100)	0,325
PLM Index (n/h), median (IQR)	4,6 (0,7-13,2)	0,7 (0,0-6,8)	<0,001	49 (35-78)	52 (22-90)	0,452
PLM-Arousal Index (n/h), median (IQR)	1,1 (0,1-2,3)	0,3 (0,0-1,7)	<0,001	50 (28-81)	67 (33-100)	0,191
SDB (PSG1: n=44; PSG2: n=38)						
PLM (n), median (IQR)	122 (42-204)	56 (10-139)	<0,001	38 (17-70)	52 (22-91)	0,048
PLM-Index (n/h), median (IQR)	19,6 (7,3-34,8)	9,3 (2,0-29,3)	<0,001	39 (17-70)	52 (22-91)	0,046
PLM-Arousal Index (n/h), median (IQR)	2,5 (0,6-6,3)	1,1 (0,1-4,6)	<0,001	30 (8-70)	46 (17-100)	0,098
RLS (PSG1: n=17; PSG2: n=17)						
PLM (n), median (IQR)	108 (38-182)	27 (5-66)	<0,001	62 (33-93)	39 (27-94)	0,687
PLM-Index (n/h), median (IQR)	15,4 (9,7-31,1)	5,3 (0,7-12,1)	<0,001	62 (33-94)	39 (27-93)	0,687
PLM-Arousal Index (n/h), median (IQR)	2,6 (0,9-5,1)	1,2 (0,2-2,3)	0,002	52 (22-88)	37 (12-100)	0,451

[§]P- Werte vom Wilcoxon-Test zum Vergleich der stärker vs. schwächer betroffenen Seite. Ähnliche Resultate lagen für PSG2 vor. [‡]Normalisierte Seitendifferenz zu Gunsten der stärker betroffenen Seite. P-Werte vom Wilcoxon-Test zum Vergleich der PSG1- und PSG2-Daten. [§]Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Studiengruppen zeigte P Werte von 0,125 für PLM, 0,091 für PLM-Index und 0,276 für PLM-Arousal Index für den PSG1-Datensatz und P Werte von 0,404 für PLM, 0,385 für PLM-Index und 0,616 für den PLM-Arousal Index für den PSG2-Datensatz. IQR = Interquartile Range/Interquartilbereich; LM = Beinbewegung; IPS = Idiopathisches Parkinson-Syndrom; PLM = Periodische Beinbewegungen; RLS = Restless Legs Syndrom/Syndrom der unruhigen Beine; SDB = Sleep Disordered Breathing/schlafassoziierte Atmungsstörungen

3.3 Asymmetrie der PLMS

Eine asymmetrische PLM-Verteilung (Δ PLM index > 5/h) zeigte sich signifikant häufiger bei den RLS-Patienten (77 %) als bei den Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB, 59 %) und den Parkinson-Patienten (34 %; $P < 0.05$; post-hoc exakter Fisher-Test) in der PSG1 (**Abbildung 9, Tabelle 5**). In der zweiten PSG war eine asymmetrische PLM-Verteilung (Δ PLM index > 5/h) häufiger bei SDB-Patienten im Vergleich zu IPS- und RLS-Patienten, aber diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (**Abbildung 9, Tabelle 5**). Es war keine Prädominanz einer Seite vorhanden, d. h. die asymmetrischen PLM traten weder linksseitig noch rechtsseitig häufiger auf, dies galt für alle Patientengruppen und sowohl

für PSG1 (IPS: $P = 0.092$; SDB: $P = 0.208$; RLS: $P = 0.250$) als auch für PSG2 (IPS: $P = 1.000$; SDB: $P = 0.725$; RLS: $P = 1.000$; exakter Fisher-Test für alle Gruppen).

Abbildung 9

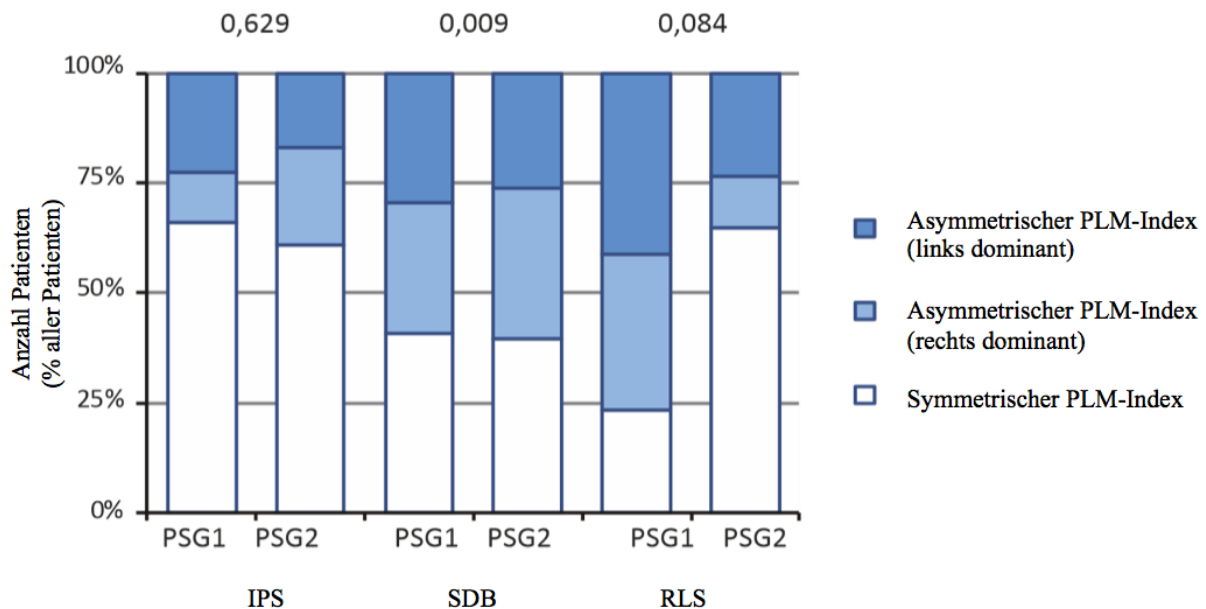


Abbildung 9: Vergleich der Symmetrie/Asymmetrie der periodischen Beinbewegungen (PLMS) zwischen beiden Seiten bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom, schlafbezogenen Atmungsstörungen und Restless Legs Syndrom (RLS). Eine Differenz des PLM-Index von $> 5/h$ zwischen beiden Seiten wurde als asymmetrisch bewertet. Die dargestellten Daten stammen aus beiden Polysomnographien (PSG). Die P-Werte im Diagramm entsprechen den Cohen's κ -Werten, die die Übereinstimmung der PLM-Verteilung (asymmetrisch/symmetrisch) zwischen PSG1 und 2 zeigen (**Tabelle 5**). PLM = Periodic Limb Movements/Periodische Beinbewegungen; PSG = Polysomnography/Polysomnographie

Trotz der relativ hohen Rate an Patienten, die eine asymmetrische PLM-Verteilung zeigten, fanden wir beim RLS keine Übereinstimmungen beim Vergleich der beiden PSGs sowohl der Verteilung (ob asymmetrisch oder symmetrisch) als auch der dominanten Seite (rechts vs. links, Cohen's κ : 0.084 bzw. -0.429). Bei Patienten mit SDB zeigten sich ebenfalls keine Übereinstimmungen zwischen der asymmetrischen und der symmetrischen Verteilung zwischen beiden PSGs (Cohen's κ : 0.009). Bei den Patienten jedoch, die sich asymmetrisch darstellten, fand sich eine moderate Übereinstimmung der dominanten Seite zwischen beiden PSGs (Cohen's κ : 0.417). Bei IPS-Patienten hingegen zeigten sich sowohl eine moderate Übereinstimmung der asymmetrischen vs. symmetrischen Verteilung zwischen beiden PSGs (Cohen's κ : 0.629) als auch eine moderate Übereinstimmung bezüglich der stärker betroffenen (dominanten) Seite der PLM bei Patienten mit asymmetrischen PLM (Cohen's κ : 0.476; **Abbildung 9, Tabelle 5**). Auch bei der Annahme einer Asymmetrie der PLM bei einer Differenz von $> 15/h$ fanden sich ähnlich vergleichbare Ergebnisse (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Asymmetrie des PLM-Index

	PD	SDB	RLS	P value [§]
Asymmetrie PLM-Index PSG1 (Δ PLM index > 5/h), n (%)	15 (34%)*, [§]	26 (59%)	13 (77%)	0,005
- davon rechts/links dominant, n (%)	5/10 (33%/67%)	12/14 (46%/54%)	6/7 (46%/54%)	0,695
Asymmetrie in PLM-Index in PSG2 (Δ PLM index > 5/h), n (%) [‡]	16 (39%)	23 (61%)	6 (35%)	0,092
- davon rechts/links dominant, n (%)	9/7 (56%/44%)	13/10 (57%/43%)	2/4 (33%/67%)	0,573
Asymmetrie PLM-Index in PSG1 (Δ PLM index > 15/h), n (%)	6 (14%) [§]	9 (21%)	7 (41%)	0,060
Asymmetrie PLM-Index in PSG2 (Δ PLM index > 15/h), n (%) [‡]	9 (22%)	10 (26%)	3 (18%)	0,854
Übereinstimmungsrate PLM-Index Symmetrie (asymmetrisch/ symmetrisch) zwischen PSG1 und PSG2, (Δ PLM index > 5/h), n (%), [Cohen's k]	34 (83%), [0,629]	20 (53%), [0,009]	8 (47%), [0,084]	-
- davon Übereinstimmungsrate der dominanten PLM-Index-Seite (rechts /links) in PSG1 und PSG2, n (%), [Cohen's k]	8 (73%), [0,476]	10 (71%), [0,417]	1 (20%), [-0,429]	-

Daten repräsentiert als Anzahl der Patienten (%) [§]P Werte des Pearson's χ^2 -Test oder exakten Test nach Fisher zum Vergleich aller drei Krankheitskohorten. *Repräsentiert $P < 0,05$ wenn ein Vergleich zu Werten von SDB-Patienten erfolgt. [§]Repräsentiert $P < 0,05$ und ^{§§}repräsentiert $P < 0,01$ wenn ein Vergleich zu Werten von Restless Legs Patienten, errechnet mittels *post-hoc* χ^2 oder dem exakten Test nach Fisher mit Bonferroni Adjustment ansteht. Der Vergleich zwischen SDB- und RLS-Patienten zeigt, dass keine statistisch signifikante Differenz vorliegt. 11/41 (27 %) der IPS und 97 % (37/38) der SDB-Patienten erhielten zwischen PSG1 und PSG2 eine nächtliche Überdruckbeatmung (PAP/Positive Airway Pressure Therapie. Bei IPS-Patienten zeigte die PAP-Therapie keinen Einfluss auf die Asymmetrie des PLM-Index. ($P = 0,069$ beim Vergleich von Patienten mit bzw. ohne Therapie mit exaktem Test nach Fisher). IPS = Idiopathisches Parkinson-Syndrom; PLM = Periodische Beinbewegungen; RLS = Restless Legs Syndrom/Syndrom der unruhigen Beine; PSG = Polysomnographie; SDB = Sleep Disordered Breathing/schlafassoziierte Atmungsstörungen

3.4 Korrelation zwischen der Lateralität periodischer Beinbewegungen im Schlaf und der Lateralität der Parkinson-Symptomatik

Die Auswertung der periodischen Beinbewegungen im Schlaf erfolgte zusätzlich unter Berücksichtigung der Lateralität der IPS-Symptomatik. Dabei wurde das Auftreten der PLMS im Bezug zu der klinisch stärker betroffenen Seite der IPS-Patienten betrachtet. Dabei zeigte sich kein gehäuftes Auftreten der PLMS auf der von der Parkinson-Symptomatik stärker betroffenen (ipsilateralen) Seite. Sowohl in der Diagnostiknacht als auch in den darauffolgenden Nächten zeigte sich keine Übereinstimmung zwischen der stärker betroffenen Seite der PLMS und der prädominanten IPS-Seite (PSG1: PLM-Index ipsilateral: Median 1.2 n/h, PLM-Index kontralateral: Median 3.9 n/h, siehe dazu auch **Tabelle 6**). In beiden PSGs fand sich letztlich keine statistisch signifikante Übereinstimmung (PSG1: Überein-

stimmungsrate 8/15 (53 %), Cohen's κ : 0.000; PSG2: Übereinstimmungsrate 9/16 (56 %), Cohen's κ : 0.125).

Ebenso zeigte sich bei IPS-Patienten mit einem hohen PLM-Index (PLMS-Index > 5/h) zwar eine asymmetrische PLM-Verteilung, aber keine Übereinstimmung zu der klinisch stärker betroffenen Seite der IPS-Patienten (PSG1: Übereinstimmungsrate 7/14 (50 %), Cohen's κ : 0.043; PSG2: Übereinstimmungsrate 6/12 (50 %), Cohen's κ : 0.000). Auch bei einer Asymmetrie der PLM bei einer Differenz von > 15/h fanden sich entsprechende Ergebnisse. Ebenso zeigte sich keine Übereinstimmung zwischen der Händigkeit der IPS-Patienten und der dominierenden PLM-I Seite.

Tabelle 6: Anzahl der PLMS unter Berücksichtigung der prädominierenden IPS-Seite

	Ipsilaterale Seite	Kontralaterale Seite	P Wert [§]
PSG1 (n=44)			
PLM (n), median (IQR)	8 (0-59)	21 (0-45)	0,617
PLM-Index (n/h), median (IQR)	1,2 (0,0-10,4)	3,9 (0,0-8,8)	0,561
PLM-Arousal Index (n/h), median (IQR)	0,6 (0,0-2,5)	0,9 (0,0-1,9)	0,573
PSG2 (n=41)			
PLM (n), median (IQR)	5 (0-33)	10 (0-62)	0,186
PLM-Index (n/h), median (IQR)	1,1 (0,0-5,9)	1,7 (0,0-12,5)	0,208
PLM-Arousal Index (n/h), median (IQR)	0,2 (0,0-1,3)	0,5 (0,0-3,1)	0,294

[§]P Werte vom Wilcoxon-Test zum Vergleich der ipsilateralen und kontralateralen Seite; IPS = Idiopathisches Parkinson-Syndrom; PLM = Periodische Beinbewegungen

3.5 Multivariate Regressionsanalyse periodischer Beinbewegungen im Schlaf

Zur Beurteilung des Einflusses von weiteren Faktoren auf die PLMS neben den einzelnen Krankheitsentitäten wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Berücksichtigt wurden unter anderem das Geschlecht und das Alter der Patienten. Zudem wurden die Symptombdauer und mittels UPDRS Teil III die Schwere der IPS-Symptomatik berücksichtigt.

Dabei zeigte sich anhand einfacher Korrelationsuntersuchungen, dass bei den IPS-Patienten (Pearson's Korrelationstest) sowohl die PLMS als auch der PLM-Index und der PLM-Arousal Index nicht mit dem Alter und Geschlecht, der Schwere der Krankheitsausprägung oder der Dosis der dopaminergen Therapie (LED) korrelierten. Die multiple Regressionsanalyse verdeutlicht, dass die PLMS nicht mit den aufgeführten klinischen Markern korrelieren. Es zeigte sich eine schwache Korrelation der Symptombdauer auf die Anzahl der PLM und den PLM-Arousal Index (**Tabelle 7**). Da der R^2 -Wert für die Symptombdauer auf die Anzahl der

PLMS bei 0.276 und daher ca. 30 % beträgt, besteht somit auch hier kein relevanter Einfluss auf die Beinbewegungen. Die übrigen Parameter zeigten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die PLMS. Die Daten sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

Tabelle 7: Regressionsanalyse der PLMS und klinischen Charakteristika der IPS-Patienten

	Mann-Whitney-Test	Pearson Korrelationstest [§]				Multivariate Regressions-Analyse [§]
	Geschlecht	Alter	Symptom-dauer	UPDRS Teil III	LED	
PLM (n)	$P=0,385$	$r=0,144$, $P=0,357$	$r=0,366$, $P=0,016$	$r=0,062$, $P=0,701$	$r=0,231$, $P=0,136$	$R^2=0,276$, $F=2,672$, $P=0,038$
PLM-Index (n/h)	$P=0,388$	$r=0,203$, $P=0,192$	$r=0,217$, $P=0,163$	$r=-0,006$, $P=0,969$	$r=0,181$, $P=0,246$	$R^2=0,201$, $F=1,763$, $p=0,146$
PLM-Arousal Index (n/h)	$P=0,562$	$r=0,150$, $P=0,336$	$r=0,315$, $P=0,040$	$r=-0,012$, $P=0,939$	$r=0,219$, $P=0,159$	$R^2=0,202$, $F=1,768$, $p=0,145$
PLM Seitendifferenz (%)	$P=0,364$	$r=-0,290$, $P=0,091$	$r=-0,145$, $P=0,407$	$r=-0,180$, $P=0,316$	$r=0,039$, $P=0,822$	$R^2=0,178$, $F=1,168$, $P=0,350$
PLM-Index Seitendifferenz (%)	$P=0,445$	$r=-0,271$, $P=0,109$	$r=-0,157$, $P=0,360$	$r=-0,190$, $P=0,281$	$r=0,020$, $P=1,000$	$R^2=0,159$, $F=1,059$, $p=0,404$
PLM-Arousal Index Seitendifferenz (%)	$P=0,410$	$r=-0,228$, $P=0,195$	$r=0,096$, $P=0,587$	$r=-0,165$, $P=0,366$	$r=0,201$, $P=0,254$	$R^2=0,190$, $F=1,217$, $p=0,329$

Die Ergebnisse stammen aus der Analyse der PSG1-Daten. Ähnliche Ergebnisse fanden sich beim PSG2-Datensatz. Die Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) wurde entsprechend der Publikation von Tomlinson und Mitarbeitern berechnet. [§]Anhand der Testergebnisse des Pearson-Korrelationstests wurden die polysomnographischen Daten mit anderen Einflussfaktoren, z. B. dem Alter, der Symptombdauer, dem UPDRS Part III (motorische Funktion) sowie der Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) verglichen. [§]Die Werte stammen aus der Multiregressionsanalyse bei Einschluss der unabhängigen Variablen: Alter, UPDRS Teil III (als Maßstab für die Schwere der Erkrankung), Symptombdauer, Geschlecht und LED. Nicht-signifikante P-Werte wurden aus Übersichtsgründen nicht mit aufgeführt. LED = Levodopa-Äquivalenzdosis; IPS = Idiopathisches Parkinson-Syndrom; PLM = Periodische Beinbewegungen, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale/Skala zur Einschätzung der Krankheitsausprägung bei Parkinson-Patienten. Die Seitendifferenz wurde ermittelt, indem die Werte der weniger stark betroffenen Seite von den Werten der stärker betroffenen Seite abgezogen wurden.

Der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf die PLMS bei Patienten mit einem RLS wurde ebenfalls mittels der linearen Regressionsanalyse untersucht. Berücksichtigt wurden dabei das Geschlecht und Alter der Patienten. Zudem wurde der Einfluss der Dosis der dopaminergen Therapie (LED) berücksichtigt.

Dabei zeigte sich, dass bei RLS-Patienten (Pearson's Korrelationstest) sowohl die PLMS als auch der PLM-Index und der PLM-Arousal Index nicht mit dem Alter und Geschlecht korrelieren. Allerdings zeigte sich, dass sowohl die PLMS als auch der PLM-Index mit der

dopaminergen Therapie (LED) korrelieren (**Tabelle 8**). Die dopaminerge Therapie nimmt dabei allerdings keinen Einfluss auf die Asymmetrie der periodischen Beinbewegungen (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Regressionsanalyse der PLMS und klinischen Charakteristika der RLS-Patienten

	Mann-Whitney-Test	Pearson Korrelationstest §		Multivariate Regressions-Analyse §	
	Geschlecht	Alter	LED	Regression	Signifikante Faktoren
PLM (n)	$P=0,884$	$r=-0,062$, $P=0,814$	$r=-0,611$, $P=0,009$	$R^2=0,460$, $F=3,697$, $P=0,040$	LED: $\beta=-0,775$, $P=0,006$
PLM-Index (n/h)	$P=0,418$	$r=0,127$, $P=0,628$	$r=-0,435$, $P=0,041$	$R^2=0,403$, $F=2,920$, $P=0,074$	LED: $\beta=-0,669$, $P=0,018$
PLM-Arousal Index (n/h)	$P=0,808$	$r=-0,322$, $P=0,207$	$r=-0,304$, $P=0,236$	$R^2=0,321$, $F=2,052$, $p=0,156$	
PLM Seitendifferenz (%)	$P=0,482$	$r=-0,195$, $P=0,453$	$r=-0,244$, $P=0,345$	$R^2=0,074$, $F=0,344$, $P=0,794$	
PLM-Index Seitendifferenz (%)	$P=0,462$	$r=-0,196$, $P=0,451$	$r=-0,245$, $P=0,343$	$R^2=0,074$, $F=0,347$, $P=0,792$	
PLM-Arousal Index Seitendifferenz	$P=0,510$	$r=-0,449$, $P=0,081$	$r=-0,093$, $P=0,731$	$R^2=0,229$, $F=1,190$, $p=0,355$	

Die Ergebnisse stammen aus der Analyse der PSG1-Daten. Ähnliche Ergebnisse fanden sich beim PSG2-Datensatz. Die Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) wurde entsprechend der Publikation von Tomlinson und Mitarbeitern berechnet. §Anhand der Testergebnisse des Pearson-Korrelationstests wurden die polysomnographischen Daten mit anderen Einflussfaktoren, z. B. dem Alter, der Symptombdauer, dem UPDRS Part III (motorische Funktion) sowie der Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) verglichen. §Die Werte stammen aus der Multiregressionsanalyse bei Einschluss der unabhängigen Variablen: Alter, Geschlecht und LED. Nicht-signifikante P-Werte wurden aus Übersichtsgründen nicht mit aufgeführt. LED = Levodopa-Äquivalenzdosis; PLM = Periodische Beinbewegungen; RLS = Restless Legs Syndrom/Syndrom der unruhigen Beine. Die Seitendifferenz wurde ermittelt, indem die Werte der weniger stark betroffenen Seite von den Werten der stärker betroffenen Seite abgezogen wurden.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der statistischen Kenngrößen

Die Dissertation untersuchte mittels eines retrospektiven cross-sektionalen Studiendesigns anhand polysomnographischer Daten die Lateralität periodischer Beinbewegungen im Schlaf bei Patienten mit einem Idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Vergleich zu Patienten mit einer schlafbezogenen Atmungsstörung (SDB) und einem Restless Legs Syndrom (RLS) als Kontrollpopulationen. Ziel der Arbeit war es festzustellen, ob eine Asymmetrie periodischer Beinbewegungen bei diesen Patientengruppen vorliegt und ob bei IPS-Patienten eine Korrelation zwischen der Lateralität der PLMS und der Lateralität der motorischen Symptome sowie der Händigkeit vorliegt. Bisher fehlen systematische polysomnographische Daten zur Lateralität periodischer Beinbewegungen im Schlaf, insbesondere bei Patienten, bei denen keine primär lateralisierenden Erkrankungen, wie z. B. Schlaganfälle, vorliegen.

Die Ergebnisse zeigen, dass periodische Beinbewegungen im Schlaf lateralisiert sind, sowohl bei Patienten mit einem IPS als auch bei SDB- und RLS-Patienten. Dabei zeigte sich jedoch, dass der Anteil an Patienten, die eine Asymmetrie der PLMS aufwiesen, definiert als Seitenunterschied des PLM-Index von $> 5/h$ zwischen beiden Seiten, bei Patienten mit RLS und SDB höher lag als bei IPS-Patienten. Die Lateralität bestand dabei unabhängig von der prädominanten Seite der motorischen Dysfunktion der IPS-Patienten und war ebenso unabhängig von der Händigkeit der Patienten. Die Anzahl der PLMS korrelierte dabei bei IPS-Patienten nicht mit dem Alter oder dem Ausmaß der schlafbezogenen Atmungsstörung (AHI und RDI), dem Geschlecht, dem Schweregrad der Erkrankung und der dopaminergen Therapie. Hingegen zeigte sich eine Assoziation der Anzahl der PLMs mit der Dauer der IPS-Symptome, welche sich jedoch in der multivariaten Regressionsanalyse nicht bestätigte. Die Ergebnisse sprechen daher gegen einen gemeinsamen pathophysiologischen Ursprung der periodischen Beinbewegungen und des IPS.

Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei RLS-Patienten ein signifikanter Einfluss der dopaminergen Therapie auf die Anzahl periodischer Beinbewegungen, ohne jedoch ihre Asymmetrie zu beeinflussen.

Anhand der Auswertung von zwei PSGs war es möglich aufzuzeigen, dass das nächtliche Verteilungsmuster der PLMS variierte und eine hohe Variabilität hinsichtlich der PLMS-Asymmetrie bestand. Dabei zeigten sich beim IPS eine relativ konstante asymmetrische vs. symmetrische Verteilung der PLMS sowie eine Konstanz bezüglich der stärker (dominant) betroffenen Seite. Bei SDB- und RLS-Patienten zeigte sich hingegen keine Übereinstimmung

zwischen der asymmetrischen und der symmetrischen Verteilung in beiden PSGs. Bereits in anderen Studien konnte ein wechselndes Verteilungsmuster der PLMS im Zusammenhang mit Schlafstörungen beobachtet werden (Hornyak, Kopasz, Feige, Riemann & Voderholzer, 2005). Valko et al. beschrieben in einer kleinen Fallserie bei RLS-Patienten ebenfalls eine hohe nächtliche Varianz der dominierenden PLMS-Seite im Zusammenhang mit asymmetrischen PLMS (Valko et al., 2009).

In der hier durchgeführten systematischen Untersuchung zeigte sich, dass PLMS in allen drei Studiengruppen lateralisiert auftraten. Die Lateralität bestand allerdings bei den Parkinson-Patienten unabhängig von der Lateralität der IPS-Symptomatik. Ähnlich dazu zeigten einige Studien, dass bei IPS-Patienten, die eine Bewegungsunruhe der Beine (LMR), die bei IPS-Patienten auftreten, ohne die Kriterien eines RLS zu erfüllen, oft lateralisiert (35 - 70 %) sind, aber auch dort keine Assoziation zur IPS-dominanten Seite besteht (Bhalsing et al., 2013). Allerdings gibt es auch andere Studien, die eine Übereinstimmung zwischen LMR und der motorisch stärker betroffenen Seite der IPS-Symptomatik beschreiben (Zhu et al., 2015). Die Ergebnisse der aktuellen Studie legen allerdings nahe, dass die Entstehung von PLMS bei IPS-Patienten nicht auf die Grunderkrankung zurückgehenden pathologischen Veränderungen im nigrostriatalen dopaminergen System, wie anhand von Bildgebungsverfahren vermutet, zurückzuführen ist (Happe et al., 2003).

Das Auftreten unilateraler bzw. asymmetrischer PLMS bei RLS-Patienten konnte bereits in anderen Studien nachgewiesen werden (Valko et al., 2009). Allerdings erfolgte bisher noch keine detaillierte Auswertung mehrerer PSGs zur Analyse einer Seitendifferenz/Asymmetrie von PLMS über mehrere Nächte hinweg. In einer Fall-Kontroll-Studie wurde ein gehäuftes Auftreten unilateraler Beschwerden bei IPS-Patienten (60 - 94 %) (Zhu et al., 2015) im Vergleich zu Patienten mit einem idiopathischen RLS (17 - 22 %) beschrieben (Shukla et al., 2014), allerdings ohne objektivierbare polysomnographische Messung von PLMS. In der aktuell durchgeführten Studie zeigte sich polysomnographisch ein häufigeres Auftreten unilateraler bzw. asymmetrischer PLMS bei RLS-/SDB-Patienten im Vergleich zu IPS-Patienten. Patienten mit neurologischen Erkrankungen, wie z. B. cerebralen oder spinalen Läsionen, die eine Lateralisierung der Beinbewegungen bewirken könnten, wurden bereits zuvor aus der Studie ausgeschlossen (Woo, Lee, Hwang & Ahn, 2017; Yokota et al., 1991).

Die retrospektive Datenerhebung der hier durchgeführten Studie führte dazu, dass therapeutische Maßnahmen, wie z. B. die Etablierung einer medikamentösen oder PAP-Therapie, nicht beeinflusst werden konnten. Bei der statistischen Analyse wurden entsprechend diese demographischen und klinischen Einflussfaktoren berücksichtigt. Eine PAP-Therapie führte sowohl bei SDB- als auch IPS-Patienten zu einer Verbesserung der nächtlichen Atmungsparameter (AHI/RDI), ohne dabei jedoch Einfluss auf die PLMS oder

Asymmetrie der PLMS zu nehmen. Eine leichte Zunahme der PLMS als auch der Asymmetrie der PLMS bei den SDB-Patienten ist a. e. Ausdruck der hohen nächtlichen Variabilität und nicht als Folge der PAP-Therapie zu werten. Allerdings kann eine PAP-Therapie zur Abnahme atemassoziierter Beinbewegung und zu einer Demaskierung von PLMS bei SDB-Patienten führen, die zuvor aufgrund der respiratorischen Ereignisse wie Apnoen entsprechend der gültigen Kriterien nicht gewertet werden dürfen, da sie als atmungsassoziierte Beinbewegungen angesehen werden (Baran, Richert, Douglass, May & Ansarin, 2003). Atemassozierte LMs wurden entsprechend der gültigen AASM-Kriterien im Rahmen der Studie nicht gewertet. Allerdings wird derzeit die gültige Definition für atemassozierte LMs diskutiert (Manconi, Zavalko, Fanfulla, Winkelmann & Fulda, 2015), sodass eventuell atemassozierte LMs/PLMS mitgewertet wurden, obwohl diese unter einer entsprechenden Beatmungstherapie nicht mehr auftreten (Manconi, Vitale, Ferri, Zucconi & Ferini-Strambi, 2008). Zur Verbesserung des Verständnisses und des Einflusses einer PAP-Therapie auf die Asymmetrie von PLMS bei SDB-Patienten bedarf es in Zukunft weiterer Studien.

Die Auswertung der Daten erfolgte ebenfalls unter Berücksichtigung der dopaminergen Begleitmedikation. Bei den RLS-Patienten zeigte sich dabei im Gegensatz zu den IPS-Patienten unter einer Erhöhung der Medikamentendosis eine Abnahme der PLM und PLM-I. Dies deckt sich mit anderen Studien, bei denen ebenfalls eine Abnahme von PLMS bei RLS-Patienten unter einer dopaminergen Medikation beobachtet werden konnte (R. Allen et al., 2004). Die Datenlage bei Patienten mit einem IPS ist dabei etwas komplexer. Högl et al. beobachteten einen positiven Effekt des Dopaminagonisten Cabergolin auf PLMS bei IPS-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium (Högl, Rothdach, Wetter & Trenkwalder, 2003). In einer anderen Studie konnten unter einer dopaminergen Therapie in frühen, nicht aber in späteren Krankheitsstadien bei IPS-Patienten ein komplettes Verschwinden von PLMS sowie eine Veränderung des nächtlichen Verteilungsmusters der PLMS beobachtet werden (Puligheddu et al., 2014). Dabei traten PLMS in den ersten zwei Stunden des Schlafs nicht und im Laufe der zweiten Nachthälfte nur noch vereinzelt auf (Puligheddu et al., 2014). Dies legt nahe, dass PLMS sich in verschiedenen Patientengruppen auch in ihrer Struktur und zeitlichen Verteilung unterscheiden. Allerdings konnte, ebenso wie in der hier aufgeführten Studie, unter einer dopaminergen Medikation keine Veränderung des PLM oder PLM-I bei IPS-Patienten beobachtet werden (Puligheddu et al., 2014). Dies deckt sich mit einer Studie, die den geringen Einfluss einer dopaminergen Therapie auf ein RLS bei IPS-Patienten zeigte (Moccia et al., 2016). Bei den nicht-therapieresponsiven PLMS könnte es sich möglicherweise um einen PLMS-Subtyp mit anderem Verhaltensmuster handeln. Das unterschiedliche Therapieansprechen von PLMS könnte ein Hinweis auf eine komplexe Pathophysiologie und möglicherweise Beteiligung unterschiedlicher Neurotransmitter sein (Manconi, Ferri, Feroah,

Zucconi & Ferini-Strambi, 2008). Letztlich hatte aber in allen Patientengruppen eine Änderung der dopaminergen Therapie keinen Einfluss auf die Symmetrieverteilung der PLMS.

Bisher gibt es keine Studien, die sich mit der Korrelation zwischen Händigkeit und Lateralität von PLMS beschäftigen. In unserer Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Händigkeit und Lateralität der PLMS. Daher besteht die Lateralität der Beinbewegungen unabhängig von der Händigkeit. Die Händigkeit scheint weder protektiv - durch vermehrte motorische Beanspruchung - noch durch eine höhere kortikale Anfälligkeit gegenüber pathologischen Veränderungen Einfluss auf die PLMS zu nehmen. Die PLMS treten daher ebenso wie die IPS-Symptomatik unabhängig von der Händigkeit auf.

4.2 Limitationen der Arbeit

Eine Limitation der Arbeit ist sicherlich die kleine Studienpopulation. Um die Lateralität genauer zu untersuchen, sollte in weiterführenden Studien die Studienpopulation vergrößert werden. Insbesondere die Studiengruppe der RLS-Patienten konnte aufgrund der geringen Größe zu den IPS-Patienten nicht alters- und geschlechts-gematcht werden. Zudem dominierte die Anzahl weiblicher Probanden, da viele männliche Patienten aufgrund ihrer Begleiterkrankungen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Da männliche Patienten mehr PLMS aufzuweisen scheinen, könnte dies die Ergebnisse beeinflusst haben. Allerdings konnte im Rahmen der Studie keine Korrelation zwischen dem Geschlecht und den PLMS bzw. der Asymmetrie der PLMS detektiert werden.

Eine weitere Limitation der Studie stellt der retrospektive Charakter der Studie dar. Die Therapie der Patienten konnte aufgrund des Studiendesigns nicht beeinflusst werden. Allerdings wurde dies im Rahmen der statistischen Auswertung berücksichtigt, um einen eventuellen Einfluss der demographischen oder therapeutischen Maßnahmen auf die Asymmetrie der PLMS zu minimieren. Im Rahmen weiterführender Studien wäre die Untersuchung der PLMS unter Wegnahme der dopaminergen Medikation sinnvoll. Wie oben bereits erwähnt, legen Studien nahe, dass eine einseitig erhöhte Vulnerabilität der dopaminergen Neurone in den Basalganglien besteht. Ohne die Einnahme dopaminergischer Medikamente müsste einseitig das dopaminerge Defizit ausgeprägter sein. In diesem Zustand könnte eine Asymmetrie von PLMS korrespondierend zu der stärker betroffenen Seite mittels Bildgebung genauer untersucht werden.

Eine weitere Limitation stellt der festgelegte Grenzwert, der eine asymmetrische Beinverteilung definierte, dar. Derzeit existiert kein fester Grenzwert, der festlegt, ab wann eine asymmetrische PLM-Verteilung vorliegt. Im Rahmen der Studie lag eine asymmetrische PLM-Verteilung dann vor, wenn eine Seitendifferenz des PLM-Index von mehr als 5/h zwischen beiden Seiten bestand, ohne jedoch um die klinische Signifikanz zu wissen.

4.3 Ausblick

Die Ergebnisse dieser ersten systematischen Erhebung zur Lateralität periodischer Beinbewegungen im Schlaf tragen dazu bei, die pathophysiologischen Mechanismen der PLMS besser zu verstehen. PLMS sind lateralisiert, sowohl beim IPS als auch SDB und RLS, wobei keine Prädominanz einer Seite besteht. Die Auswertung von zwei PSGs ermöglichte es aufzuzeigen, dass das nächtliche Verteilungsmuster der PLMS variiert und eine hohe Variabilität hinsichtlich der PLMS-Asymmetrie besteht. Dass asymmetrische PLMS weder linksseitig noch rechtsseitig häufiger auftreten, könnte für einen spinalen Schrittmacher sprechen. Die Betrachtung und Klassifizierung der PLMS-Asymmetrie in kleineren Zeitabschnitten könnte zukünftig zur Klärung der Frage beitragen, welchen Einflüssen und Trigger-Faktoren der spinale Schrittmacher unterliegt.

5 Zusammenfassung

Die Studie liefert neue Erkenntnisse über periodische Beinbewegungen im Schlaf. Im Rahmen der Studie zeigte sich bei einem Teil der IPS-Patienten eine asymmetrische Verteilung der PLMS mit moderater Übereinstimmung bezüglich der stärker betroffenen (dominanten) Seite der PLMS. Die Lateralität bestand dabei allerdings unabhängig von der Lateralität der IPS-Symptomatik. Bei SDB- und RLS-Patienten zeigten zwar mehr Patienten eine asymmetrische PLM-Verteilung, jedoch bestand eine höhere nächtliche Variabilität bezüglich der PLMS-Verteilung sowie der stärker betroffenen Seite.

Periodische Beinbewegungen im Schlaf sind lateralisiert, sowohl bei IPS-Patienten als auch bei Patienten mit SDB und RLS. Die fehlende Korrelation der Lateralität periodischer Beinbewegungen im Schlaf und der motorischen Dysfunktion der IPS-Symptomatik sprechen gegen eine gemeinsame Pathophysiologie. Die Ergebnisse der Studie tragen zu einem besseren Krankheitsverständnis von periodischen Beinbewegungen im Schlaf bei. Die Lateralität periodischer Beinbewegungen bei IPS-Patienten wurde im Rahmen der Studie erstmals systematisch untersucht. Die Ergebnisse tragen dazu bei, die pathophysiologischen Mechanismen, die zu der Entstehung von PLMS beitragen, besser zu verstehen.

6 Thesen

1. Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) wurden erstmals in den 1960er Jahren beobachtet. Im Rahmen von periodischen Beinbewegungen kommt es zu stereotypen Bewegungen der Extremitäten, wie z. B. einer Dorsalextension des großen Zehs und einer Flexion im Knie oder Hüfte.
2. Periodische Beinbewegungen im Schlaf können isoliert oder im Rahmen anderer neurologischer Erkrankungen auftreten, wie z. B. dem Idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) oder schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB). In bis zu 80 % der Fälle lassen sich periodische Beinbewegungen beim Restless Legs Syndrom (RLS) nachweisen.
3. Da PLMS bei RLS-Patienten sehr häufig sind und sowohl PLMS als auch RLS auf dopaminerge Therapie ansprechen, wird eine gemeinsame Pathophysiologie diskutiert.
4. Das positive Ansprechen von sowohl PLMS- und RLS-Beschwerden als auch der Parkinson-Symptomatik bei IPS-Patienten lässt vermuten, dass diesen Entitäten eine gemeinsame dopaminerge Pathologie zugrunde liegen könnte.
5. Ein unilaterales Auftreten von PLMS konnte bisher im Zusammenhang mit einseitigen zentralen Schädigungen (z. B. nach Schlaganfällen) oder peripheren (z. B. spinalen) Läsionen beobachtet werden.
6. Das Auftreten unilateraler PLMS wurde in Einzelfällen bei RLS-Patienten auch ohne entsprechende Schädigungen beschrieben, jedoch bisher nicht systematisch untersucht.
7. Bei IPS-Patienten liegt typischerweise gerade zu Beginn der Erkrankung eine Lateralisierung der motorischen Symptome vor.
8. Die Lateralisierung periodischer Beinbewegungen im Schlaf bei Patienten mit IPS wurde bisher noch nicht systematisch untersucht.
9. Unter der Annahme einer gemeinsamen Pathologie wäre eine asymmetrische Verteilung von PLMS in Korrelation zur motorischen Symptomatik des IPS wahrscheinlich.

10. In dieser Arbeit wurde daher untersucht, ob periodische Beinbewegungen im Schlaf beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom im Vergleich zu RLS- und SDB-Patienten als Kontrollgruppen asymmetrisch verteilt sind und ob eine Korrelation mit der Lateralisierung der motorischen Symptomatik des IPS sowie zur Händigkeit der Patienten besteht.
11. Die Untersuchung zeigte, dass PLMS lateralisiert sind, sowohl beim IPS als auch beim SDB und RLS. In allen Patientengruppen lag keine Prädominanz einer Seite vor, d. h. die asymmetrischen PLM treten weder linksseitig noch rechtsseitig häufiger auf.
12. Die Lateralität der PLMS bestand unabhängig von der Schwere und der stärker betroffenen Seite der motorischen Dysfunktion des IPS.
13. Es bestand zudem keine Übereinstimmung zwischen der Händigkeit der IPS-Patienten und der dominierenden PLM-Seite.
14. Weder Alter noch Geschlecht, Symptomschwere oder Krankheitsdauer oder dopaminerge Therapie beeinflussten die Anzahl der PLMS noch deren Asymmetrie beim IPS. Auch die Etablierung einer Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei SDB- und einem Teil der IPS-Patienten hatte keinen Einfluss auf die Lateralität der PLMS.
15. Die Ergebnisse dieser ersten systematischen Erhebung zur Lateralität periodischer Beinbewegungen im Schlaf sprechen gegen eine gemeinsame Pathophysiologie der PLMS und des IPS und tragen dazu bei, die pathophysiologischen Mechanismen der PLMS besser zu verstehen.

7 Literaturverzeichnis

- Aleksovski, D., Miljkovic, D., Bravi, D. & Antonini, A. (2018). Disease progression in Parkinson subtypes: the PPMI dataset. *Neurol Sci*, 39(11), 1971-1976. doi:10.1007/s10072-018-3522-z
- Allen, R., Becker, P. M., Bogan, R., Schmidt, M., Kushida, C. A., Fry, J. M., . . . Winslow, D. (2004). Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep*, 27(5), 907-914. doi:10.1093/sleep/27.5.907
- Allen, R. P., Picchietti, D., Hening, W. A., Trenkwalder, C., Walters, A. S. & Montplaisi, J. (2003). Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*, 4(2), 101-119.
- Allena, M., Campus, C., Morrone, E., De Carli, F., Garbarino, S., Manfredi, C., . . . Ferrillo, F. (2009). Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities. *Clin Neurophysiol*, 120(7), 1282-1290. doi:10.1016/j.clinph.2009.04.021
- Baran, A. S., Richert, A. C., Douglass, A. B., May, W. & Ansarin, K. (2003). Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep*, 26(6), 717-720. doi:10.1093/sleep/26.6.717
- Bassetti, C. L., Mauerhofer, D., Gugger, M., Mathis, J. & Hess, C. W. (2001). Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol*, 45(2), 67-74. doi:10.1159/000052098
- Batens, K., De Letter, M., Raedt, R., Duyck, W., Vanhoutte, S., Van Roost, D. & Santens, P. (2015). Subthalamic nucleus stimulation and spontaneous language production in Parkinson's disease: A double laterality problem. *Brain Lang*, 147, 76-84. doi:10.1016/j.bandl.2015.06.002

- Berry RB, R. & Gamaldo, C. (2013, ed). www.aasm.org American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL. .
- Bhalsing, K., Suresh, K., Muthane, U. B. & Pal, P. K. (2013). Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(4), 426-430. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.12.005
- Brown, L. K., Heffner, J. E. & Obbens, E. A. (2000). Transverse myelitis associated with restless legs syndrome and periodic movements of sleep responsive to an oral dopaminergic agent but not to intrathecal baclofen. *Sleep*, 23(5), 591-594.
- Bubu, O. M., Andrade, A. G., Umasabor-Bubu, O. Q., Hogan, M. M., Turner, A. D., de Leon, M. J., . . . Osorio, R. S. (2019). Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev*, 50, 101250. doi:10.1016/j.smrv.2019.101250
- Bucher, S. F., Seelos, K. C., Oertel, W. H., Reiser, M. & Trenkwalder, C. (1997). Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol*, 41(5), 639-645. doi:10.1002/ana.410410513
- Buyse. (1989, 19.07.2007). Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI). Retrieved from <http://www.dgsm.de/fachinformationen/frageboegen/psqi.php>
- Calzetti, S., Angelini, M., Negrotti, A., Marchesi, E. & Goldoni, M. (2014). A long-term prospective follow-up study of incident RLS in the course of chronic DAergic therapy in newly diagnosed untreated patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 121(5), 499-506. doi:10.1007/s00702-013-1132-8
- Covassin, N., Neikrug, A. B., Liu, L., Corey-Bloom, J., Loreda, J. S., Palmer, B. W., . . . Ancoli-Israel, S. (2012). Clinical correlates of periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 316(1-2), 131-136. doi:10.1016/j.jns.2012.01.004

- Czech, O. & Schneider, F. (2017). Neurophysiologische Diagnostik. In F. Schneider (Ed.), *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* (pp. 81-87). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Deflandre, E., Gedom, A., Lamarque, C. & Bertrand, B. (2018). Understanding Pathophysiological Concepts Leading to Obstructive Apnea. *Obes Surg*, 28(8), 2560-2571. doi:10.1007/s11695-018-3325-6
- Del Tredici, K. & Braak, H. (2016). Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 42(1), 33-50. doi:10.1111/nan.12298
- Dixon, J. B., Schachter, L. M. & O'Brien, P. E. (2005). Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. *Int J Obes (Lond)*, 29(9), 1048-1054. doi:10.1038/sj.ijo.0802960
- Djaldetti, R., Ziv, I. & Melamed, E. (2006). The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5(9), 796-802. doi:10.1016/S1474-4422(06)70549-X
- Earley, C. J., Connor, J., Garcia-Borreguero, D., Jenner, P., Winkelmann, J., Zee, P. C. & Allen, R. (2014). Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med*, 15(11), 1288-1301. doi:10.1016/j.sleep.2014.05.009
- Ferini-Strambi, L., Lombardi, G. E., Marelli, S. & Galbiati, A. (2017). Neurological Deficits in Obstructive Sleep Apnea. *Curr Treat Options Neurol*, 19(4), 16. doi:10.1007/s11940-017-0451-8
- Ferri, R. (2012). The time structure of leg movement activity during sleep: the theory behind the practice. *Sleep Med*, 13(4), 433-441. doi:10.1016/j.sleep.2011.10.027
- Ferri, R., Manconi, M., Rundo, F., Zucconi, M., Arico, D., Bruni, O., . . . Fulda, S. (2017). Bilateral leg movements during sleep: detailing their structure and features in normal controls and in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*, 32, 10-15. doi:10.1016/j.sleep.2016.03.018

- Ferri, R., Manconi, M., Rundo, F., Zucconi, M., Arico, D., Bruni, O., . . . Fulda, S. (2016). A Data-Driven Analysis of the Rules Defining Bilateral Leg Movements during Sleep. *Sleep*, 39(2), 413-421. doi:10.5665/sleep.5454
- Ferri, R., Proserpio, P., Rundo, F., Lanza, A., Sambusida, K., Redaelli, T., . . . Nobili, L. (2015). Neurophysiological correlates of sleep leg movements in acute spinal cord injury. *Clin Neurophysiol*, 126(2), 333-338. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.016
- Frazzitta, G., Ferrazzoli, D., Maestri, R., Rovescala, R., Guaglio, G., Bera, R., . . . Pezzoli, G. (2015). Differences in muscle strength in parkinsonian patients affected on the right and left side. *PLoS One*, 10(3), e0121251. doi:10.1371/journal.pone.0121251
- Garcia-Borreguero, D., Kohnen, R., Silber, M. H., Winkelman, J. W., Earley, C. J., Hogl, B., ... Allen, R. P. (2013). The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*, 14(7), 675-684. doi:10.1016/j.sleep.2013.05.016
- Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B. H., White, J., Wright, J. & Cates, C. J. (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD001106. doi:10.1002/14651858.CD001106.pub3
- Guggisberg, A. G., Hess, C. W. & Mathis, J. (2007). The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep*, 30(6), 755-766.
- Haba-Rubio, J., Marti-Soler, H., Marques-Vidal, P., Tobback, N., Andries, D., Preisig, M., . . . Heinzer, R. (2016). Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol*, 79(3), 464-474. doi:10.1002/ana.24593
- Hamdaoui, M., Ruppert, E., Comtet, H., Kilic-Huck, U., Wolff, V., Bataillard, M. & Bourgin, P. (2018). Restless legs syndrome related to hemorrhage of a thoracic spinal cord cavernoma. *J Spinal Cord Med*, 41(2), 245-247. doi:10.1080/10790268.2017.1368963

- Happe, S., Pirker, W., Klosch, G., Sauter, C. & Zeitlhofer, J. (2003). Periodic leg movements in patients with Parkinson's disease are associated with reduced striatal dopamine transporter binding. *J Neurol*, 250(1), 83-86. doi:10.1007/s00415-003-0957-8
- Harris, E., McNamara, P. & Durso, R. (2015). Novelty seeking in patients with right- versus left-onset Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*, 28(1), 11-16. doi:10.1097/WNN.0000000000000047
- Health Quality, O. (2006). Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 6(13), 1-38.
- Heinzel, S., Berg, D., Binder, S., Ebersbach, G., Hickstein, L., Herbst, H., . . . Amelung, V. (2018). Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol*, 9, 500. doi:10.3389/fneur.2018.00500
- Hoehn MM, Y. M. Stadieneinteilung Morbus Parkinson nach Hoehn & Yahr (modifizierte Version). Retrieved from <http://www.neurologienetz.de/fachliches/skalen-scores/hoehn-yahr/>
- Hogl, B., Rothdach, A., Wetter, T. C. & Trenkwalder, C. (2003). The effect of cabergoline on sleep, periodic leg movements in sleep, and early morning motor function in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1866-1870. doi:10.1038/sj.npp.1300250
- Hogl, B. & Stefani, A. (2017). Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: Specific considerations. *Mov Disord*, 32(5), 669-681. doi:10.1002/mds.26929
- Hornyak, M., Feige, B., Riemann, D. & Voderholzer, U. (2006). Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev*, 10(3), 169-177. doi:10.1016/j.smrv.2005.12.003
- Hornyak, M., Kopasz, M., Feige, B., Riemann, D. & Voderholzer, U. (2005). Variability of periodic leg movements in various sleep disorders: implications for clinical and pathophysiologic studies. *Sleep*, 28(3), 331-335.

- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Iber C, A.-I. S., Chesson AL, Jr., Quan SF. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications*. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Iriarte, J., Alegre, M., Arbizu, J. & de Castro, P. (2001). Unilateral periodic limb movements during sleep in corticobasal degeneration. *Mov Disord*, 16(6), 1180-1183. doi:10.1002/mds.1227
- Juri-Claveria, C., Aguirre, M. C., Viviani, G. P. & Chana-Cuevas, P. (2007). [Risk factors associated with the development of motor complications in Parkinson's disease. A study in a Chilean population]. *Rev Neurol*, 45(2), 77-80.
- Kalaitzakis, M. E., Gentleman, S. M. & Pearce, R. K. (2013). Disturbed sleep in Parkinson's disease: anatomical and pathological correlates. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 39(6), 644-653. doi:10.1111/nan.12024
- Kang, S. Y., Sohn, Y. H., Lee, I. K. & Kim, J. S. (2004). Unilateral periodic limb movement in sleep after supratentorial cerebral infarction. *Parkinsonism Relat Disord*, 10(7), 429-431. doi:10.1016/j.parkreldis.2004.04.009
- Karatas, M. (2007). Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist*, 13(5), 294-301. doi:10.1097/NRL.0b013e3181422589
- Kim, J. S., Lee, S. B., Park, S. K., Han, S. R., Kim, Y. I. & Lee, K. S. (2003). Periodic limb movement during sleep developed after pontine lesion. *Mov Disord*, 18(11), 1403-1405. doi:10.1002/mds.10517
- Kortekaas, R., Leenders, K. L., van Oostrom, J. C., Vaalburg, W., Bart, J., Willemsen, A. T. & Hendrikse, N. H. (2005). Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol*, 57(2), 176-179. doi:10.1002/ana.20369

- Lahr, J., Pereira, M. P., Pelicioni, P. H., De Moraes, L. C. & Gobbi, L. T. (2015). Parkinson's Disease Patients with Dominant Hemibody Affected by the Disease Rely More on Vision to Maintain Upright Postural Control. *Percept Mot Skills*, 121(3), 923-934. doi:10.2466/15.PMS.121c26x0
- Lang, A. E. & Lozano, A. M. (1998). Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*, 339(15), 1044-1053. doi:10.1056/NEJM199810083391506
- Lee, J. S., Lee, P. H. & Huh, K. (2005). Periodic limb movements in sleep after a small deep subcortical infarct. *Mov Disord*, 20(2), 260-261. doi:10.1002/mds.20327
- Lee, M. S., Choi, Y. C., Lee, S. H. & Lee, S. B. (1996). Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord*, 11(6), 719-722. doi:10.1002/mds.870110619
- Li, J., Moore, H. t., Lin, L., Young, T., Finn, L., Peppard, P. E. & Mignot, E. (2015). Association of low ferritin with PLM in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med*, 16(11), 1413-1418. doi:10.1016/j.sleep.2015.05.015
- Lugaresi, E., Cirignotta, F., Coccagna, G. & Montagna, P. (1986). Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Adv Neurol*, 43, 295-307.
- Mahmoud, A. F. & Thaler, E. R. (2018). Upper airway stimulation therapy and prior airway surgery for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 128(6), 1486-1489. doi:10.1002/lary.26956
- Manconi, M., Ferri, R., Feroah, T. R., Zucconi, M. & Ferini-Strambi, L. (2008). Defining the boundaries of the response of sleep leg movements to a single dose of dopamine agonist. *Sleep*, 31(9), 1229-1237.
- Manconi, M., Vitale, G., Ferri, R., Zucconi, M. & Ferini-Strambi, L. (2008). Periodic leg movements in Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J*, 32(6), 1656-1662. doi:10.1183/09031936.00163507
- Manconi, M., Zavalko, I., Bassetti, C. L., Colamartino, E., Pons, M. & Ferri, R. (2014). Respiratory-related leg movements and their relationship with periodic leg movements during sleep. *Sleep*, 37(3), 497-504. doi:10.5665/sleep.3484

- Manconi, M., Zavalko, I., Fanfulla, F., Winkelman, J. W. & Fulda, S. (2015). An evidence-based recommendation for a new definition of respiratory-related leg movements. *Sleep*, 38(2), 295-304. doi:10.5665/sleep.4418
- Marinus, J. & van Hilten, J. J. (2015). The significance of motor (a)symmetry in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(3), 379-385. doi:10.1002/mds.26107
- Michaud, M., Chabli, A., Lavigne, G. & Montplaisir, J. (2000). Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord*, 15(2), 289-293.
- Moccia, M., Erro, R., Picillo, M., Santangelo, G., Spina, E., Allocca, R., . . . Vitale, C. (2016). A Four-Year Longitudinal Study on Restless Legs Syndrome in Parkinson Disease. *Sleep*, 39(2), 405-412. doi:10.5665/sleep.5452
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, D. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, 18(7), 738-750. doi:10.1002/mds.10473
- Moyer, C. A., Sonnad, S. S., Garetz, S. L., Helman, J. I. & Chervin, R. D. (2001). Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *Sleep Med*, 2(6), 477-491.
- Nagandla, K. & De, S. (2013). Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad Med J*, 89(1053), 402-410. doi:10.1136/postgradmedj-2012-131634
- Nagatsua, T. & Sawadab, M. (2009). L-dopa therapy for Parkinson's disease: past, present, and future. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 1, S3-8. doi:10.1016/S1353-8020(09)70004-5
- Nandhagopal, R., Kuramoto, L., Schulzer, M., Mak, E., Cragg, J., Lee, C. S., . . . Stoessl, A. J. (2009). Longitudinal progression of sporadic Parkinson's disease: a multi-tracer positron emission tomography study. *Brain*, 132(Pt 11), 2970-2979. doi:10.1093/brain/awp209
- Natarajan, R. (2010). Review of periodic limb movement and restless leg syndrome. *J Postgrad Med*, 56(2), 157-162. doi:10.4103/0022-3859.65284

- Nicoletti, A., Mostile, G., Nicoletti, G., Arabia, G., Iliceto, G., Lamberti, P., . . . Zappia, M. (2016). Clinical phenotype and risk of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol*, 263(5), 888-894. doi:10.1007/s00415-016-8075-6
- Orr, J. E., Malhotra, A. & Sands, S. A. (2017). Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology*, 22(1), 43-52. doi:10.1111/resp.12927
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223-236; discussion 222. doi:10.1176/jnp.14.2.223
- Patterson, J. R., Duffy, M. F., Kemp, C. J., Howe, J. W., Collier, T. J., Stoll, A. C., . . . Sortwell, C. E. (2019). Time course and magnitude of alpha-synuclein inclusion formation and nigrostriatal degeneration in the rat model of synucleinopathy triggered by intrastratial alpha-synuclein preformed fibrils. *Neurobiol Dis*, 130, 104525. doi:10.1016/j.nbd.2019.104525
- Pieruccini-Faria, F., Ehgoetz Martens, K. A., Silveira, C. R., Jones, J. A. & Almeida, Q. J. (2015). Side of basal ganglia degeneration influences freezing of gait in Parkinson's disease. *Behav Neurosci*, 129(2), 214-218. doi:10.1037/bne0000039
- Porto, F., Sakamoto, Y. S. & Salles, C. (2017). Association between Obstructive Sleep Apnea and Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 0-0.
- Prakash, K. M., Nadkarni, N. V., Lye, W. K., Yong, M. H. & Tan, E. K. (2016). The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. *Eur J Neurol*, 23(5), 854-860. doi:10.1111/ene.12950
- Puligheddu, M., Figorilli, M., Arico, D., Raggi, A., Marrosu, F. & Ferri, R. (2014). Time structure of leg movement activity during sleep in untreated Parkinson disease and effects of dopaminergic treatment. *Sleep Med*, 15(7), 816-824. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.011
- Rodenbeck, A. (2013). Manual der American Academy of Sleep Medicine. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 17(2), 122-130. doi:10.1007/s11818-013-0611-3

- Rottach, K. G., Schaner, B. M., Kirch, M. H., Zivotofsky, A. Z., Teufel, L. M., Gallwitz, T. & Messer, T. (2008). Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res*, 43(1), 70-75. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.02.006
- Schrempf, W., Fauser, M., Wienecke, M., Brown, S., Maass, A., Ossig, C., . . . Storch, A. (2018). Rasagiline improves polysomnographic sleep parameters in patients with Parkinson's disease: a double-blind, baseline-controlled trial. *Eur J Neurol*, 25(4), 672-679. doi:10.1111/ene.13567
- Shoib, S., Malik, J. A. & Masoodi, S. (2017). Depression as a Manifestation of Obstructive Sleep Apnea. *J Neurosci Rural Pract*, 8(3), 346-351. doi:10.4103/jnrp.jnrp_462_16
- Shukla, G., Gupta, A., Pandey, R. M., Kalaivani, M., Goyal, V., Srivastava, A. & Behari, M. (2014). What features differentiate unilateral from bilateral restless legs syndrome? A comparative observational study of 195 patients. *Sleep Med*, 15(6), 714-719. doi:10.1016/j.sleep.2014.01.025
- Smith, R. C. (1985). Relationship of periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and the Babinski sign. *Sleep*, 8(3), 239-243. doi:10.1093/sleep/8.3.239
- Somers, V. K., Dyken, M. E., Clary, M. P. & Abboud, F. M. (1995). Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, 96(4), 1897-1904. doi:10.1172/JCI118235
- Tandberg, E., Larsen, J. P. & Karlsen, K. (1998). A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 13(6), 895-899. doi:10.1002/mds.870130606
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R. & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25(15), 2649-2653. doi:10.1002/mds.23429
- Uitti, R. J., Baba, Y., Whaley, N. R., Wszolek, Z. K. & Putzke, J. D. (2005). Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. *Neurology*, 64(11), 1925-1930. doi:10.1212/01.WNL.0000163993.82388.C8

- Valko, P. O., Siccoli, M. M. & Bassetti, C. L. (2009). Unilateral RLS with predominantly ipsilateral PLMS and variable response to dopaminergic drugs: a variant of idiopathic RLS? *Eur J Neurol*, 16(3), 430-432. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02526.x
- Weintraub, D. & Claassen, D. O. (2017). Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*, 133, 679-717. doi:10.1016/bs.irn.2017.04.006
- Wetter, T. C. & Pollmächer, T. (1997). Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. *Journal of Neurology*, 244(1), S37-S45. doi:10.1007/bf03160570
- Winkelman, J. W., Armstrong, M. J., Allen, R. P., Chaudhuri, K. R., Ondo, W., Trenkwalder, C., . . . Zesiewicz, T. (2016). Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 87(24), 2585-2593. doi:10.1212/wnl.0000000000003388
- Woo, H. G., Lee, D., Hwang, K. J. & Ahn, T. B. (2017). Post-stroke restless leg syndrome and periodic limb movements in sleep. *Acta Neurol Scand*, 135(2), 204-210. doi:10.1111/ane.12582
- Yokota, T., Hirose, K., Tanabe, H. & Tsukagoshi, H. (1991). Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *Journal of the Neurological Sciences*, 104(1), 13-18. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(91\)90210-X](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(91)90210-X)
- Zhu, X. Y., Liu, Y., Zhang, X. J., Yang, W. H., Feng, Y., Ondo, W. G., . . . Wu, Y. C. (2015). Clinical characteristics of leg restlessness in Parkinson's disease compared with idiopathic Restless Legs Syndrome. *J Neurol Sci*, 357(1-2), 109-114. doi:10.1016/j.jns.2015.07.008
- Zucconi, M., Ferri, R., Allen, R., Baier, P. C., Bruni, O., Chokroverty, S., . . . International Restless Legs Syndrome Study, G. (2006). The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome

Study Group (IRLSSG). *Sleep* *Med*, 7(2), 175-183.
doi:10.1016/j.sleep.2006.01.001

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblicke über Parameter zur Diagnosestellung von periodischen Beinbewegungen (Zucconi et. al., 2006)	12
Abbildung 2: Nächtliches Verteilungsmuster des PLMS- und Periodizitäts-Index bei RLS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen (RLS-Patienten erhielten eine Therapie mit Dopaminagonisten) - Abgewandelte Graphik anhand der Publikation (Ferri, 2012)	13
Abbildung 3: Bewegung des M. tibialis anterior (Anterior tibial muscles) in Bezug zur Herzfrequenzvariabilität (HRV) (Guggisberg et al., 2007)	14
Abbildung 4: Schlafstadium II, Aufzeichnungsdauer: 3 Minuten. Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNA) in Bezug zur Atmung (RESP) und dem Blutdruck (BP) (Somers et al., 1995)	15
Abbildung 5: EEG-Ableitung nach dem 10-20-System (Czech & Schneider, 2017)	22
Abbildung 6: EOG und EMG Ableitung	24
Abbildung 7: Polysomnographie Ableitkanäle	24
Abbildung 8: Beispielübersicht Schlaflabor Dresden (5-min-Fenster) mit Alice 5.0 (Heinen und Löwenstein)	25
Abbildung 9: Vergleich der Symmetrie/Asymmetrie der periodischen Beinbewegungen (PLMS) zwischen beiden Seiten bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, schlafbezogenen Atmungsstörungen und Restless Legs Syndrom (RLS)	37

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische und demographische Charakteristika der Studienpopulation.....	30
Tabelle 2: Polysomnographische Schlafparameter der Studienpopulation.....	32
Tabelle 3: Vergleich der PSG1- und PSG2-Datensätze.....	34
Tabelle 4: Seitenvergleich der Periodischen Beinbewegungen im Schlaf.....	36
Tabelle 5: Asymmetrie des PLM-Index	38
Tabelle 6: Anzahl der PLMS unter Berücksichtigung der prädominierenden IPS-Seite.....	39
Tabelle 7: Regressionsanalyse der PLMS und klinischen Charakteristika der IPS-Patienten.....	40
Tabelle 8: Regressionsanalyse der PLMS und klinischen Charakteristika der RLS-Patienten.....	41

10 Anhang

10.1 American Academy of Sleep Medicine Manual 2.0 (Rodenbeck, 2013)

A. Folgende Regeln bestimmen die Relevanz einer Beinbewegung (LM)

1. Die minimale Dauer eines LM-Ereignisses beträgt 0,5 Sekunden.
2. Die maximale Dauer eines LM-Ereignisses beträgt 10 Sekunden.
3. Die minimale Amplitude eines LM-Ereignisses ist ein $8\mu\text{V}$ -Anstieg der EMG-Spannung über die des Ruhe-EMG.
4. Der Zeitpunkt des Eintretens eines LM-Ereignisses wird durch ein $8\mu\text{V}$ -Anstieg der EMG-Spannung über die des Ruhe-EMG bestimmt.
5. Der Zeitpunkt des Endes eines LM-Ereignisses wird bestimmt durch ein folgendes 0,5 Sekunden-Intervall, in dem das EMG eine Amplitudenzunahme um $2\mu\text{V}$ im Vergleich zum Ruhe-EMG nicht überschreitet.

B. Folgende Regeln definieren eine PLM-Serie

1. Die minimale Anzahl aufeinanderfolgender LM-Ereignisse, die eine PLM-Serie ausmachen, beträgt 4 LMs.
2. Die minimale Periodenlänge zwischen zwei LMs, die zu einer PLM-Serie gehören (definiert als die Zeit zwischen dem Beginn zweier aufeinanderfolgender LMs), beträgt 5 Sekunden.
3. Die maximale Periodenlänge zwischen zwei LMs, die zu einer PLM-Serie gehören (definiert als die Zeit zwischen dem Beginn zweier aufeinanderfolgender LMs), beträgt 90 Sekunden.
4. Beinbewegungen an zwei verschiedenen Beinen, die weniger als 5 Sekunden, bezogen auf den Beginn der jeweiligen Bewegung, auseinanderliegen, werden als eine einzige Beinbewegung angesehen.

Anmerkungen:

1. Ein LM sollte dann nicht gewertet werden, wenn es in dem Zeitintervall 0,5 Sekunden vor bis 0,5 Sekunden nach einer Apnoe oder Hypopnoe auftritt.
2. Ein Arousal und ein PLM sind genau dann assoziiert, wenn der Beginn des einen und des anderen nicht mehr als 0,5 Sekunden auseinanderliegt, unabhängig davon, welches Ereignis welchem folgt.
3. Die Oberflächenelektroden sind longitudinal und symmetrisch im Mittelteil des Muskels so zu platzieren, dass sie 2 - 3 cm auseinanderliegen oder aber ein Drittel der Länge des M. tibialis anterior, wann immer er kürzer ist, auseinanderliegen. Grundsätzlich

sollen beide Beine auf LMs untersucht werden. Daher sind separate Kanäle für beide Beine zu wählen. Kombiniert man beide Beine zu einem Aufzeichnungskanal, dann kann dies für einige klinische Fragestellungen ausreichend sein. Es ist aber zu berücksichtigen, dass dieses Vorgehen dazu führt, dass möglicherweise nicht alle Beinbewegungen detektiert werden. Die Bewegungen der oberen Extremität sind aufzuzeichnen, wenn dies klinisch indiziert ist.

4. Die Regeln in A definieren eine Beinbewegung anhand der absoluten Zunahme der Amplitude in μV im Verhältnis zur Ruheamplitude des M. tibialis anterior. Das setzt ein stabiles Ruhe-EMG des relaxierten M. tibialis anterior voraus, dessen absolutes Signal nicht größer als $+ 10 \mu\text{V}$ zwischen negativer und positiver Auslenkung ($\pm 5 \mu\text{V}$) oder nicht größer als $+ 5 \mu\text{V}$ für gleichgerichtete Signale sein sollte.
5. Die Nutzung von 50/60 Hz (notch) Filtern sollte vermieden werden. Die Impedanz sollte 10.000Ω nicht überschreiten. Weniger als 5.000Ω sind anzustreben, aber meist schwer zu realisieren. Die Sensitivitätsgrenzen sollten $- 100$ bis $+ 100 \mu\text{V}$ (obere/untere) betragen.

10.2 Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr 1967 (Hoehn MM)

Stadium 0	Keine Anzeichen der Erkrankung.
Stadium 1	Einseitige Erkrankung.
Stadium 1.5	Einseitige und axiale Beteiligung.
Stadium 2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung.
Stadium 2.5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest.
Stadium 3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig.
Stadium 4	Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen.
Stadium 5	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig.

10.3 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, 2003)

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1. Intellektuelle Einschränkung

- 0. Keine.
- 1. Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.
- 2. Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.
- 3. Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.
- 4. Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr alleine gelassen werden.

2. Denkstörungen

(als Folge von Demenz oder Medikamenten-Intoxikationen)

- 0. Keine.
- 1. Lebhaftige Träume.
- 2. "Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.
- 3. Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken.
- 4. Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.

3. Depression

- 0. Nicht vorhanden.
- 1. Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.
- 2. Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).
- 3. Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).
- 4. Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.

4. Motivation/Initiative

- 0. Normal.
- 1. Weniger energisch als sonst; stärker passiv.
- 2. Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.
- 3. Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.
- 4. In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.

II. Aktivitäten des täglichen Lebens

(jeweils getrennt in on/off-Perioden ermitteln)

5. Sprache

- 0. Normal.
- 1. Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.
- 2. Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen.
- 3. Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.
- 4. Meistens unverständlich.

6. Speichelsekretion

- 0. Normal.
- 1. Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.
- 2. Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.
- 3. Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.
- 4. Ausgeprägter Speichelaustritt, muss ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.

7. Schlucken

- 0. Normal.
- 1. Seltenes Würgen/Verschlucken.
- 2. Gelegentliches Würgen/Verschlucken.
- 3. Weiche Nahrung erforderlich.
- 4. Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.

8. Handschrift

- 0. Normal.
- 1. Etwas langsam oder klein.
- 2. Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich.
- 3. Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.
- 4. Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.

9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen

- 0. Normal.
- 1. Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2. Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich.
- 3. Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.
- 4. Muss gefüttert werden.

10. Anziehen

- 0. Normal.
- 1. Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2. Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.
- 3. Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches alleine schaffen.
- 4. Hilflos.

11. Hygiene

- 0. Normal.
- 1. Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2. Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam.
- 3. Braucht beim Waschen, Zähnebürsten, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe.
- 4. Foley-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.

12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen

- 0. Normal.
- 1. Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.
- 2. Kann sich alleine, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.
- 3. Beginnt, kann sich aber nicht alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.
- 4. Hilflos.

13. Fallen (unabhängig von Starre)

- 0. Kein.
- 1. Seltenes Fallen.
- 2. Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.
- 3. Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.
- 4. Fällt häufiger als einmal pro Tag.

14. Erstarren beim Gehen

- 0. Kein.
- 1. Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start.
- 2. Gelegentliches Erstarren beim Gehen.
- 3. Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren.
- 4. Häufiges Fallen nach Erstarren.

15. Laufen

- 0. Normal.
- 1. Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung das Bein nachzuziehen.
- 2. Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.
- 3. Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.
- 4. Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.

16. Tremor

- 0. Keiner.
- 1. Leicht und selten auftretend.
- 2. Mäßig; für den Patienten lästig.
- 3. Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.
- 4. Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich.

17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus

- 0. Keine.
- 1. Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
- 2. Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.
- 3. Häufig schmerzhaft empfindungen.
- 4. Unerträgliche Schmerzen.

III. Motorische Untersuchung

18. Sprache

- 0. Normal.
- 1. Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
- 2. Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.
- 3. Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
- 4. Unverständlich.

19. Gesichtsausdruck

- 0. Normal.
- 1. Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.
- 2. Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.
- 3. Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- 4. Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck;
Lippen stehen um 7 mm auseinander.

20. Ruhetremor

(G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)

0. Keine.
1. Leicht und selten vorhanden.
2. Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
3. Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
4. Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände

(R = rechts, L = links)

0. Fehlt.
1. Leicht; bei Bewegung vorhanden.
2. Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
3. Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.
4. Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

22. Rigidität

(Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten.

Zahnradphänomen kann ignoriert werden).

(N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

0. Fehlt.
1. Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
2. Leicht bis mäßig.
3. Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
4. Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

23. Fingerklopfen

(Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger).

(R = rechts, L = links).

0. Normal.
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

24. Handbewegungen

(Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert; R = rechts, L = links)

0. Normal.
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände

(Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal)

0. Normal.
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
5. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

26. Agilität der Beine

(Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.)

0. Normal.
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen.

27. Aufstehen vom Stuhl

(Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

- 0. Normal.
- 1. Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.
- 2. Stößt sich an den Armlehnen hoch.
- 3. Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.
- 4. Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

28. Haltung

- 0. Normal aufrecht.
- 1. Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.
- 2. Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
- 3. Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.
- 4. Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

29. Gang

- 0. Normal.
- 1. Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
- 2. Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
- 3. Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
- 4. Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

30. Haltungsstabilität

(Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet).

- 0. Normal.
- 1. Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
- 2. Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.

3. Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
4. Kann nicht ohne Unterstützung stehen

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers

(Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

0. Keine.
1. Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
2. Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind.
Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
3. Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
4. Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

IV: Komplikationen der Behandlung

A Dyskinesien

32. Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf?

(Anamnestische Angaben)

0. Keine.
1. 1 - 25 % des Tages.
2. 26 - 50 % des Tages.
3. 51 - 75 % des Tages.
4. 76 - 100 % des Tages.

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien?

(Anamnestische Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden.)

0. Keine Behinderung.
1. Leichte Behinderung.
2. Mäßige Behinderung.
3. Starke Behinderung.
4. Vollständige Behinderung.

34. Schmerzhaftes Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

- 0. Kleine schmerzhaften Dyskinesien.
- 1. Leicht.
- 2. Mäßig.
- 3. Stark.
- 4. Ausgeprägt.

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen:

(Anamnestic Angaben)

- 0. Nein.
- 1. Ja.

B Klinische Fluktuationen

36. Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare "Off"-Perioden?

- 0. Nein.
- 1. Ja.

37. Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare "Off"-Perioden?

- 0. Nein.
- 1. Ja.

38. Treten "Off"-Perioden plötzlich auf, z. B. innerhalb von wenigen Sekunden?

- 0. Nein.
- 1. Ja.

39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im "Off"-Stadium?

- 0. Überhaupt nicht.
- 1. 1 - 25 % des Tages.
- 2. 26 - 50 % des Tages.
- 3. 51 - 75 % des Tages.
- 4. 76 - 100 % des Tages.

C Anderweitige Komplikationen

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

0. Nein.

1. Ja.

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen, z. B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?

0. Nein.

1. Ja.

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

0. Nein.

1. Ja.

10.4 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse, 1989)

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

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

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

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?
- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
 - ☐ Weniger als einmal pro Woche
 - ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
 - ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche
- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?
- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
 - ☐ Weniger als einmal pro Woche
 - ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
 - ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche
- c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?
- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
 - ☐ Weniger als einmal pro Woche
 - ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
 - ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche
- d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?
- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
 - ☐ Weniger als einmal pro Woche
 - ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
 - ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche
- e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?
- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
 - ☐ Weniger als einmal pro Woche
 - ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
 - ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche
- f) ... weil Ihnen zu kalt war?
- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
 - ☐ Weniger als einmal pro Woche
 - ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
 - ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche
- g) ... weil Ihnen zu warm war?
- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
 - ☐ Weniger als einmal pro Woche
 - ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
 - ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

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

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

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

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

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

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- ☐ Sehr gut
- ☐ Ziemlich gut
- ☐ Ziemlich schlecht
- ☐ Sehr schlecht

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

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

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

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

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

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

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

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

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

- a) Lautes Schnarchen

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

- b) Lange Atempausen während des Schlafes

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

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

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

- d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

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

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter:	_____	-----_Jahre	Körpergröße:	Gewicht:.....
Geschlecht:	☐	weiblich	Beruf:	☐
	☐	männlich	Rentner(in)	☐
			selbständig	
			☐ Schüler/Student(in)	☐
			Angestellte(r)	
			☐ Arbeiter(in)	☐ arbeitslos/
			Hausfrau(mann)	

10.5 United Kingdom's Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria (Hughes, Daniel, Kilford & Lees, 1992)

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

Step 1 Diagnosis of Parkinsonian syndrome

- Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions)
- And at least one of the following:
 - muscular rigidity
 - 4–6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction.

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Oculogyric crises
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- More than one affected relative
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- MPTP exposure

Step 3 Supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

(Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70–100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of 10 years or more

11 Eidesstattliche Erklärung

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit erkläre ich, dass ich die beigefügte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Ort, Datum

Unterschrift

12 Danksagung

Als erstes möchte ich Prof. Dr. med. Alexander Storch danken, dem Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Rostock. Dank Prof. Dr. med. Alexander Storch bekam ich die Möglichkeit, in meinem Wunschfach Neurologie zu promovieren. Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus Frau Dr. med. Wiebke Hermann, die mir nicht nur während ihrer Arbeitszeit, sondern auch darüber hinaus jederzeit hilfsbereit zur Seite stand. Dank ihrer Unterstützung gelang es mir, jede Herausforderung zu meistern und die Dissertation schrittweise zu vollenden. Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeitern und Kollegen vom Schlaflabor der Universitätsklinik Dresden danken. Ihre Unterstützung und Zurverfügungstellung der Daten machten die Auswertung erst möglich. Zudem gilt ein besonderer Dank den Studienteilnehmern, ohne die eine Studie wie diese nie möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Elke und Prof. Dr. med. Stefan Spitzer, die mich seit Beginn des Studiums unterstützt haben. Dabei bin ich besonders meinem Vater dankbar, da er mir half, den Kontakt zur Universitätsklinik Dresden herzustellen. Mit seiner Unterstützung konnte ich mir den Wunsch erfüllen, in der Neurologie zu promovieren. Ein weiterer Dank gilt meinem Ehemann Nils Flemming, der mir in fordernden und anspruchsvollen Zeiten zur Seite stand und mich stets motivierte. Ohne all diese wunderbaren Menschen wäre all das nicht möglich gewesen.

Vielen Dank!

13 Lebenslauf

Theresa Maria Flemming

Geboren: 13.01.1991 in Zweibrücken

Bildungsweg

02/2018	Facharztausbildung in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock
2010 – 2017	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
2009 – 2010	Biologiestudium an der Universität Wien
2009	Abschluss International Baccalaureate (IB)
2003 – 2009	Dresden International School, Dresden
2000 – 2003	Rudolf-Steiner-Schule Nürtingen
1997 – 2000	Friedrich-Glück-Grundschule Nürtingen

Weitere Kenntnisse

Sprachen:	Deutsch – Muttersprache Englisch – fließend in Wort und Schrift Französisch – Grundkenntnisse
Software:	MS Powerpoint, MS Word, MS Excel – sehr gut SAP und EndNote
Sonstige:	Führerscheinklasse B und BE 10-Finger-Schreibsystem